



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

**DEMİYELİNİZAN HASTALIKLAR VE LİMBİK
ENSEFALİT HASTALARINDA OTOANTİKOR
POZİTİFLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Hikmet KIZTANIR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nur AYDINLI

**İSTANBUL
2015**

ÖNSÖZ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimi süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, destek ve yardımlarını gördüğüm başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mübeccel DEMİRKOL olmak üzere, tüm değerli öğretim üyelerine,

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübesi ile beni yönlendiren, tezimin her aşamasında bana yol gösteren, hastanemizdeki disiplinli kişiliği yanında, bilgi birikimi ve tecrübesi ile bize yol gösteren saygıdeğer tez danışmanım Prof. Dr. Nur AYDINLI'ya, tezimin düzenlenmesinde emeği geçen Prof. Dr. Zeynep TAMAY'a

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm Tıpta Uzmanlık Öğrencisi arkadaşlarıma ve uzmanlarıma,

Aynı ortamda çalışmaktan keyif aldığım tüm Çocuk Sağlığı Enstitüsü ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına,

İstatistiksel analiz çalışmalarında büyük bir özveri gösteren Sayın Seher GÖKÇE'ye,

Tüm eğitim ve Tıpta uzmanlık öğrenciliğim süresince, her zaman beni destekleyen, zor günlerimde hep yanımda hissettiğim, beni sevgi ile büyütüp yetiştiren sevgili anneme, kardeşlerime,

Tıpta Uzmanlık Öğrenciliğim ve eğitimim süresince olduğu gibi tezimin hazırlanması sırasında da hep yanımda olan, sevgisini ve desteğini her zaman hissettiğim biricik eşime ve henüz iki yaşında olan, varlığı ile bana güç veren oğluma teşekkür ederim.

Dr. Hikmet KIZTANIR

İstanbul 2015

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
KISALTMALAR.....	vi
ÖZET	1
SUMMARY	3
1. GİRİŞ ve AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. MULTİPL SKLEROZ	6
2.1.1. Tanım	6
2.1.2. Epidemiyoloji	7
2.1.3. Etiyoloji.....	7
2.1.4. Patoloji ve Patogenez	8
2.1.5. Tanı	9
2.1.6. Klinik.....	11
2.1.7. Tedavi.....	14
2.1.7.1. Akut atak tedavisi	14
2.2. GUİLLAİN BARRE SENDROMU	16
2.2.1. Patofizyoloji.....	16
2.2.2. Klinik Özellikler	17
2.2.3. Guillain Barre Sendromu Klinik Varyantları	17
2.2.3.1. Akut inflamatuvar demiyelinizan poliradikülonöropati.....	17
2.2.3.2. Miller-Fisher Sendromu	18
2.2.3.3. Akut motor aksonal nöropati	18
2.2.3.4. Akut motor-duysal aksonal nöropati.....	19
2.2.3.5. Akut otonomik nöropati	19
2.2.3.6. Faringeal-servikal-brakiyal varyant	19
2.2.4. Tanı ve Ayırıcı Tanı.....	19
2.2.5. Laboratuvar Bulguları	22
2.2.6. Klinik Seyir ve Prognoz.....	23
2.2.7. Tedavi.....	24

2.3. AKUT DİSSEMİNE ENSEFALOMİYELİT	26
2.3.1. Giriş	26
2.3.2. Epidemiyoloji	26
2.3.3. Patoloji ve patogenez	27
2.3.4. Klinik ve Prognoz	27
2.3.5. Laboratuvar	28
2.3.6. Görüntüleme	28
2.3.7. Tedavi	29
2.4. NÖROMYELITİS OPTİKA	30
2.4.1. Giriş	30
2.4.2. Klinik ve Tanı	30
2.4.3. Tedavi	31
2.5. PARANEOPLASTİK NÖROLOJİK SENDROMLAR	32
2.5.1. Patogenez	33
2.5.2. Paraneoplastik Nörolojik Sendromlarında Tanı	34
2.5.3. Paraneoplastik Sendromlar	36
2.5.3.1. Ensefalomiyelit	36
2.5.3.2. Serebellar Dejenerasyon	37
2.5.3.3. Opsoklonus-Myoklonus	37
2.5.3.4. Miyelopatiler	38
2.5.3.5. Retinopatiler	38
2.5.3.6. Periferik Nöropatiler	39
2.5.3.7. Lambert-Eaton miyastenik sendromu (LEMS)	40
2.5.3.8. İnflamatuvar Miyopatiler	41
2.5.3.9. Limbik Ensefalit	41
2.5.3.10. Anti-Nmda Reseptör Ensefaliti	42
2.5.4. Paraneoplastik Sendromların Tedavisi	44
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	46
4. BULGULAR	49
5. TARTIŞMA	64
6. SONUÇLAR	70
7. KAYNAKLAR	72
8. ÖZGEÇMİŞ	86

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: 2005 MS gözden geçirilmiş McDonald tanı kriterleri.....	10
Tablo 2: Multipl skleroz alanda yayılım için Barkhof ve Tintore kriterleri	11
Tablo 3: Multipl skleroz zamanda yayılım için 2005 gözden geçirilmiş Mc Donald kriterleri.....	11
Tablo 4: GBS tanı kriterleri	20
Tablo 5: GBS ayırıcı tanısı	21
Tablo 6: Paraneoplastik nörolojik sendromlar	32
Tablo 7: Genel özellikler	49
Tablo 8: Olguların hastalıklara ve antikor durumuna göre dağılımı.....	50
Tablo 9: Başvuru sırasında klinik özellikler	52
Tablo 10: Antikor durumuna göre klinik özellikler	53
Tablo 11: Hastalıklara göre klinik özellikler	55
Tablo 12: Antikor durumuna göre infeksiyon durumunun değerlendirilmesi.....	56
Tablo 13: Hastalıklara göre infeksiyon durumunun değerlendirilmesi.....	56
Tablo 14: İnfeksiyon durumuna göre klinik özellikler.....	57
Tablo 15: Antikor durumuna göre BOS bulguların değerlendirilmesi.....	58
Tablo 16: Antikor durumuna göre MRG tutulum ve EEG bulguları	58
Tablo 17: Hastalıklara göre MRG tutulum ve EEG bulguları	60
Tablo 18: Antikor durumuna göre tedavinin değerlendirilmesi.....	61
Tablo 19: Hastalıklara göre tedavinin değerlendirilmesi.....	61
Tablo 20: Antikor durumuna göre tedavi yanıtının değerlendirilmesi.....	62
Tablo 21: Hastalıklara göre tedavi cevabının değerlendirilmesi.....	63

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: Hastalıklara göre antikor pozitifliği (%)	51
Şekil 2: Cinsiyete göre antikor durumu	50
Şekil 3: Antikor durumuna göre klinik bulgular (%).....	54
Şekil 4: Antikor durumuna göre MRG tutulumu (%).....	59
Şekil 5: Hastalıklara göre MRG tutulumu (%).....	60
Şekil 6: Antikor durumuna göre başvuru MRSK ve taburcu MRSK ortalamaları.....	62
Şekil 7: Hastalıklara göre başvuru MRSK ve taburcu MRSK ortalamaları.....	63

KISALTMALAR

ADEM	:	Akut dissemine ensefalomyelit
AGE	:	Akut gastroenterit
AGNA	:	Antiglial nükleer antikor
AIDP	:	Akut inflamatuvar demiyelinizan poliradikülonöropati
AMAN	:	Akut motor aksonal nöropati
AMSAN	:	Akut motor duysal aksonal nöropati
BAEP	:	Brainstem auditory evoked potential
BOS	:	Beyin omurilik sıvısı
BT	:	Bilgisayarlı tomografi
CAR	:	Cancer associated retinopathy
CJ	:	Campylobacter jejuni
CMV	:	Cytomegalovirüs
ÇÇMS	:	Çocukluk çağı multiple skleroz
DNMO	:	Devic'in nöromyelitis optikası
DTR	:	Derin tendon refleksi
EBV	:	Ebstein barr virüs
EEG	:	Elektroensefalografi
EMG	:	Elektromiyografi
EM	:	Enfeksiyöz mononükleoz
FDG	:	Florodeoksiglukoz
GABA	:	Gamma aminobutirik asit
GAD	:	Glutamik asit dekarboksilaz
GBS	:	Guillain barre sendromu
GKS	:	Glaskow koma skalası

GM	:	Ganglia miyozit
HSV	:	Herpes simpleks virüs
HT	:	Hipertansiyon
HZV	:	Herpes zoster virüs
IFN-γ	:	İnterferon gama
IGG	:	İmmunoglobulin g
IL	:	İnterlökin
IVIG	:	Intravenöz immünoglobulin
KBB	:	Kan beyin bariyeri
KHAK	:	Küçük hücreli akciğer kanseri
KİS	:	Klinik izole sendrom
KSB	:	Kan sinir bariyeri
KŞ	:	Kan şekeri
LE	:	Limbik ensefalit
LEMS	:	Lambert eaton miyastenik sendromu
LP	:	Lomber ponksiyon
MAG	:	Myelin associated glycoprotein
MAR	:	Melanoma associated retinopathy
MBP	:	Myelin basic protein
MFS	:	Miller fisher sendromu
MG	:	Miyastenia gravis
MHC	:	Major histocompatibility complex
MOG	:	Myelin oligodendrocyte glycoprotein
MP	:	Mycoplasma pneumoniae
MRG	:	Manyetik rezonans görüntüleme
MRS	:	Manyetik rezonans spektroskopi
MRSK	:	Modifiye rankin skalası
MS	:	Multipl skleroz
MSS	:	Merkezi sinir sistemi

NMDAR	:	N-metil-D-aspartat tipi glutamat reseptörü
NMO	:	Nöromyelitis optika
OKB	:	Oligoklonal bant
OCT	:	Optik koherent tomografi
ON	:	Optik nörit
PNS	:	Paraneoplastik nörolojik sendrom
PSS	:	Periferik sinir sistemi
PE	:	Plasma exchange
PET	:	Pozitron emisyon tomografisi
PPMS	:	Primer progresif multipl skleroz
PLP	:	Proteolipid protein
RRMS	:	Relapsing-remitting multipl skleroz
SDS	:	Standart deviasyon skoru
SEP	:	Somatosensory evoked potential
SLE	:	Sistemik lupus eritematozus
SPMS	:	Sekonder progresif multipl skleroz
SPSS	:	Statistical package for social sciences
TGF	:	Transforming growth factor
TM	:	Transvers myelit
TNF	:	Tümör Nekrotizan Faktör
ÜSYE	:	Üst solunum yolu enfeksiyonu
VEP	:	Visual evoked potential
VGKC	:	Voltage gated potassium channel
VGCC	:	Voltage gated calcium channel
VKİ	:	Vücut kitle indeksi

ÖZET

Amaç: Merkezi sinir sistemi (MSS) semptom ve bulguları ile başvurmuş olan demiyelinizan hastalık ve limbik ensefalit (LE) hastalarında retrospektif olarak elde edilmiş paraneoplastik panel ile değerlendirilen otoantikorların varlığı araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimize 1.1.2011-31.12.2014 yılları arasında başvuran demiyelinizan hastalık ve LE tanısı alan 39 hastanın başvuru şikayetleri, nörolojik muayeneleri, otoantikor varlığı, aldıkları tedaviler, elektroensefalografi, radyolojik incelemeler ve beyin omurilik sıvısı (BOS) bulguları retrospektif olarak değerlendirildi. Demiyelinizan hastalık tanısı alan hastalar ise kendi içinde multiple skleroz (MS), guillain barre sendromu (GBS), akut dissemine ensefalomyelit (ADEM), transvers myelit (TM) gruplandırılarak incelendi. Otoimmün antikorlar, İstanbul Tıp Fakültesi İmmünoloji laboratuvarında immünfloresan yöntemi ile çalışıldı ve ELİSA yöntemi ile doğrulaması yapıldı. Tüm otoantikor değerleri pozitif ve negatif olarak ayrı ayrı kaydedildi. Otoantikor pozitif olan hastaların sıklığı ve aldıkları tedaviler belirlendi. Tedaviye yanıtı Modifiye Rankin Skalası (MRSK) ile değerlendirildi.

İstatistiksel analiz için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) paket programı 15,0 versiyonu kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde kabul edilerek değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza alınan 39 hastanın 17'si (%43,6) erkek ve 22'si (%56,4) kız idi. Ortalama yaş 9.59 ± 4.95 olarak saptandı. Hastalıklar bazında değerlendirdiğimizde 14 hasta MS, 8 hasta GBS, 5 hasta ADEM, 4 hasta TM, 8 hasta LE tanısı almıştı. Çalışmamızda 39 hastanın 7 sinde (%18) antikor pozitif saptandı. N-metil D-aspartat reseptör antikoru (NMDAR) beş vakada pozitif (5/30) bulundu. Bunlardan biri MS (1/14) dört tanesi LE (4/8) idi. AMPA-1, AMPA-2, CASPR-2 (VGKC), anti- LGI-1 (VGKC), GABAR B1 antikorları 30 vakada araştırıldı ve hepsinde negatif olarak saptandı. Hu, Yo, Ri, PNMA2/Ta, CV2.1, amfifizin antikorları 31 vakada araştırıldı. İki vaka da MS olmak üzere Yo (1/14) ve PNMA/TA (1/14) antikoru pozitif saptandı, diğer antikorların negatif olduğu görüldü. Antikor negatif olan 32 olgunun 6'sında (%19)

afazi, 8'inde (%25) nöbet, 4'nde (%12,5) kan basıncı değişiklikleri, 10'nda (%31) taşikardi/bradikardi saptandı. Antikor pozitif olan 7 olgunun 3'nde (%43) afazi, 3'nde (%43) nöbet, 2'sinde (%29) kan basıncı değişiklikleri, 2'sinde (%29) taşikardi/bradikardi saptandı. Çalışmamızda 23 hastaya lomber ponksiyon (LP) yapıldı. LP yapılan 18 santral demiyelinizan sendrom ve LE hastalarının BOS total protein ortalaması 43.6 mg/dl, BOS glukoz ortalaması 69 mg/dl olarak saptandı. BOS kültürleri LP yapılan tüm hastaların BOS kültürü steril saptandı. Antikor pozitif olan hastaların kranial manyetik rezonans görüntülemesinin (MRG) %85'inde tutulum ve elektroensefalografi (EEG) bulgusu %75 olarak saptanmıştır. Tüm hastalara immünoterapi uygulandı. Sadece steroid 13 (%33) vakaya, sadece intravenöz immunoglobulin (IVIG) 15 (%38) vakaya, steroid ve IVIG 9 (%23) vakaya, steroid ve/veya IVIG sonrası plasma exchange (PE) 6 (%15) vakaya uygulandı. Antikor pozitif olan 7 vakadan sadece steroid 3 (%43) vakaya, sadece IVIG 2 (%29) vakaya, steroid ve IVIG 1 (%14) vakaya, steroid ve/veya IVIG sonrası PE 1 (%14) vakaya uygulandı. Antikor negatif olanlara da aynı tedaviler uygulandıktan sonra tedavi yanıtları MRSK'ye göre kıyaslandı. Antikor pozitif olanlar MRSK 4' den 2.57'ye antikor negatif olanlar 3.72'den 2.22'ye düşüş gösterdi.

Sonuç: Antikor pozitif ve negatif gruplar arasında klinik, BOS, radyolojik bulgular ve tedaviye yanıt prognozu açısından fark saptanmamıştır. Demiyelinizan ve LE hastalarında tanımlanan antikorlar tanıda yardımcı olsa da, klinik ve prognozu belirlememde yardımcı dokunabilecek yeni hedeflerin araştırılması gereklidir.

Anahtar kelimeler: demiyelinizan hastalık, limbik ensafalit, otoantikor

SUMMARY

Objectives: The presence or absence of autoantibodies was determined in retrospect in the paraneoplastic panel results of patients with demyelinating diseases or limbic encephalitis who presented with CNS-associated symptoms or findings.

Materials and Methods: Thirty nine patients who admitted to the hospital between 1.1.2011 and 31.12.2014 with a diagnosis of demyelinating disease and limbic encephalitis were studied; their presenting complaints, neurological examinations, presence of autoantibodies, past medical treatments, EEG, radiological screenings and CSF findings were retrospectively evaluated. Patients with a diagnosis of demyelinating disease were further examined by assembling them into groups MS, GBS, ADEM, TM. In Istanbul Medical University Immunology lab, autoimmune antibodies were studied with immunofluorescence techniques and followed by ELISA for the confirmation. All of the autoantibody results were recorded separately as positive and negative. The prevalence of patients with positive autoantibody results and their past medical treatments were determined. Modified Rankin Scale (MRSK) was used in order to evaluate the response to the treatment.

The 15,0 version of SPSS software program was used for the statistical analysis. Statistical results were accepted based on a 95% confidence level, and $p < 0.05$ was accepted as significance level.

Results: A total of 39 patients (17 males, 43.6% and 22 females, 56.4%) were analyzed and mean age was 9.59 ± 4.95 . When the diagnoses were evaluated; 14 patients had MS, 8 patients had GBS, 5 patients had ADEM, 4 patients had TM and 8 patients had LE. 7 patients in our study out of 39 total patients (18%) had positive antibody results. 5 patients had positive NMDA receptor antibody (5/30); of which was with MS (1/14) and 4 were with LE (4/8). AMPA-1, AMPA-2, CASPR-2 (VGKC), anti- LGI-1 (VGKC), GABAR B1 antibodies were investigated in 30 patients and the results were stated as negative. Hu, Yo, Ri, PNMA2/Ta, CV2.1, Amphiphysin antibodies were investigated in 31 patients; and 2 patients with MS had tested positive for Yo (1/14) and PNMA2/Ta (1/14) antibodies and the other patients were tested negative. 32 patients with negative antibody results were evaluated; and it was resulted that 6 (19%) had aphasia, 8 (25%) had seizures, 4 (12,5%) had blood pressure changes, 10 (31%) had

tachycardia/bradycardia. Out of 7 patients with positive antibody results, 3 (43%) had aphasia, 3 (43%) had seizures, 2 (29%) had blood pressure changes, 2 (29%) had tachycardia/bradycardia. In our study, LP was performed in 23 patients and 18 demyelinating disease and LE was detected that average CSF total protein was 43.6 mg/dl, and average CSF glucose level was 69 mg/dl. CSF cultures were sterile in all patients having a LP performed. Among the patients with positive antibody results, 85 % had cranial MRG involvement and 75% had EEG findings. Immunotherapy was applied to all patients involved in the study. Only steroid was given to 13 (33%) patients, only IVIG was given to 15 (38%) patients; and 9 (23%) patients had both steroid and IVIG, and 6 (15%) patients were given steroid and/or IVIG after PE. Among 7 patients with positive antibody results, only steroid was given to 3 (43%) patients, only IVIG was given to 2 (29%) patients, 1 patient had both steroid and IVIG given, and steroid and/or IVIG after PE was given to 1 (14%) patient. The same treatment procedures were performed for the patients with negative antibody results and treatment outcomes were compared and assessed based on MRSK. Antibody- positive ones showed a decrease from mRS 4 to 2.57; and antibody-negative ones decreased from MRSK 3.72 to 2.22.

Conclusion: We found no differences in clinical features, CSF and imaging findings, response to treatment and prognosis between patients with and without the pertinent antibodies. Although such antibodies are helpful in diagnosing demyelinating diseases and LE, new markers need to be sought that may help in predicting the prognosis.

Key words: demyelinating disease, limbic encephalitis, autoantibody

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Demiyelinizan hastalıklar, sinir sistemindeki nöronlarda myelin kılıfı hasarı sonucu meydana gelen hastalıkların genel ismidir. Bu hasar etkilenen sinirlerde sinyallerin iletimini bozar. Sonuç olarak iletim yeteneğindeki azalma; his kaybına, hareket, algı ya da sinirlerin rol aldığı diğer işlevlerin yetersizliğine neden olmaktadır. Demiyelinizan hastalıklarda normal miyelin enfeksiyöz, otoimmün, toksik, metabolik ve vasküler nedenlerde bozulabilir (1,2).

Limbik ensefalit de otoantikorlar ile oluşan, önceleri sadece paraneoplastik olduğu düşünülen, günümüzde ise malignensi olmaksızın da geliştiği bilinen bir hastalıktır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda otoimmün kökenli hastalıklarda, otoantikor sıklığının tanımlanmış viral etiyolojiler kadar sık olduğu görülmüştür. Nöronal antikor aracılı hastalıkların tanı ve tedavisinde gecikme nörolojideki prognozun kötü olmasına yol açmaktadır. Hastaların çoğu kortikosteroid, intravenöz immünglobulin, plazmaferez ve ritüksimab gibi immunsupresif tedaviye yanıt vermektedir. Otoantikor sıklığının belirlenmesi erken tanı ve tedavi açısından önem taşımaktadır (3,4).

Bu çalışmada, MSS semptom ve bulguları ile başvurmuş olan hastalarda paraneoplastik panel ile değerlendirilen otoantikorların varlığı retrospektif olarak araştırıldı. Otoantikor pozitif olan hastaların sıklığı, tedaviye verdikleri yanıtı, aldıkları tedaviler ve hastanede yatış süreleri değerlendirildi, otoantikor saptanmayan hastalarla karşılaştırıldı.

İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'na 1.1.2011-31.12.2014 yılları arasında başvuran ve demiyelinizan hastalık ve limbik ensefalit tanısı alan hastalar çalışmamıza alındı. Hastaların öyküleri, başvuru şikayetleri, nörolojik muayeneleri, aldıkları tedaviler, EEG, MRG ve BOS bulguları değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MULTİPL SKLEROZ

Tarihte ilk MS hastası, Hollanda'da St Lidwina of Schiedam (1380-1433) adındaki bir kadında 15 yaşında iken başlayan yineleyici bir nörolojik hastalık olarak tanımlanmıştır (5). Bunu 1824'te Olivier'in bildirisi izler. Bundan kısa süre sonra Carswell, patolojik anatomi atlasında bir MS olgusu sunmuştur. Cruveilhier klinik olgu sunumlarıyla birlikte MS'in tüm patolojik tanımını atlasında basmıştır. Literatürde bildirilen çocukluk çağı MS hasta sayısı 1980 yılına kadar sadece 136 iken, 1990'lı yıllardan itibaren, görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ve çocukluk çağı multiple sklerozun (ÇÇMS) tedavisinin hastalığın erken döneminde başlanmasıyla, hastalığın aktivitesinin azaldığının gösterilmesiyle hızla artmıştır. Bugünkü verilere göre tüm MS hastalarının %1 kadarı 10 yaşından, %15 kadarı da 18 yaşından önce başladığı düşünülmektedir (6).

2.1.1. Tanım

MSS çeşitli lokalizasyonlarda etkileyen, genetik ve çevresel etmenlerin karmaşık etkileşimleri sonucu oluştuğu varsayılan, otoimmün, inflamatuvar, demiyelinizasyon yanında akson hasarı ile karakterize otoimmün bir merkezi sinir sistemi hastalığıdır. Tipik olarak alevlenmeler ve dinlenme dönemleriyle seyredip, bir süre sonra iyileşme dönemlerinin olmadığı progresif evreye geçen, çocuklarda ortalama 25 yıl sonra hareket kabiliyetinin kaybedilmesiyle karakterize bir tablo gösterir. Hastalığın çeşitli evreleri için farklı terimler kullanılmıştır. Ataklarla seyreden döneme 'relapsing-remitting multipl skleroz' (RRMS) denirken, bir süre sonra ataklar arası tam düzelme olmadan devamlı artan özürlülük ile seyreden dönem için 'sekonder progresif multipl skleroz' (SPMS) terimi kullanılmaktadır. Hastalığın başından beri tam düzelme olmaksızın özürlülüğün giderek arttığı tablo için ise 'primer progresif multipl skleroz' (PPMS) tanımı kullanılmaktadır. PPMS tüm erişkin hastaların %20'sini oluşturmakla birlikte çocuklarda çok nadir görülmektedir. Son yıllarda erken tanı çabalarının artması ile MS

gelişme ihtimali yüksek tek bir klinik atak geçiren ancak MS tanı kriterlerini karşılamayan hastalar için 'klinik izole sendrom' (KİS) terimi kullanılmaya başlanmıştır. Yine son dönemde, başka nedenlerle manyetik rezonans görüntüleme incelemesi yapılan ve MS'a benzer lezyonların saptandığı hastalar için henüz genel kabul görmese de 'subklinik MS' ya da 'radyolojik izole sendrom' gibi terimler kullanılmaya başlanmıştır. Çocuk hastalarda MSS'de demiyelinizan bozuklukları tanımlamadaki karmaşıklığı gidermek amacıyla 2007 yılında Pediatrik MS derneği bir konsensus raporu yayımlamıştır (7).

2.1.2. Epidemiyoloji

MS en sık 20-40 yaş arasında görülmekle birlikte, 2-80 arası her yaşta başlayabilmektedir. MS'ın 16 yaş altı popülasyonda daha nadir, yaklaşık %4-5 sıklıkta, görüldüğü dikkati çekmiştir (8,9). Prevalansı dünya üzerinde bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Kurtzke çok sayıdaki epidemiyolojik çalışma sonuçlarını toplayarak prevalanslarına göre yüksek, orta, düşük prevalans oranları gösteren coğrafi bölgeleri tarif etmiştir. Yüz binde otuzdan fazla ile Kuzey Avrupa, Güney Avustralya ve Kuzey Amerika en yüksek prevalanslı bölgelerdir (10). Kanadalı çocuklar ile yapılan bir çalışmada, akut demiyelinizan atak insidansı 0.94:100000 iken, optik nörit (ON), ADEM ve TM insidansları hemen hemen eşit (0.2:100000) bulunmuştur (11). Prevalanstaki bölgesel farklılıklar çevresel ve genetik faktörlere bağlanmaktadır. İlk atak en sık 9-13 yaşları arasında görülür (12). Kız erkek oranı adolesan dönemde erişkin oranlarına benzerken (13,14), yaş küçüldükçe erkeklerde görülme oranı artmaktadır (15).

2.1.3. Etiyoloji

Çocukluk çağı MS etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik olarak duyarlı kişilerde çevresel faktörlerin hastalığa neden olduğu en çok kabul gören teoridir. Dizigotik ikizlerde MS gelişme riski %5 iken, monozigotik ikizlerde altı kat daha fazla olarak %31 bulunmuştur (16). Birinci derece akrabalarda risk %5'den az olmakla birlikte, genel popülasyona göre yine de 20-40 kat daha fazladır (17). Bununla birlikte olguların çoğu sporadiktir. Genetik faktörlerin yanında doğum yeri ve doğum mevsimi ile de hastalık sıklığı arasında ilişki bulunmuştur. Örneğin ilkbahar-yaz döneminde diğer mevsimlere göre atak sayısı ve hastalık aktivitesi daha fazladır (18). Kişinin

yaşadığı yer, viral infeksiyon geçirme (özellikle EBV), sigara dumanına maruz kalma, ve vitamin D eksikliği MS gelişimi için en çok suçlanan çevresel faktörlerdir (19).

2.1.4. Patoloji ve Patogenez

MS klinik olarak olduğu gibi patogenetik olarak oldukça heterojen bir grup demiyelinizan hastalıktır (20). Temel olarak beyaz cevheri tutmakla birlikte, gri cevher de hastalığın erken dönemlerinden itibaren etkilenmektedir (21). Genetik olarak yatkın bir bireyin olasılıkla prepubertal dönemde spesifik ya da nonspesifik bir etken ile karşılaşması sonucu bir immün aktivasyonun oluştuğunu düşünülmektedir. Bilinen tek gerçek, myelin proteinleri myelin basic protein (MBP), myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG), myelin-associated glycoprotein (MAG), proteolipid protein (PLP) başta olmak üzere MSS'nin birçok yapı taşının bu immün atağın hedefi olduğudur (1,22).

Otoimmün hipotezlere göre, myelin antijenine spesifik T hücreler, lezyonu infiltre ederek otoimmün efektör bir mekanizma başlatır. Bu mekanizmalar arasında sitotoksik T hücreleri, antikor bağımlı olaylarla myelin opsonizasyonu ya da komplement aktivasyonu, sitotoksik sitokinlerin salınması, tümör nekrotizan faktör (TNF) ya da reaktif oksijen molekülleri gibi efektör moleküllerin salınımı bulunur (23).

Periferik sinir sisteminde (PSS) ya da MSS'de lokal immün cevap oluşturmak üzere aktive immünokompetan hücrelerin MSS'de kan beyin bariyeri (KBB) ve PSS'de kan sinir bariyerini (KSB) geçmesi gerekir. MS, aktive olmuş myelin spesifik T hücrelerinin MSS'ye girmesi ile oluşan inflamatuvar, demiyelinizan bir hastalıktır. MSS'ye giren CD4 hücreler, antijen sunucu hücrelerin yüzeyinde bulunan oto antijenlerle karşılaşınca lokal olarak aktive olurlar ve farklı sitokin profili ve etki mekanizmalarına sahip olan Th1-Th2 hücrelere dönüşürler. MS'de oluşan inflamasyonun temel sebebi, proinflamatuvar Th1 hücrelerinin aşırı aktive olmasıdır. Aktif lezyonlarda KBB'de bozulma, proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerle bunların reseptörlerinde lokal ekspresyon oluşur (24).

Myelin kılıfını içeren güçlü inflamatuvar reaksiyon ayrıca aksonal hasarlanmaya yol açar. Bu durum MS'de geri dönüşsüz nörolojik tutulumun patolojik karşılığıdır (25). MS patogenezi ve patolojisi konusunda göz ardı edilemeyecek tek gerçek bu kalıcı doku hasarının erken dönemde ortaya çıkmasıdır. Bu bilgi kalıcı akson hasarı açısından çok

önemlidir (26). MS hastalarında kalıcı geri dönüşümsüz dizabilitenin en güçlü ileri sürülen nedeni aksonal hasarlanmadır. Erken hastalık dönemlerinde çok belirgin olan remiyelinizasyon ileri evrelerde giderek azalmaktadır. Bu nedenle erken ve etkin immünmodülasyon tedavileri bugün için büyük önem taşımaktadır. Bununla birlikte inflamasyon sırasında lökositlerden üretilen nörotrofik faktörlerin önemi de bizi gelecekte MS tedavisinde yalnızca immünomodülatör tedavilerin yeterli olamayacağı gerçeği ile karşı karşıya getirmektedir (26,27).

2.1.5. Tanı

MS esas itibarı ile klinik bir tanıdır. MS klinikte, MSS'deki lezyonların zamansal ve bölgesel dağılımı ile tanınır. MRG, nörofizyolojik testler ve BOS incelemesi tanıya ulaşmada önemli katkılar sağlar. Hastalığın kesin spesifik bir laboratuvar bulgusu olmadığından ve klinik tablonun çeşitliliği nedeni ile tanıyı kolaylaştırmak ve standardize etmek amacı ile birçok tanı kriteri önerilmiştir. Schumacher (1965), Rose (1976) ve Poser (1983) kriterleri uzun süreden beri kullanılmaktadır. Mc Donald's kriterleri ise en yeni olanıdır (28).

Tanı için belirli bir süre boyunca MSS'de değişik bölgelerin (alanda yayılım) tutulumunun gösterilmesi gerekir. Önceleri MSS'de farklı bölgelerin tutulumunu göstermek için ikinci farklı bir klinik atak gerekirken, MRG'nin kullanıma girmesiyle ikinci bir atak beklenmeksizin MSS'de farklı bir bölgenin tutulumunun gösterilmesi (ilk ataktan en az 3 ay sonra MRG'de yeni lezyon) tanı için yeterli olmuştur (29). İntratekal inflamasyonun bir göstergesi olan spesifik oligoklonal bantların (OKB) ya da artmış immünglobulin G (IgG) indeksinin BOS'da gösterilmesi ve elektrofizyolojik olarak uyarılmış potansiyellerle (visual evoked potential (VEP), somatosensory evoked potential (SEP), brainstem auditory evoked potential (BAEP)) beyaz cevher iletim yavaşlamasının gösterilmesi tanıyı destekleyici bulgulardır (28,30). Optik koherent tomografi (OCT) son yıllarda MS hastalarında kullanılmaya başlanmış, sadece miyelinsiz aksonlardan oluşan retinal doku kalınlığını ölçerek, akson kaybını, dolayısıyla nörodejenerasyonu gösteren, invazif olmayan ve kolay uygulanabilen bir tekniktir. VEP ile birlikte optik tutulumu ve VEP'den farklı olarak da akson kaybını gösterir. ON geçirmeyen hastalarda da hastalık progresyonuyla birlikte retinal doku kaybı görülmektedir (31).

Tablo 1: 2005 MS gözden geçirilmiş McDonald tanı kriterleri (29)

Klinik tablo	MS tanısı için gerekli ek bulgular
≥ 2 atak ¹ ; ≥ 2 lezyonun objektif klinik bulgusu	Yok ²
≥ 2 atak ¹ ; 1 lezyonun objektif klinik bulgusu	Alanda yayılımın gösterilmesi MRG ³ ya da MS ile uyumlu ≥ 2 MRG lezyonu ve pozitif BOS bulgusu ya da Farklı bir lezyonun neden olduğu ⁴ yeni bir atak ¹ beklenmesi
1 atak ¹ ; ≥ 2 lezyonun objektif klinik bulgusu	Zamanda yayılımın gösterilmesi MRG ⁵ ya da İkinci klinik atak ¹
1 atak ¹ ; 1 lezyonun objektif klinik bulgusu (monosemptomatik tablo klinik izole sendrom)	Alanda yayılımın gösterilmesi MRG ³ ya da MS ile uyumlu ≥ 2 MRG lezyonu ve pozitif BOS bulgusu ⁴ ve Zamanda yayılımın gösterilmesi MRG ⁵ ya da İkinci klinik atak ¹
MS düşündürülen sinsi nörolojik progresyon	1 yıllık progresyon (retrospektif ya da prospektif olarak gösterilen) ve Aşağıdakilerin ikisinin olması • Pozitif beyin MRG'si (9 T2 lezyonu ya da ≥ 4 T2 lezyonu ve pozitif VEP)⁶ • Pozitif spinal kord MRG (2 fokal T2 lezyonu) • Pozitif BOS⁴
Eğer kriterler karşılanmış ve klinik tabloyu daha iyi açıklayabilecek başka neden yoksa, tanı MS'tir. Klinik tablo MS ile uyumlu ancak kriterler tam olarak yerine getirilmemişse, tanı 'muhtemel MS'tir. Tanı ve takip aşamasında klinik tabloyu daha iyi açıklayacak başka bir tanı saptanırsa, tanı 'MS değildir'. 1 Atak, inflamatuvar ve demiyelinizan bir nedenden kaynaklandığı düşünülen nörolojik bozukluk süreci olarak tanımlanır. En az 24 saat sürmüş olmalıdır (objektif bulgularla saptanmalı ya da hikaye objektif bulgularla desteklenmelidir.) 2 Ek teste gerek yoktur. Ancak 'MRG, BOS' incelemeleri yapıldı ve negatif bulundu ise tanı için çok temkinli olunmalıdır. Ayırıcı tanı dikkatle yapılmalıdır. Tabloyu daha iyi açıklayabilecek bir neden olmamalı ve MS tanısını destekleyecek bazı objektif bulgular olmalıdır. 3 Alanda yayılımın gösterilmesi için Barkoff ve Tintore MRG kriterleri karşılanmalıdır (Tablo 2). 4 Pozitif BOS, 'isoelectric focusing' gibi kabul görmüş yöntemlerle BOS'ta serumdakilerden farklı oligoklonal bantların ya da artmış IgG indeksinin gösterilmesi ile belirlenir. 5 Tablo 3'deki Mc Donald zamanda yayılım kriterlerini karşılamalı 6 MS'te görülen tipte anormal VEP	

Tablo 2: MS alanda yayılım için Barkhof ve Tintore Kriterleri (29)

Asağıdakilerin en az 3 tanesinin olması • En az bir Gadolinyum tutan lezyon ya da gadolinyum tutan lezyon yoksa en az 9 T2 hiperintens lezyon olması • En az 1 infratentoryal lezyon olması • En az 1 jukstakortikal lezyon olması • En az 3 periventriküler lezyon olması Not: Bir spinal kord lezyonu bir infratentoryal beyin lezyonu ile eşdeğerdir. Bir kontrast tutan spinal kord lezyonu, bir kontrast tutan beyin lezyonu ile eşdeğerdir ve her bir spinal kord lezyonu beyin lezyonları gibi toplam T2 lezyon sayısını bulmak için ayrı ayrı sayılır.

Tablo 3: MS zamanda yayılım için 2005 gözden geçirilmiş Mc Donald kriterleri (29)

• Ataktan en az 3 ay sonra, atakla uyumlu olmayan farklı bir lokasyonda Gadolinyum tutulumunun izlenmesi ya da • Atak başlangıcından en az 30 gün sonra yapılan MRG’de önceki incelemeyle karşılaştırıldığında yeni bir T2 lezyon saptanması

2.1.6. Klinik

Çocuklardaki ilk MS atağı, akut demiyelinizan sendromlardan (ON, ADEM, TM, polifokal ya da monofokal disfonksiyon) herhangi biri olabilir. İlk kez demiyelinizan atak geçiren 296 çocuk hastanın prospektif takibinde, ortalama 2.9 yıl sonra hastaların %56.7’sinde MS ile uyumlu ikinci atak geçirdiği görülmüştür (6). Bu hastaların çoğunda ilk klinik bulgular duysal, motor ya da sfinkter anormallikleri (%56.7), beyin sapı bulguları (%41), ON (%22), ve TM (%14) olarak saptanmıştır.

Optik nörit çocukluk çağı MS tanısı almış çocuklarda %14-35’inde ilk atak olarak karşımıza çıkar. Daha çok tek taraflıdır, ancak her iki gözü de tutabilir. Ağrılı, puslu görme şikayetiyle hasta başvurur. Takipte %85 oranında tam düzelme görülür (6,32). ON sonrası MS tanısını koyduracak ikinci atak yıllar sonra da ortaya çıkabilir. Yapılan bir çalışmada ilk atak sırasında en az bir T2 beyaz cevher lezyonu olması MS gelişme

riskini ilk iki yılda %68'e çıkarırken, MRG'de lezyon olmayanlarda iki yıl sonunda hiç MS gelişmemiştir (33). ON'ın MSS vaskülit, sistemik lupus eritematozus (SLE), Lyme hastalığı ve diğer infeksiyonların ilk bulgusu da olabileceği unutulmamalıdır. ON, TM birlikteliğinde (aynı anda ya da farklı zamanlarda) şu üç bulgudan ikisinin olması nöromyelitis optika (NMO) tanısını koydurur: 1) en az 3 vertebral segment uzunluğunda tutulum, 2) beyinde lezyon olmaması ya da MS ile uyumlu lezyon olmaması, 3) NMO IgG pozitifliği (34). Buna karşın erişkin NMO hastalarının %10'unda MS ile benzer, hatta MS için alanda yayılım kriterlerini karşılayabilecek kadar beyin lezyonları bulunmaktadır. ADEM, MSS'de yaygın demiyelinizan lezyonların neden olduğu, ensefalopati ile birlikte polifokal nörolojik belirtiler tablosu olarak tanımlanır (35). Tanı kriterlerinden biri olan ensefalopati belirgin davranış değişikliği, belirgin irritabilite ya da letarji, koma gibi bilinç değişiklikleri ile karakterizedir. ADEM genellikle monofazik bir hastalıktır. Ensefalopati varlığında aynı semptomların, MRG'de yeni lezyon olmadan, en az 3 ay sonra ya da steroid dozu azaltılmaya başlandıktan en az 30 gün sonra tekrar başlaması ise rekürren ADEM olarak tanımlanır (36). Üç aydan sonra ya da steroid dozu azaltılmaya başlandıktan en az 30 gün sonra, yeni MRG lezyonu ve ensefalopatiyle birlikte, yeni semptomların da olduğu polifokal nörolojik tablo ise multifazik ADEM olarak tanımlanır. ADEM tipik olarak 10 yaş altında görülür ve kız/erkek oranı eşittir (37). Sıklıkla öncesinde ateş, baş ağrısı, kusma gibi prodromal belirtiler vardır. BOS'da pleositoz ve artmış protein miktarı saptanır. Hastaların %8-18'i takiplerinde MS tanısı almaktadır (38). ADEM tanısı almış bir hastanın MS tanısı alması için en az 2 ADEM olmayan, MS ile uyumlu atak geçirmesi gerekmektedir (36).

TM, spinal kordu tutan demiyelinizan bir hastalıktır. Sıklıkla monofazik seyreder. Ancak ADEM ya da NMO klinik tablosunun parçası da olabilir. Çocukluk çağı MS tanısı alan çocukların %10'unda ilk atak TM şeklinde karşımıza çıkar (6,28). Ancak monofokal TM geçirenlerde MS gelişme riski yüksek değildir. TM geçiren 47 çocuk hastanın takibinde sadece bir çocukta MS gelişmiştir (35).

Alevlenme dönemlerindeki akut nörolojik bulguların yanında, ÇÇMS hastalarında duysal bozukluklar, güçsüzlük, spastisite, tremor, ataksi, dizartri, mesane-barsak disfonksiyonu, seksüel disfonksiyon bulguları da bulunabilir. Erişkinlerdeki kadar sık olmasa da Uthoff fenomeni (belirtilerin sıcaklık ya da ateşle artması/yeniden ortaya çıkması) ve L'Hermitte belirtisi (boynun fleksiyona getirilmesiyle boyundan aşağı

omurga boyunca elektriklenme hissi) görülebilir. Çocukluk çağı MS'i bir çok yönüyle erişkin MS ile benzer özellikler göstermekle birlikte, klinik olarak bazı özellikler ön plana çıkmaktadır. Monosemptomatik klinik tablo erişkin MS hastaları için tipik iken çocuklarda polisemptomatik başvuru daha sık görülmektedir. Epileptik nöbetin daha ziyade ADEM'de görüldüğü, MS hastalarında görülmediği düşünülmektedir. Ancak ÇÇMS hastalarında da nöbet görülebilmekte ve nöbet geçirme tek başına artık atak olarak kabul edilmektedir (39,40). Çocuk MS hastaları ergenlik öncesi ve sonrası olarak iki gruba ayrıldığında da önemli farklar görülmektedir. Ergenlik öncesi kız erkek oranı birbirine eşittir (40). Yaşla birlikte kız oranı giderek artmakta, menarş döneminde en yükseğe çıkmakta sonra tekrar azalmaya başlamaktadır. Bu da hastalık gelişiminde hormonal etkilerin rol oynayabileceğini göstermektedir. Yaş küçüldükçe klinik değişkenlik artmakta, MS atakları polifokal belirtiler ve ensefalopati ile birlikte görülebilmekte, ADEM'den ayrımı daha da güçleşmektedir (5,41). Gerçekte MS tanısı alan hastalarda ilk atağın ADEM şeklinde olması küçük çocuklarda sık görülür (6,37). ÇÇMS hastalarında ilk ataklarda beyin sapı ve serebellum tutulumu erişkin hastalara göre daha sık iken, spinal kord tutulumu daha seyrektr. MS'de bilişsel bozukluk erişkin hastalarda uzun süreden beri bilinmektedir. 1997-2009 yılları arası yapılan çalışmaların incelendiği bir raporda, MS hastalarında bilişsel bozulmanın çoğu çalışmada ortaya konduğu görülmüştür. Bu bilişsel bozukluk özellikle hafıza, işlem hızı, yürütücü-yönetici fonksiyonlar, dikkat ve konsantrasyon alanlarındadır (41). Çocuklarda motor özürlülük daha yavaş gelişmesine karşın, bilişsel yıkım erişkinlerle hemen hemen aynıdır ve hastalığın erken dönemlerinden itibaren başlamaktadır (42).

ÇÇMS ile erişkin MS arasında klinik ve radyolojik farklılıklar olması yanında, hastayı değerlendirirken çocuklara özgü bazı zorluklar da tanı ve takip aşamasında güçlüklerle neden olmaktadır. Özellikle küçük çocuklarda görmede azalma ya da duysal bozuklukları değerlendirmek oldukça güç olabilmektedir. Bilişsel fonksiyonlar ya da yorgunluk belirtileri ya hiç fark edilmemekte ya da başka nedenlere bağlanabilmektedir. Ürolojik ve seksüel şikayetler de özellikle sorgulanmalıdır.

2.1.7. Tedavi

Akut atak tedavisi, hastalığın ilerlemesini azaltacak ‘hastalık modifiye edici’ tedavi ve komorbid durumların tedavisi olmak üzere üç ana planda ve multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilir.

2.1.7.1. Akut atak tedavisi

Kortikosteroidler atak tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardır. Uzun dönemde atak sonrası düzelme derecesini etkilemese de atak süresini kısaltır ve iyileşmeyi hızlandırır (43). Atak sıklığı üzerine etkisi yoktur. Atak sonrası düzelme derecesine etkisi olmadığı için günlük aktiviteyi kısıtlamayan hafif-orta derecede atakların tedavi edilmesine gerek yoktur. İnflamasyonun en yoğun olduğu atak başlangıcında verilmesi etkinliğini artırır. Adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltarak KBB’yi korur ve T lenfositlerin dokuya geçişini azaltır (44). Antiinflamatuvar etkisini ise antijene karşı T lenfosit cevabını, MSS’de antijen sunan hücrelerde MHC-II ekspresyonunu, IFN- γ , IL-2 gibi Th1 sitokinleri azaltarak ve IL-10, TGF- β gibi Th2 sitokinleri artırarak gösterir (45). Plazmaferez ve intravenöz immünglobulin, kortikosteroid tedavisine cevap vermeyen ya da kortikosteroid kullanımı kontrendike hastalarda kullanılabilir. Hastalık modifiye edici tedavide ise erişkin MS tedavisinde onay almış immünomodülatuar ajanlar interferon beta 1- α , interferon beta 1- β ve glatiremar asetattır. Erişkin hastalarda olduğu gibi çocuklarda da tedavide ilk seçenek olarak immünomodülatuar ajanlar kullanılması gerektiği düşünülmektedir (46). Atak sıklığını ortalama %30, MRG lezyon sayısını %30-80 oranında azaltmaktadır (47,48). Erken tedaviye başlamak hastalığın seyrini yavaşlatır ve özürllük gelişme hızını azaltır (49). İlk ataktan sonra tedaviye başlamak ikinci atağın oluşmasını geciktirmekte ve atak şiddetini azaltmaktadır (50). Tip I interferon grubunda yer alan interferon- γ ’nın immün aktiviteyi çeşitli basamaklarda etkilediği bilinmekle birlikte tedavi edici etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Genel olarak immün hücreler üzerindeki spesifik reseptörlere bağlanarak, T-hücre proliferasyonunu azaltma, TNF- α üretimini engelleme, antijen sunumunu azaltma, sitokin üretimini Th2 yardımcı hücre yönüne kaydırma, Th1 lenfositleri inhibe etme, IL-10 sekresyonunu artırma, adhezyon molekülleri, proteazlar ve kemokinleri etkileyerek immün hücrelerin KBB’yi geçmelerini azaltma gibi etkileri bilinmektedir. İki IFN beta-1 α ve bir IFN beta- 1 β preperatı RRMS ve KİS için onay

almıştır. IFN beta-1 α insanda bulunan doğal IFN-beta ile aynıyken, IFN beta-1 β insandakinden biraz farklı sekansı olan nonglikozile formudur.

MS düşündüren ilk atak yani KİS tanısı alan hastalarda tedavi hala tartışmalı bir konudur. Ancak son dönemde erişkin hastalarda yapılan iki faz 3 çalışması KİS sonrası interferon-beta 1- α tedavisinin ikinci atağı geciktirdiğini göstermiştir (49,51). Uzun dönem etkisi bilinmemekle birlikte bu çalışmalar sonrası KİS'i takiben IFN tedavisine başlanması görüşü ağırlık kazanmıştır. İmmünmodülatuar ilaçlar yanında, özellikle tedaviye dirençli ve ağır seyreden hastalarda immünsüpresif tedaviler kullanılmaktadır. Mitoksantron ve natalizumab erişkin hastalarda ağır seyreden MS'de (PPMS, SPMS) FDA tarafından onay alan immünsüpresif ilaçlardır. MS tedavisinde sıklıkla kullanılan ancak henüz onay almamış diğer tedaviler ise aylık pulse metilprednizolon, oral azatioprin, IV siklofosfamid, oral metotreksat, oral mikofenolat mofetil, IVIG, plazmaferez oral fingolimod ve cladribine olarak sıralanabilir.

2.2. GUILLAIN BARRE SENDROMU

GBS hızlı ilerleyen simetrik kas güçsüzlüğü ve derin tendon reflekslerinin kaybı ile karakterize, akut inflamatuvar bir polinöropatidir. Semptomlar genellikle alt ekstremitelerden başlar ve günler içerisinde gövdeye ve üst ekstremitelere ilerler. İlerleme genellikle simetriktir. Yüzde 9 olguda asimetrik ve %15-20 olguda proksimal başlangıçlı olabilir. Duyu kaybı, otonom ve kranial nöropati, nöropatik ağrı sıklıkla eşlik eder. Dünyadaki GBS insidansının 18 yaş altı çocuklarda 0,5-1,5/100.000, genel popülasyonda 0,6-1/100.000 olduğu belirtilmektedir. Erkeklerde 1,5 kat daha sıktır (52,53). Prognoz genellikle iyi olsa da solunumun durması ve kardiyak aritmiler nedeni ile ölümcül olabilir. Bazı vakalarda duysal ve motor kusur kalabilir. Nörolojik bulgular birkaç günden bir aya kadar olan süre içerisinde gelişir (54)

2.2.1. Patofizyoloji

GBS'nin, T hücre aktivasyonu sonucu periferik sinirlerin antijenik proteinlerine karşı antikorların üretimi ile sonuçlanan otoimmün bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Epstein-Barr virüs (EBV), Cytomegalovirüs (CMV), Mycoplasma pneumoniae (MP) ve Campylobacter jejuni (CJ) gibi infeksiyöz ajanlar, aşılama, cerrahi girişimler veya doğum antikorların yapımını tetikler. Antikorlar miyelin proteinlerini hedef almakla birlikte, bazı vakalarda aksonal yapılar immün aracılı hasarın primer hedefi olmaktadır. Bu nedenle, GBS akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati olarak bilinmekle birlikte, varyantlarında primer patolojik süreç aksonal hasardır (akut motor aksonal nöropati (AMAN) ve akut motor duysal aksonal nöropati (AMSAN) gibi). Yapılan çeşitli çalışmalarda, miller fisher sendromu (MFS) ve polinöritis kranialiste, kranial sinirlerin aksolemmal membranında eksprese bir glikolipid olan GQ1b'ye karşı gelişen ve CJ infeksiyonundan sonra görülen, aksonal GBS'de ise GM1 ganglioside karşı oluşan antikorların varlığı gösterilmiştir (55). Antikor aracılı demiyelinizasyon endonöral damarların etrafında mononuklear infiltrasyon ve veziküler miyelin dejenerasyonu ile sonuçlanır. Bu demiyelinizasyon aralıklı veya diffuz olabilir ve spinal korddan nöromusküler kavşağa kadar periferik sinirlerin köken aldığı herhangi bir noktada etkili olabilir. GBS'deki güçsüzlük, etkilenmiş motor sinirlerde ileti bloğu ve/veya primer aksonal hasarla ortaya çıkar. Duysal sinir tutulumunun klinik karşılığı ağrı ve paretezilerdir (56).

2.2.2. Klinik Özellikler

GBS çocukluk çağındaki akut flask paralizinin en sık nedenidir. Halsizlik, yürümede ve merdiven çıkmada zorluk sık görülen şikayetlerdir. Aşağıdan yukarı hızlı ilerleyen, simetrik kas güçsüzlüğü ve derin tendon reflekslerinin (DTR) kaybı ile karakterizedir. Klinik tablo 4 hafta içinde vakaların yarısında da genellikle ilk 2 hafta içinde gelişir (57). Bacak ve sırt ağrısı erişkin ve çocuklarda %50-79 oranında görülebilmektedir. Bazı çocuklarda menenjit tablosu, kusma, baş ağrısı ve ensefalopati gözlenmiştir (56,58). MFS’de ataksi, oftalmopleji ve arefleksi görülür (59). Taşikardi, hipertansiyon, sinus aritmisi gibi otonomik semptomlar sıktır (60). Otonomik bulgular akut inflamatuvar demiyelinizan poliradikülonöropati (AIDP) ve AMSAN tiplerinde yaygındır ve genellikle vakalar kuadripleji ve solunum yetersizliğinin olduğu vakalardır. Çocuklarda duysal kayıp belirgin olmayabilir ancak fizik muayene ve öykü derinleştirildiğinde %40 civarında saptanabilir (61). Sıklıkla AIDP ve AMSAN tiplerinde görülür. AMAN’da duyu kusuru yoktur (62,63). Solunum sıkıntısı nadir ancak önemli bir durumdur (56). Kraniyal sinirlerin tutulumu çocuklarda erişkinlere göre daha nadirdir. Fasiyal güçsüzlük ve oftalmopleji GBS tanılı çocukların %45’inde görülebilmektedir (61,64). Sfinkter kusuru çocuklarda nadir olarak görülür. Sfinkter tutulumu olan vakalarda idrar retansiyonu, idrar ve gayta kaçırma olabilir (61).

2.2.3. Guillain Barre Sendromu Klinik Varyantları

Klinik ve laboratuvar özelliklerine göre GBS alt tiplere ayrılmıştır. Başlıca alt tipler; AIDP, MFS, AMAN, AMSAN, akut otonom bozukluktur. Birkaç hastada beyin ölümünü taklit eden fulminan seyirli GBS formu tanımlanmıştır (61,67).

2.2.3.1. Akut inflamatuvar demiyelinizan poliradikülonöropati

GBS’lu olguların %90’ını oluşturmaktadır. Hemen her zaman öncesinde bir enfeksiyon ya da tetikleyen bir durum vardır. Klasik olarak semptomlar simetriktir ve alt ekstremitelerden başlar. İlerleme dört haftaya kadar devam edebilir. Birinci haftada ilerleme hızlıdır. Yüzde 10-15 olguda semptomlar üst ekstremitelerden, nadiren de yüzden başlayabilir. Kraniyal sinirler sıklıkla tutulur. Başlangıç semptomları genellikle parestezi ve ağrıdır. Klinik seyir boyunca %70-80 oranında görülür. Özellikle

distallerde ve simetrik duyu kaybı izlenir. DTR'ler erken dönemde kaybolur ya da oldukça zayıf alınır. En sık patella refleksi kaybolur. Otonom bulgular kan basıncı düzensizliği, aritmiler, taşikardi, idrar retansiyonu, idrar ve gayta kaçırma, kabızlık, abdominal distansiyon olarak sayılabilir. Yaklaşık %10 olguda intübasyon gerekir. Elektromiyografi (EMG)'de motor ve/veya duysal demiyelinizasyon izlenir. Prognoz oldukça iyidir. Yüzde 75-95 tam iyileşme görülür (66).

2.2.3.2. Miller fisher sendromu

İlk kez 1956'da Fisher tarafından tanımlanmıştır. Oftalmopleji, ataksi ve arefleksi ile karakterizedir. Çocuklarda insidansı %2-4 arasındadır (67). İlk semptom sıklıkla hastaların yarısında var olan fasial parezi ile birlikte diplopidir. İnternal oftalmopleji vakaların yaklaşık üçte ikisinde görülür. BOS, hafif protein yüksekliği ve bazen pleositoz gösterir. Periferik duysal ve motor sinir ileti hızları ve EMG normaldir. EEG'de yavaş dalga aktivitesi görülebilir veya bir patoloji saptanamaz. İyileşme genellikle tamdır. MFS gangliozid GQ1b'ye karşı antikor oluşumunu tetikleme yeteneğine sahip CJ ile ilişkili bulunmuştur. MFS'li hastaların %96'sında bu antikorlar gösterilebilir ve titreleri hastalığın seyri ile paralellik gösterir. Bu antikorlar motor sinir uçlarından asetilkolin salınımını bloke etme yeteneğine sahiptir (68).

2.2.3.3. Akut motor aksonal nöropati

Saf motor aksonal nöropati vakaları Çin ve Hindistan'dan bildirilmiştir. Çin'den bildirilen vakalarda, hastalık yaz aylarında epidemik olarak ortaya çıkar. Motor nöronların proksimal uçlarını ve hücre gövdelerini tutar ve tam iyileşme ile sonuçlanır. Hindistan'daki paralitık hastalıkta, hastalığın başlangıcında ateş ve hemorajik konjunktivit ortaya çıkar. Güçsüzlük asimetriktir ve BOS'ta pleositoz vardır. Nöropatinin bu formu CJ enfeksiyonu ile yakın ilişkilidir (68).

2.2.3.4. Akut motor-duysal aksonal nöropati

Feasby ve ark.'ları ilk kez fulminan, yaygın, ağır, uzamış veya tam olarak iyileşmemiş güçsüzlük görülen bir grup hasta tanımlamışlardır. Bu hastalardaki elektrofizyolojik çalışmalar, primer aksonal dejenerasyonu göstermiştir. Bu bulgular, hastalığın başlangıcından kısa süre sonra kaybedilen hastalara yapılan sinir biyopsileri ile doğrulanmıştır (69). Bu formdaki hastalarda öncesinde CJ enfeksiyonu ile ilişki ve yüksek serum GM1a antikorları gösterilmiştir (68).

2.2.3.5. Akut otonomik nöropati

Sempatik ve parasempatik sistem bozukluklarının olduğu GBS alt tipidir. Kadınlarda daha sıktır ve tüm yaşlarda görülmektedir. Klinik tablo öncesinde üst solunum yolu enfeksiyonu ya da enterit öyküsü vardır. Spesifik bir etken belirlenememiştir. Herpes simpleks virüs (HSV), Herpes zoster virüs (HZV), Rubella, Enfeksiyöz mononükleoz (EM) sorumlu tutulmuştur. Ciddi ortostatik hipotansiyon, hipertansiyon, taşikardi, aritmi, pupiller anormallikler, idrar retansiyonu, ishal, kabızlık, gözyaşı ve tükürük azalması gibi otonomik bulgular kliniği oluşturmaktadır (70,71).

2.2.3.6. Faringeal-servikal-brakiyal varyant

Fasiyal, orofaringeal, servikal ve üst ekstremitelerde güçsüzlükle ortaya çıkan, alt ekstremitelerin tutulmadığı GBS varyantıdır (71).

2.2.4. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Tipik klinik özellikler GBS tanısını koymada büyük ölçüde yeterlidir. Öykü, fizik muayene ve laboratuvar değerlendirme ile kesin tanıya kolaylıkla gidilir. Elektrofizyolojik tetkikler, MRG ve BOS incelemesi tanıyı doğrulamada yardımcıdır.

Tablo 4: GBS Tanı Kriterleri (72, 78)

TANI İÇİN GEREKLİ ÖZELLİKLER - Kollarda ve bacaklarda simetrik progresif güçsüzlük - Refleks kaybı
TANIYI KUVVETLE DESTEKLEYEN ÖZELLİKLER - Belirtilerin dört haftaya kadar ilerlemesi - Semptomların simetrik olması - Hafif duysal belirti ve bulgular - Kraniyal sinir tutulumu, özellikle yüz kaslarında bilateral güçsüzlük - Progresyonun durmasından sonra 2-4 hafta içinde düzelmenin başlaması - Otonom bulguların varlığı - Başlangıçta ateşin olmaması -Beyin omurilik sıvısında milimetre küp başına 10'dan daha az hücre ile birlikte yüksek konsantrasyonda protein varlığı - Tipik elektrofizyolojik özellikler
TANIYI DIŞLAYAN ÖZELLİKLER - Botulizm, miyastenia, çocuk felci ya da toksik nöropati tanısı - Anormal porfirin metabolizması

Tablo 5: GBS Ayırıcı Tanısı (73)

PERİFERİK NÖROPATİ - Vasküler nöropati - Difterik nöropati - Akut intermittan porfiri - Kritik hastalık nöropatisi - Lenfomatöz nöropati - Ağır metal intoksikasyonu - Kuduz aşısına bağlı nöropati - Diyabetik üremik nöropati	MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ HASTALIKLARI - Beyin sapı enfarktı - Beyin sapı ensefaliti - Akut myelopati (yüksek servikal) - Akut anterior poliomyelit - Transvers myelit - Tümörler - Travma
KAS HASTALIKLARI - İnflamatuvar myopati - Toksik myopati/akut rabdomyoliz - Periyodik paralizi - Hipokalemi - Hipofosfatemi - Enfeksiyonlar	NÖROMÜSKÜLER KAVŞAK HASTALIKLARI - Miyastenia gravis - Eaton-Lambert sendromu - Biyolojik ve endüstriyel toksin zehirlenmesi

Medulla spinalis hasarı GBS'den ayırt edilmesi gereken en önemli durumdur. Seviye gösteren duysal-motor paralizi, sfinkter kusuru ve asimetrik tutulum uyarıcı bulgulardır. Acil spinal MRG çekilmelidir (74). Özellikle çocukluk çağında GBS ayırıcı tanısına spinal tümörler ve transvers myelit girer. Paralizi, hiporefleksi, ağrı gibi bulgular hepsinde görülebilir. Sfinkter kusuru spinal tümörlerde görülürken, GBS'de oldukça nadirdir ve genellikle geçicidir. GBS'nin BOS bulgularında hücre artışı olmaksızın protein artışı olurken transvers myelitte protein ve hücre artışı izlenir (59, 75). Botulizm çocuklarda yaygın değildir ancak progresif simetrik güç kaybı olan özellikle bebekler ayırıcı tanıya girmelidir. Pupiller anormallikler, erken kabızlık, oftalmopleji gibi bulgular varsa botulizm mutlaka araştırılmalıdır. Miyastenia gravis

(MG) çocukluk döneminde proksimal güçsüzlük ile başvurabilir. Bu durumların elektrofizyolojik incelemeleri karakteristiktir. Poliomyelitte mekanizma ve klinik GBS'den farklıdır (76). Akut, fokal, asimetrik ekstremitte güçsüzlüğü olur. Genellikle ateş ve ağrı eşlik eder. BOS'da hücre artışı görülür. Kesin tanıya serolojik testler ile gidilir (56, 77).

2.2.5. Laboratuvar Bulguları

GBS tanısı esas olarak klinik bulgulara dayanır. GBS tanısını destekleyen karakteristik laboratuvar bulgusu; anlamlı enflamasyon bulgularının (mononükleer hücre sayısı $<10/mm^3$) albuminositolojik dissosiasyon veya BOS proteininde orantısız artıştır (78). Semptomların başlangıcından sonra ilk 48 saat içinde BOS'ta protein artışı olmayabilir. Bazen BOS proteini bir hafta kadar normal kalabilir (61). Hastaların bu bulgusu spinal sinir köklerini çevreleyen subaraknoid aralıkta KSB'nin bozulmasına bağlıdır (23). BOS mikroskopisinde genellikle 5 lökosit/ mm^3 'den daha az hücre saptanır. Bazı hastalarda 10-50 mononükleer hücre/ mm^3 görülebilir. Etkilenmiş çocukların %88'inde BOS proteini normal değerlerin üzerine çıkarak, 4-5 haftada maksimum değere (80-120 mg/dl) ulaşır ve daha sonra yavaş yavaş normale döner (58, 68). Çocukluk çağı GBS'de BOS'da belirgin pleositoz (> 50 lökosit/ mm^3) atipiktir ve bu durumda poliomyelit ve HIV enfeksiyonu gibi diğer hastalıklar düşünülmelidir. BOS bulguları kene paralizisi ve botulizmde sıklıkla normaldir (56, 79).

Nörofizyolojik çalışmalar (sinir ileti çalışmaları ve EMG) GBS'nin klinik tanısının doğrulanmasında yardımcıdır. Periferik sinir demiyelinizasyonu, sinir iletilerinde yavaşlama ile gösterilir. Hem ağır demiyelinizasyon hem de aksonal hasar, motor ve duysal yanıt amplitüdünde azalmaya neden olur. GBS'nin saf aksonal formunda, motor yanıtların amplitüdünde kayba rağmen ileti hızları normaldir. Hastaların erken evresinde EMG'de motor ünit aksiyon potansiyelinde kayıp görülür. Akut denervasyon bulguları (fibrilasyon potansiyelleri ve pozitif keskin dalgalar) sıklıkla hastalığın başlangıcından 7-10 gün sonra gösterilir (61). Ayrıntılı nörofizyolojik çalışma, semptomların ilk haftasında vakaların %90'ında kesin tanı konmasına olanak sağlar. Ancak küçük çocuklar için elektrodiagnostik çalışmalar rahatsız edici ve teknik olarak uygulanmaları zor yöntemlerdir (64). Spinal MRG, ciddi sırt ağrısı seviye veren his kusuru veya önemli sfinkter disfonksiyonu olan hastalarda spinal kord basısını ekarte

etmek için acil olarak yapılmalıdır. GBS'li çocuklarda spinal MRG'de kauda equina ve lomber sinir köklerinde gadolinium tutulumu gösterilmiştir (80). Bu bulgular GBS'ye spesifik değildir ve spesifitesi bilinmemektedir. Çocukluk çağı GBS'nin tanısı için sinir biyopsisine gerek yoktur.

2.2.6. Klinik Seyir ve Prognoz

GBS şüphesi duyulan çocuklara yaklaşımda hastalığın dönemi çok önemlidir. İlk 4 hafta başlangıç ve ilerleme dönemi olduğundan bu vakalarda bu dönem içinde semptomların ilerleyip solunum yetersizliğine yol açabileceği daima akılda tutulmalı ve bu nedenle çocuk mutlaka hastaneye yatırılarak yakın izleme alınmalıdır. Semptomların başlangıcı ve ilerlemesi günler içinde olabilirken bazen de saatler içinde olabilir. Hızlı ilerleyen bu vakaların yaklaşık %20'sinde ventilasyon desteğine gerek duyulmaktadır. Bu sürecin en doğru şekilde yönetilebilmesi için başlangıçta hastanın sık sık değerlendirilmesi ve gerektiğinde erken müdahale önemlidir (59).

GBS'nin klinik seyri üç faza ayrılabilir.

I. Başlangıç fazı, semptomların ilk ortaya çıkması ile başlar ve 1-3 hafta devam eder. Bu fazda belirti ve bulgular ilerleme gösterir.

II. Plato fazı, ilerlemenin durduğu dönemdir. Bir kaç günden 2 haftaya kadar sürebilir.

III. İyileşme fazı, klinik ve laboratuvar bulgulara düzelmenin olduğu dönemdir.

Bu dönem 4-6 ay sürebilir. Ağır vakalarda tam düzelme 2 yılı bulabilir. Bazı vakalarda tam düzelme olmaz (71).

Semptomların hızlı ilerlediği hastalarda kuadripleji gelişir. Solunum kaslarının tutulumuna bağlı solunum yetmezliği görülür. Bu hastalarda solunum desteğine ihtiyaç duyulur. Otonom tutulum nedeniyle bazen ölümcül olabilecek aritmiler ve hipertansiyon görülebilir. Yutma sorunu görülen hastalarda aspirasyon pnömonisi ciddi morbidite ve mortalite sebebi olabilmektedir. Diğer önemli komplikasyonlar sepsis, eklem kontraktürleri, derin ven trombozu, gastrointestinal sistem ve üriner sistem sorunlarıdır (71, 81, 85). GBS'de mortalitenin çocukluk çağında %5'ten daha az olduğu tahmin edilmektedir. Ölümler genellikle solunum yetmezliği, kardiyak aritmiler, otonom bozukluklar ve pulmoner emboliden kaynaklanmaktadır.

GBS'li çocukların %90-95'i 3-12 ay içinde tam olarak düzelmektedir. Yüzde 5-10 vakada kalıcı sakatlıklar olabilmektedir (59, 82). Hastalığın hızlı progresyonu, ventilatör ihtiyacı, ileri yaş, geçirilmiş infeksiyon, ağır motor kayıp ve akson hasarı olması kötü prognoz göstergeleridir (83, 84).

2.2.7. Tedavi

GBS'nin tedavisi iki ana amaca yöneliktir. Bir tarafta, solunum yetersizliği varlığında yoğun bakım tedavisi ile yaşam desteği, sekonder komplikasyonları önleme ve yoğun fizik tedavi yer alırken, diğer tarafta periferik sinirlerin miyelin kılıfının yıkımına neden olan otoimmün süreci erken immünomodülatör tedavi ile durdurmaya çalışmak yer alır. Agresif destek tedavisi tek başına mortalitede dramatik azalma sağlar. Yoğun bakım tedavisi ile birlikte mortalite %50'den %10'a düşmüştür. İmmünomodülatör tedavi hastalığın süresini kısaltmakta ancak mortaliteyi belirgin etkilememektedir (85).

GBS tanısı almış çocukların tedavisinde İVİG veya Plazma Exchange) (PE) kullanılabilir. PE invaziv ve komplikasyon riski yüksek olan bir tedavidir. Çocuklarda İVİG tedavisi, kolay uygulanabilirlik ve daha az komplikasyon nedeniyle daha çok tercih edilmektedir (66, 86, 87). Yapılan bazı çalışmalarda İVİG ve PE tedavilerinin birbirine üstünlüklerinin olmadığı belirtilmektedir. Kombine tedavinin etkinliği tek başına İVİG ya da PE'den daha fazla değildir (53, 62, 87). Bazı çalışmalarda İVİG ve PE tedavileri sonrası görülen nüks oranlarında da anlamlı fark olmadığı belirtilmektedir (87, 88). İVİG 2-5 gün içinde toplam 2 gr/kg olarak uygulanır. Geleneksel uygulama 5 gün boyunca 0,4 gr/kg şeklindedir. Bu dozlarda daha iyi tolere edilir. Genellikle 3-7 gün içinde klinik yanıt görülür.

Hastalarda ateş, kas ağrısı, baş ağrısı, bulantı ve kusma ortaya çıkabilir. Dermatit, aseptik menenjit, nötropeni, hipertansiyon, çok nadiren böbrek yetersizliği, inme gibi etkileri görülebilir. Anaflaksi öyküsü İVİG için kontrendikasyon oluşturur. Plazma hacmini genişlettiği için kalp yetersizliği ve böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatle uygulanmalıdır (60, 89, 90). PE ise 10 kg ve üzerindeki çocuklarda kullanımının daha güvenilir olduğu belirtilmektedir. PE'nin, GBS'nin tedavisi için kullanılabileceği ilk kez 1985'te bildirilmiştir. 10 yıldan fazla süredir orta ve ağır dereceli GBS için standart tedavi olarak kabul edilmektedir (85). Plazma exchange ağırlığı 10 kg'dan fazla çocuklar için güvenilir ve etkili bir tedavidir. Yapılan çalışmalarda plazmaferezin

özellikle semptomların başlangıcından sonraki ilk 7 gün içinde uygulandığında etkili olduğu gösterilmiştir. Sıklıkla 4 ile 6 kez gün total 250 ml/kg volüm değişimi olacak şekilde planlanır.

GBS'de kortikosteroid tedavisi daha önce başlıca tedavi yöntemi idi. Ancak çift kör çalışmalarda etkisiz oldukları görülmüştür. Steroid tedavisi GBS'de ağrı tedavisinde faydalı olabilir (56). Tüm bunların yanı sıra hayati fonksiyonların yakından izlenmesi, enfeksiyona karşı mücadele, bası yaralarının oluşumunun önlenmesi, hastanın beslenmesi, sıvı elektrolit dengesinin yakından takibi, gerektiğinde sık aspirasyon prognozu etkileyen en önemli faktörlerdir.

AKUT DİSSEMİNE ENSEFALOMİYELİT

2.2.8. Giriş

ADEM aşılama ya da sistemik bir infeksiyondan 1-3 hafta sonra gelişen beyin parankimi ve spinal kordun yaygın demiyelinizasyonu ile seyreden inflamatuvar bir hastalıktır (91). Klinik başvuru genellikle ateş, baş ağrısı, miyalji, bulantı, kusma gibi sistemik bulguları takiben hızlı gelişen bilinç düzeyinde değişiklik, nöbet, kraniyal sinir felçleri ve fokal nörolojik bulgular şeklinde olur. Hastalığın etiyolojisi ve patofizyolojisi henüz tam anlaşılamamıştır, ancak otoimmün mekanizmalarla ortaya çıktığı ve infeksiyon ya da aşılamanın MBP'ye karşı otoimmün yanıtı tetiklediği düşünülmektedir (92). Viral ajanlardan en sık rubella, herpes simplex, aşılarından ise hepatit B, difteri ve tetanoz aşılıları sorumlu tutulmaktadır. Bakteriyel infeksiyonlardan en sık mikoplazma sonrası görülür. Tipik nörogörüntüleme bulguları spinal kord, serebral hemisferler, serebellum, beyin sapı ve bazal ganglionlarda subkortikal ve santral beyaz cevher, kortikal gri cevher-beyaz cevher birleşme yerlerini tutan yamasal tarzda çok sayıda demiyelinizan lezyonlardır. Periventriküler beyaz ve gri cevher, talamus da tutulabilir (93).

2.2.9. Epidemiyoloji

Hastaların yaklaşık %75'inde yakında geçirilmiş üst solunum yolu infeksiyonu veya aşılama öyküsü bildirilmektedir. Bazı çalışmalar kış ve ilkbaharda daha sık olduğuna dair, bir respiratuvar virusu çağrıştıran mevsimsel özellik bildirmektedir. Çeşitli infeksiyöz etkenler bildirilmekle birlikte, özgül etiyolojik etken tanımlanmamış ve patogenezi henüz aydınlatılmamıştır (94). Aşılamanın iyi olmadığı ülkelerde kızamık, kabakulak, kızamıkçık, suçiçeği en sık nedeniyken, diğer ülkelerde özgül olmayan üst solunum yolu infeksiyonu, koronavirüs etken olarak bulunabilir. Çocuklarda ADEM sıklığını belirleme çok güç olmakla birlikte tüm ensefalitlerin %30'unu oluşturduğu sanılmaktadır (95). Hastaların yaş dağılımının daha çok prepubertal dönemde yoğunlaştığı, üç yaşından önce ADEM olgularını çok nadir olduğu ve cinsiyet dağılımı ile ilgili bir fark olmadığı bildirilmektedir (96).

2.2.10. Patoloji ve patogeneze

Başlıca ak maddeyi tutan, ancak gri maddeyi de etkileyen yaygın perivasküler inflamasyon söz konusudur. Hem lenfositler, hem plazma hücreleri hem de makrofajlar bu inflamasyonu oluşturur. Ayrıca hiperemi, endotelial şişkinlik, damar duvarında enflamatuvar hücrelerin yayılması, perivasküler ödem, hemoraji saptanır. Bu değişiklikler gri ve ak maddenin küçük damarlarındadır. Lezyon eskidikçe makrofaj sayısı artar, lenfosit sayısı azalır. Hastalığın ileri dönemlerinde komşu beyin dokusunda fibröz odaklar saptanabilir. Ak madde tutulumu belirgin olmakla birlikte gri madde lezyonları da görülebilir. Bazal gangliyonlar, talamus, kortikal gri madde tutulumu olabilir (97).

2.2.11. Klinik ve Prognoz

Klinik başvuru genellikle ateş, baş ağrısı, miyalji, bulantı, kusma gibi sistemik bulguları takiben hızlı gelişen bilinç düzeyinde değişiklik, nöbet, kraniyal sinir felçleri ve fokal nörolojik bulgular şeklinde olur. ADEM her iki cinsiyeti eşit olarak etkiler. Bulguların başlangıcı genellikle hızlıdır. Bazı olgularda ise ateş, halsizlik, miyaljinin olduğu bir başlangıç dönemini izler (97). Sistemik, yer seçmeyen nörolojik bulgular bulunabilir. Nörolojik bulgular genellikle multifokaldir. Bilinç değişikliği, piramidal traktus bulguları, ataksi, kranyal sinir tutulumu, optik nörit sık olarak gözlenir. Konvulziyon, meningeal bulgular ortaya çıkabilir (97,98). MS'ile ayrımının güç olabildiği ani başlangıçlı afazi ile birlikte hemipleji, hemisensoryal defekt ve fasiyal paralizinin birlikte izlendiği olgular bildirilmiştir (100). Bulgular ile MR'daki lezyonların yeri arasında ilişki yoktur (101). İlginç olarak MR'daki lezyonların ciddiyeti ile bulgular arasında da ilişki yoktur (102). Tipik olarak 2-4 hafta süren, monofazik bir hastalık olarak tanımlansa da hastalık tekrarlayabilir (93,98). Tedavi sonlandırıldıktan 4-8 hafta içinde benzer bulgularla klinik tablonun tekrarı ADEM tekrarı olarak kabul edilmektedir. ADEM olgularının %70'ten fazlasında ilk 6 ayda iyileşme görülür (98). Ölüm oranı %10-20 kadar yüksek olabilmekle birlikte çoğu hasta tamamen iyileşir (95). %11-30 hastada değişen derecelerde nörolojik bulgu kalabilir. Sekel oranı büyük veya iki taraflı talamus lezyonu olanlarda daha sıktır. Sekel kalanlarda ortalama 3,5 yıl sonra hafif bilişsel bozukluk ve özellikle motor işlevinde bozulma saptanır (98).

2.2.12. Laboratuvar

Beyin omurilik sıvısı bulguları %25-75 hastada normaldir (98). Artmış BOS basıncı, lenfositik pleositoz (1000/mm³'e kadar, bazen başlangıç döneminde PNL hakimiyeti), protein artışı (1 gr/dl'yi aşmayan) saptanabilir. BOS'da gamaglobulin ve IgG miktarı artmış bulunabilir ve MBP düzeyi yükselebilir. Nadiren IgG oligoklonal bandı bulunabilir. Hastanın düzelmesiyle intratekal oligoklonal IgG üretimi durur (97). Oligoklonal bant monofazik ADEM'de %3-4, tekrarlayan olgular da dikkate alınırsa %29 oranında görülür (98). Ensefalopati veya ensefalitik tablo ile ilişkili olarak EEG'de zemin aktivitesinde yaygın yavaşlama gösterilebilir. Nadiren fokal epileptik etkinlik görülebilir. Özellikle iki taraflı optik nörit durumunda olmak üzere anormal VEP yanıtı saptanabilir (101).

2.2.13. Görüntüleme

Bilgisayarlı tomografi (BT) genellikle bulgu vermez. ADEM'de MRG bulguları: Lezyonların dağılım yerleri oldukça farklıdır. Lezyonlar genellikle geniş, asimetrik, çok sayıda olup, daima iki taraflı yerleşim gösterir. T1 ağırlıklı kesitlerde eşit yoğunlukta, uzun TR sekanslarda ise iki yoğunlukta görüntü verir. En sık sentrum semiovale ve korona radyata beyaz cevheri olmak üzere kortikomedüller kavşak, talamus, korpus kallozum, orta beyincik sapı, beyincik, beyin sapı ve bazal gangliyonlar tutulmaktadır (103). Bazal gangliyonlar ve talamik tutulum daha daha az sıklıkta görülür ve özellikle simetriktr (102). Lezyonların aynı yaşta olduğunu düşündüren, senkron olarak kontrast madde tutulumu görülmektedir (103). Lezyonlar hastalığın akut döneminde Gadolinium uygulandıktan sonra belirgin olarak izlenir. Zaman içinde nekroz ve gliyozis gelişebileceği gibi çoğu lezyon iyileşme gösterir (97). ADEM'de periventriküler ak madde nadiren tutulur. MRG bulguları %25-35 hastada tam gerileme, %35-50 hastada kısmi gerileme gösterir (95). Honkaniemi ve ark.'ları (104) ADEM'de bulguların başlangıcı ile konvansiyonel MRG çalışmalarında lezyonların ortaya çıkması arasında 1 aydan fazla bir süre bulunabileceğini bildirmişlerdir. Bu nedenle klinik tablo ADEM'e uyuyor, ancak MRG'de patolojik bulgu saptanmıyorsa bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. ADEM'in tedavisiyle ilişkili kontrollü çalışmalar bulunmamakla birlikte erken tanı ve uygun tedavinin sonucu düzeltilebileceği ve öldürücü olabilen bu hastalığın uzun dönemdeki ciddi nörolojik sekellerini önleyebildiği düşünülmektedir (101). Enfeksiyon sonrasındaki demiyelinizan

hastalıkların değerlendirilmesinde, ek olarak proton manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) ve difüzyon ağırlıklı görüntülemelerin uygulanması, MRG incelemelerinin tanısal gücünü artırır (103). Difüzyon ağırlıklı MRG hücresel iskemiyi saptamada duyarlı bir tekniktir. Çünkü iskemik nöronlardaki su moleküllerinin hareketlerinde kısıtlılık mevcuttur (102). MRS nörolojik hastalıklarda, beyindeki bölgesel metabolik anormallikleri saptamada uygulanabilen invaziv olmayan ve hücre içinde bir tetkik olması nedeniyle oldukça değer kazanmıştır. Lidia ve ark.'ları (102) iki ADEM tanısı konmuş hastada akut fazda N-Asetil Aspartat (NAA) düzeyinde düşme, kolin ve laktat düzeyinde ise yükselme tespit etmişlerdir. NAA düzeyindeki azalma nöronal işlev bozukluğunun göstergesidir ve izlemde NAA/kreatin değerindeki yükselme klinik iyileşmeye işaret eder. Kolin yüksekliği ise demiyelinizasyon veya makrofaj infiltrasyonu sırasında artmış hücre zarı döngüsünün sonucudur. MRS ile yapılan metabolik tetkik ADEM'deki normal görünümlü alanlardaki lezyonlar hakkında değerli bilgi sağlayabilir ve uzun süreli izlemde hastalığın seyrini izlemede faydalı olabilir (102). Difüzyon ağırlıklı MRG çalışmalarında hastalığın akut dönemi dışında MS'dekinden farklı olarak beyin dokusu ve servikal spinal kordun normal görünümü korunur (105).

2.2.14. Tedavi

ADEM'in tedavisinde yüksek doz intravenöz kortikosteroid (20-30 mg/kg/gün, 3-5 gün) ile çok iyi klinik yanıt alınır. Klinik bulguların gerilemesine bağlı olarak bu tedavinin ardından oral prednizolon 2 mg/kg/gün dozunda başlanıp, 4-6 haftada giderek azalan dozlarda devam edilebilir (106). Ancak steroid tedavisinin etkisiz kaldığı durumlarda tedaviye İVİG (total 2g/kg olacak şekilde, 2-5 gün) ile devam edilebilir (99,107). Siklofosamid çok az sayıda hastada kullanılmıştır (103). Tek bir çalışmada steroid tedavisi alan hastaların %25'inde ilk 7 gün içinde yineleme bildirilmektedir (98). Tedaviye yeterli yanıt alınmaması durumunda plazmaferez veya siklofosamid diğer bir seçenek olarak düşünülebilir. Erken dönemde yüksek doz steroid tedavisi etkin bir tedavi olarak görülmektedir (108).

2.3. NÖROMYELITİS OPTİKA

2.3.1. Giriş

Devic hastalığı olarak da bilinen nöromiyelitis optika; ON ve TM'yi kapsayan MSS'nin nadir görülen inflamatuvar demiyelinizan hastalığıdır. İlk kez 1870'te Albutt, görme kaybı ve spinal kord hastalığı arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır (109). Eugene Devic, 1894'te bu hastalığı tanımladıktan sonra ismi, Devic'in nöromiyelitis optikası (DNMO) olarak anılmaya başlanmıştır (110). MS, ADEM, SLE, Sjögren sendromu, viral ve bakteriyel infeksiyonlarla ilişkili bağ doku hastalıklarına benzetilse de (111) spesifik tanı kriterleri ile bu hastalıklardan ayırt edilmektedir (112).

2.3.2. Klinik ve Tanı

NMO uzun süre MS'in bir alt tipi olarak kabul edilmiştir. Ancak; son zamanlarda yapılan klinik, görüntüleme, nöropatolojik ve serolojik çalışmalar, NMO'nun ayrı bir hastalık olduğunu göstermiştir ve aralarında önemli farklar vardır. NMO; her ırkta ortaya çıkabilir. Myelit ve ON atağı daha ciddidir ve kalıcı özürüllüğe neden olur. Sıklıkla beyin MRG'si normaldir ya da MS'nin radyolojik kriterlerini taşımaz. Spinal kord MRG'de, üç ya da daha uzun vertebral segmenti içeren longitudinal geniş bir lezyon vardır. BOS incelemesinde pleositoz ve protein yüksekliği daha fazladır ve IgG indeksi ve oligoklonal bant negatiftir. En önemli özelliği ise NMO-IgG'nin seropozitifliğinin olmasıdır (113, 114). NMO'lu hastalar genellikle tek taraflı olmak üzere ON ve miyelit atağı ile başvururlar. Oküler ağrıyla birlikte görme kaybı ve simetrik motor güçsüzlük, lezyonun altında duyu kaybı ve mesane disfonksiyonu tipik klinik özellikleridir.

ON, TM birlikteliğinde (aynı anda ya da farklı zamanlarda) su üç bulgudan ikisinin olması NMO tanısını koydurur: 1) en az 3 vertebral segment uzunluğunda tutulum, 2) beyinde lezyon olmaması ya da MS ile uyumlu lezyon olmaması, 3) NMO IgG pozitifliği (5).

BOS'ta oligoklonal bant pozitifliği MS'te %85 iken NMO'da %15-30 dur. IgG indeksi her iki hastadada artmıştır (113). NMO'nun patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, bilinmeyen bir antijenik uyarımla NMO-IgG üretimi kilit noktadır. NMO-IgG'ler bozulmuş KBB'yi geçerek aquaporin-4 denen plazma

membranı sitoskeletal kompleksine tutunarak inflamatuvar yanıtı başlatır. Hücrel su transportu bozulur. Buda demiyelinizasyona, nekroza ve aksonal kayba neden olur.

NMO'nun klinik seyri değişkenlik göstermektedir. Monofazik seyredebilmekle birlikte, %90'dan fazlası tekrarlayan ataklarla seyrederek (104). Pediyatrik vakalar tipik olarak monofazik seyretmekte ve birçoğu nörolojik olarak tamamen iyileşme göstermektedir (111,115).

Dean Wingerchuk ve ark.'ları serilerinde, ataklarla seyreden olgularda prognozun daha kötü olduğunu ve tekrarlayan servikal myelit ataklarının solunum yetmezliğine neden olabileceğini görmüşlerdir (116).

2.3.3. Tedavi

NMO tedavisi için standart bir yaklaşım bulunmamaktadır. Akut atakların tedavisi, komplikasyonların önlenmesi ve rehabilitasyon günümüzdeki en yaygın yaklaşımdır. Önerilen atak tedavisi 3-5 gün süreyle 30mg/kg/gün olacak şekilde IV metilprednizolondur. (113). Steroid tedavisine yanıt alınmayan hastalara plazmaferez uygulamasının faydalı olduğu bildirilmiştir (117). Bugüne kadar kullanılmış spesifik tedaviler; metilprednizol, azatiopürin, siklofosfamid ve rituksimab gibi immunsupresanlar ve plazmaferezdir (118, 119).

2.4. PARANEOPLASTİK NÖROLOJİK SENDROMLAR

Paraneoplastik nörolojik sendrom (PNS), kanserli hastalarda ortaya çıkan, altta yatan tümörün doğrudan ve lokal etkileriyle oluşmayan, metastaz, fırsatçı infeksiyonlar ve kanser tedavisinin yan etkileri ile açıklanamayan ve önemli bir kısmının otoimmün kökenli mekanizmalarla oluştuğu kabul edilen bir nörolojik tablodur (Tablo 6) (120, 121).

Tablo 6: Paraneoplastik Nörolojik Sendromlar

	Klasik sendromlar	Klasik olmayan sendromlar
Merkezi sinir sistemi	Subakut serebellar dejenerasyon Limbik ensefalit Ensefalomiyelit Opsoklonus-miyoklonus	Beyin sapı ensefaliti Optik norit Stiff-man sendromu Miyelit Nekrotizan miyelopati Motor noron hastalığı Kanser ilişkili retinopati Melanoma ilişkili retinopati
Periferik sinir sistemi	Lambert-Eaton miyastenik sendromu Subakut duysal nöronopati Gastrointestinal parezi ve psödoobstruksiyon Dermatomiyozit	Miyastenia gravis Subakut motor noropati Subakut / kronik sensorimotor noropati Guillain-Barre sendromu Vaskulitik noropati Otonomik noropati Mononoritis multipleks Brakiyal norit Noromiyotoni Polimiyozit Akut nekrotizan miyopati

Kanser hastalarında sıklıkla görülen vasküler ve metabolik kökenli nörolojik sendromlar da tümörün doğrudan etkisiyle ortaya çıkmamalarına rağmen PNS tablolarına dahil edilmezler. Ancak son yıllarda bu sendromların bir kısmının antikör

aracılı olan ve olmayan paraneoplastik mekanizmalarla oluştuğunu düşündüren çalışmalar bildirilmiştir (122). PNS'lerin özellikle küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), timoma, monoklonal gamapati ve hematolojik malignitelerin seyrinde sıklıkla (%3-15) gözlemlendiği bilinmekle beraber, tüm kanser olgularında PNS görülme sıklığı ile ilgili olarak, farklı çalışmalarda, 1/1000 ile 1/10000 arasında değişen değerler bildirilmiştir (120-123). PNS'ler nadir olarak ortaya çıkmakla beraber, olguların çoğunda, kanser tanısından önce ve genellikle kanser henüz çok küçük ve tedavi edilebilir durumdayken gelişmeleri sebebiyle önemlidirler. Kanser tanısından sonra ortaya çıkan PNS bulguları, fırsatçı infeksiyonlara ve kanser tedavisinin yan etkilerine bağlı nörolojik sendromları taklit edebilirler. Ayrıca kanser olgularında sıklıkla görülen, örneğin limbik ensefalit veya subakut serebellar dejenerasyon gibi sendromlar, her zaman altta yatan bir kansere işaret etmezler. Bazı nörolojik sendromlar kanserle beraber daha sık görülürler veya klinik özellikleri doğrudan paraneoplastik etyolojiyi düşündürür. Bunlara “klasik” PNS denir. Bazı sendromlar ise genellikle kanseri olmayan olgularda ortaya çıkar. Bunlara da “klasik olmayan” sendromlar denir (Tablo 6). Beyin sapı ensefaliti, miyastenia gravis ve polimiyozit gibi “klasik olmayan” sendromlarda eşlikçi bir kanser bulma olasılığı düşüktür ve bu olgularda kanserin diğer komplikasyonlarının öncelikli olarak taranması gerekmektedir (120, 121). Bunun yanında, iyon kanallarına karşı gelişen antikorlarla ilişkili “klasik sendromlar” da sıklıkla eşlik eden bir tümör olmaksızın ortaya çıkabilir. Örneğin voltaja duyarlı potasyum kanalı (voltage-gated potassium channel; VGKC) antikorlarının saptandığı LE olgularının sadece %20'sinde tümör saptanabilmiştir (121).

2.4.1. Patogenez

Günümüzde en geçerli olan görüş, altta yatan tümör ile sinir sistemi arasında olan benzer antijenik özellikler sonucu gelişen bir otoimmün yanıtın PNS'lerin ortaya çıkışından sorumlu olduğudur. Geçtiğimiz yıllarda, bazı PNS olgularının serum ve BOS örneklerinde çeşitli tümörler tarafından sentezlenen sinir sistemi antijenlerine (paraneoplastik veya onkonöral antijenler) karşı gelişmiş antikorlar saptanmıştır. Bu olguların önemli bir kısmında intratekal onkonöral antikor sentezi olduğunun gösterilmesi bu antikorların PNS'lerin patogenezinde rol oynadığını düşündürmüştür (121, 124, 125). Ayrıca etkilenen sinir sistemi alanlarında inflamatuvar infiltrasyonun

varlığı, bazı onkonöral otoantikörlerin pasif transferi ile deneysel hayvan modellerinin gerçekleştirilebilmesi ve plazmaferez gibi otoantikörleri dolaşımdan uzaklaştıran tedavi yöntemlerinin bazı olgularda klinik düzelmeye yol açması bu görüşü desteklemiştir (124, 126). PNS olgularında tanımlanmış otoantikörler, santral ve periferik sinir sistemi nöronlarının membranlarında veya hücre içlerinde (sitoplazma ve/veya nukleus) bulunan antijenlere karşı gelişmektedir. İyi karakterize edilmiş paraneoplastik antikörler farklı araştırma grupları tarafından çok sayıda olguda tanımlanmış ve bu antikörlerin PNS'ler ile ilişkileri kesinleşmiştir. Kısmen karakterize edilmiş paraneoplastik antikörler ise az sayıda olguda gösterilmiş ve varlıkları birden fazla araştırma grubu tarafından doğrulanmamıştır. Bu antikörlerin PNS'ler ile olan ilişkileri kesinlik kazanmamıştır.

Hücre içi antijenlerle (Hu, Yo, Ma ve Tr gibi) ilişkili sendromlar nadir istisnalar dışında daima kanser olgularında ortaya çıkmakta ve patogeneplerinde ağırlıklı olarak hücreyel immünite rol oynamaktadır. Bu antijenlere karşı gelişen antikörlerin patojenik özellikleri gösterilememiştir. Bunların sadece bir kanser belirleyicisi olarak önemli oldukları düşünülmektedir. Nöronların gövde, dendrit ve akson membranlarında bulunan antijenlerle (genellikle iyon kanalları) ilişkili sendromlar ise kanseri olmayan olgularda da saptanabilmekte ve patogeneplerinde ağırlıklı olarak antikör aracılı mekanizmalar rol oynamaktadır (120, 121).

2.4.2. Paraneoplastik Nörolojik Sendromlarında Tanı

PNS'lerin tanısı nörolojik sendromun tanınması, ilişkili kanserin gösterilmesi ve serum/BOS antikörlerinin saptanması ile konur. Sinir sistemi ve kanserin saptanmasına yönelik görüntüleme, BOS ve EEG incelemeleri tanı sürecinde yararlı olabilecek yöntemlerdir. BOS'ta lenfositik pleositoz, protein artışı, yüksek IgG indeksi ve oligoklonal bant varlığı sık karşılaşılan bulgulardır. BOS incelemesi aynı zamanda leptomeningeal metastazı dışlamak için de yapılmalı ve elde edilen BOS örneğinde atipik hücrelerin varlığı araştırılmalıdır.

Tüm PNS olgularında etkilenen bölgenin görüntülenmesi yapılmalıdır. MRG incelemesi (özellikle T2 ve FLAIR ağırlıklı sekanslar) metastazı ve kanser ile ilişkili MSS hastalıklarını dışlamak için yararlı bir yöntemdir. Aynı sebeple bu incelemelerde kontrast tutulumuna da bakılması gerekmektedir. Çoğu PNS olgusunda KBB

korunmuştur ve dolayısıyla kontrast tutan lezyon bulma olasılığı düşüktür. EEG incelemesi pek çok paraneoplastik ensefalit olgusunda görülebilecek non-konvülfif statusun atlanmaması açısından önemlidir ve özellikle konfüzyon ve bilinç değişikliği ile başvuran olgularda uygulanmalıdır. PNS'ler genellikle kanserin erken evrelerinde gelişir ve bu yüzden tümörün gösterilmesi çoğu zaman mümkün olmayabilir. Altta yatan tümör, göğüs, abdomen ve pelvis BT incelemesi ile gösterilebilir. Sendromun veya paraneoplastik antikorun bilinmesi görüntülenmesi hedeflenen bölgenin daha iyi seçilmesini sağlar. Örneğin anti-Yo pozitif bir serebellar ataksi olgusunda mamografi ve jinekolojik incelemenin yapılması veya anti-Ma pozitif bir ensefalit olgusunda testise yönelik ultrasonografi yapılması önemlidir (127). Florodeoksiglukoz (FDG)-Pozitron emisyon tomografisi (PET) incelemesi küçük primer tümörlerin ve metastazların gösterilmesini, biyopsi için olası bölgelerin belirlenmesini sağlar. Klasik PNS olguları ve altta yatan bir tümör saptanamadığı halde iyi karakterize edilmiş paraneoplastik antikoru pozitif olan olgular 5 yıl boyunca yakından izlenmelidir. Bu olguların %80-90'ında ilk 1 yıl içinde altta yatan tümör ortaya çıkar. Kanseri remisyonda iken klasik PNS bulguları gelişen olgular da kanser nüksü açısından araştırılmalıdır. Yakın zaman önce biraraya getirilen uluslararası bir nörologlar paneli tarafından PNS'lerin tanısı için tanı kriterleri önerilmiştir. Bu kriterlere göre PNS olguları kanser, iyi karakterize edilmiş antikor ve klasik sendrom varlığına göre kesin ve olası olarak ikiye ayrılmıştır (123, 128).

Kesin PNS kriterleri:

1. Klasik sendrom ve kanser (sendromun tanısının konulmasından sonraki 5 yıl içinde) saptanması.
2. Tümörün tedavi edilmesinin ardından iyileşen veya belirgin bir şekilde düzelen klasik olmayan sendrom (eşlik eden immünoterapi olmamalı ve sendrom MG gibi spontan iyileşebilen bir hastalık olmamalı) saptanması.
3. Klasik olmayan sendrom ve kanserle (en fazla 5 yıl arayla) beraber antinöronal antikorların saptanması.
4. Eşlikçi bir kanser olmadığı halde nörolojik sendrom (klasik veya değil) ile beraber iyi karakterize edilmiş paraneoplastik antikorların (Hu, Yo, CV2, Ri, Ma2, amfifizin) saptanması.

Olası PNS kriterleri:

1. Klasik nörolojik sendrom saptanması ve antikor veya kanser bulunamamasına rağmen yüksek kanser riski varlığı.
2. Nörolojik sendrom (klasik veya değil) veya kanser olmamasına rağmen kısmen karakterize edilmiş antinöronal antikorların saptanması.
3. Klasik olmayan sendrom ve kanser (sendromun tanısının konulmasından sonraki 2 yıl içinde) saptanmasına rağmen antinöronal antikor bulunmaması.

2.4.3. Paraneoplastik Sendromlar

2.4.3.1. Ensefalomiyelit

MSS'nin birden fazla bölgesinde nöronal kayıp ve inflamasyon bulunması durumunda paraneoplastik ensefalomiyelit düşünülmelidir. Ön planda hipokampus (limbik ensefalit), serebellumun Purkinje hücreleri (serebellar dejenerasyon), beyin sapı (beyin sapı ensefaliti) ve medulla spinalis (miyelit) alanlarından iki veya daha fazlası tutulur. Pek çok olguda ayrıca dorsal kök ganglion (duysal nöronopati) ve sempatik ve parasempatik sinir ve ganglionların (ortostatik hipotansiyon, gastrointestinal parezi, aritmi, erektil disfonksiyon) da etkilendiği bilinmektedir (129, 130). Olguların çoğunda KHAK ve Hu antikorları saptanır. Ayrıca CV2, amfifizin ve Ri antikorları ile ilişkili olgular da bildirilmiştir. Paraneoplastik ensefalomiyelit genellikle LE gibi klasik bir sendromla başlayıp haftalar veya aylar içinde ölümle sonuçlanan gürültülü bir tablo ile seyretmekle beraber olguların bir kısmının en azından başlangıçta ılımlı ve fokal bulgularla başvurduğu bilinmektedir. Örneğin, epilepsia partialis continua, non-konvülf epileptik status, santral hipoventilasyon ve frontal tipte ataksi ile başlayan olgular bildirilmiştir (131, 132). Paraneoplastik ensefalomiyelit olgularının BOS incelemelerinde hemen daima lenfositik pleositoz, yüksek protein konsantrasyonu, yüksek IgG indeksi ve oligoklonal bantlar gibi patolojik bulgular saptanır. MRG incelemesinde tutulan bölgelerde ve bazen klinik olarak sessiz bölgelerde T2 ve FLAIR ağırlıklı kesitlerde hiperintens lezyonlar görülür (130).

2.4.3.2. Serebellar Dejenerasyon

Paraneoplastik serebellar dejenerasyon, yaygın serebellar Purkinje hücresi ölümüne bağlı olarak akut veya subakut başlangıçlı ve hızlı gidişli bir panserebellar sendrom ile seyrederek. En çok jinekolojik kanserler, meme tümörleri, KHAK ve Hodgkin lenfoması ile beraber görülür (133). Serebellar dejenerasyon ile ilişkili antikorlar anti-Yo, Tr, Hu, Ma2 ve Ri'dir (133,134). Yo antikorları ile ilişkili sendrom en sık görülen ve en iyi tanımlanmış paraneoplastik serebellar dejenerasyon tipidir. Bu antikora sahip insanların büyük çoğunluğu meme, over ve diğer jinekolojik kanserlerle başvuran kadınlardır ama çeşitli tümörleri olan erkek hastalar da bildirilmiştir (135). Hu ve voltaja duyarlı kalsiyum kanalı (voltage-gated calcium channel; VGCC) antikorları olan KHAK olgularının bir kısmında da serebellar dejenerasyon görülebilir. Paraneoplastik serebellar dejenerasyonda MRG ve BOS incelemeleri genellikle başlangıçta normaldir ama kısa sürede BOS incelemesinde inflamatuvar bulgular ve MRG incelemesinde ileri derecede serebellar atrofi ortaya çıkabilir. Serebellar dejenerasyon tedaviye en dirençli paraneoplastik sendromlardandır ama hızlı ve etkin tedavi semptomların ilerlemesini engelleyebilir.

2.4.3.3. Opsoklonus-Myoklonus

Bu gruptaki hastalarda sendrom adını veren istemsiz, kaotik konjuge sakkadlar ve miyoklonik atmalar dışında serebellar ataksi de olabilir. Bazı hastalarda yaygın ensefalopati, stupor, koma ve ölüm gelişebilir. Erişkinlerde ilişkili tümörler KHAK, meme kanseri ve jinekolojik kanserlerdir. Çocuklarda opsoklonus ve miyoklonusa eşlik eden bulgular hipotoni, irritabilite, davranış değişikliği, uyku bozukluğu ve psikomotor retardasyon, altta yatan tümör ise çoğu olguda nöroblastomadır. Nöroblastomalı çocukların %2-5'inde opsoklonus-miyoklonus gelişir (136). Bu hastaların büyük kısmında paraneoplastik antikorların bağlandığı hedef antijen bilinmemektedir. Erişkin olguların bir kısmında genellikle meme tümörü veya jinekolojik kanserlere eşlik eden anti-Ri antikorları saptanır (120,136). Çocuklarda ise henüz tanımlanamamış nöronal membran antijenlerine karşı antikorlar olduğu gösterilmiştir (137). Bu antikorların, kültür ortamında büyüyen nöronlarda apoptotik hücre ölümüne yol açmaları ve komplemanı aktive eden IgG3 izotipinden olmaları sebebiyle patojenik özellikte olabilecekleri ileri sürülmüştür. Paraneoplastik opsoklonus-miyoklonus tedaviye iyi

yanıt verebilen paraneoplastik sendromlardandır. Tedavide altta yatan tümörün çıkarılması çok önemlidir. Erişkinlerde ve çocuklarda tümör rezeksiyonunun ardından yapılacak kortikosteroid, IVIG ve PE gibi antikörlerin dolaşımdan uzaklaştırılmasını sağlayan yöntemlerle tedavi başarılı olabilir. Ancak özellikle çocuklarda sıklıkla sekel bulgular kalır (136).

2.4.3.4. Miyelopatiler

Hu, CV2 veya amfifizin antikoru pozitif olan hastalarda ensefalit ile beraber veya tek başına medulla spinalis tutulumu görülebilir. Bazen bu tutulum ön planda ön boynuzda bulunan motor nöronları etkilediği için hastalar akut/subakut başlangıçlı motor nöron hastalığı benzeri bulgularla başvurabilir. Bununla beraber tipik bulgularla seyreden kronik motor nöron hastalarında paraneoplastik antikörler saptanmamış ve bu sebeple bu hastalarda rutin olarak paraneoplastik antikör bakılması önerilmemiştir (138). Paraneoplastik miyelopatiye sıklıkla eşlik eden kanserler KHAK, meme kanseri ve timomadır (120). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, stiff-man sendromunun, omurilik gri maddesinde bulunan gamma aminobutirik asit (GABA) internöronların antikörler tarafından zedelenmesi sonucu ortaya çıktığı anlaşılmıştır (130). Stiff-man sendromu olgularının %5'inden azından paraneoplastik etyoloji sorumludur. Paraneoplastik olmayan olguların %70'inde glutamik asit dekarboksilaz (GAD) antikörleri saptanır. Bir tümörün eşlik ettiği stiff-man sendromu olgularında ise genellikle amfifizin antikörleri bulunur. GAD antikörleri de çok nadiren paraneoplastik olgularda görülebilir ve bu durumda altta yatan tümör genellikle bir timomadır (141). Stiff-man sendromu tedaviye iyi cevap veren paraneoplastik sendromlardandır ve tümör rezeksiyonu, kortikosteroid ve IVIG ile tedavi genellikle mümkündür (128, 130).

2.4.3.5. Retinopatiler

Vizüel yakınmalarla seyreden başlıca paraneoplastik sendromlar kanser ilişkili retinopati ("cancer associated retinopathy"; CAR), melanoma ilişkili retinopati ("melanoma associated retinopathy"; MAR) ve paraneoplastik optik nöropatidir (140). CAR olgularında progresif ağrısız görme kaybı, fotosensitivite ve skotomlar ortaya çıkar. CAR'da hedef yapı fotoreseptörlerde bulunan antijenlerdir ve rekoverin antikoru, CAR ile ilişkili pek çok antikordan sadece biri ve en sık saptananıdır. MAR olguları

genellikle normal görme keskinliğine sahip olmakla beraber ani gelişen gece körlüğünden yakınır. Bu sendromda hedef yapı retinal bipolar hücrelerdir ve bu hücrelerde bulunan hedef antijenler henüz tam olarak tanımlanamamıştır. Ancak bir mitokondriyal protein olan mitofilin ve bir kas proteini olan titin karşı gelişmiş antikorların patogeneze sorumlu olabileceği üzerinde durulmaktadır (30). Paraneoplastik optik nöropati genellikle diğer ensefalomyelit bulguları ile beraber seyreder. CV2 antikor ve KHAK paraneoplastik optik nöropatiye sıklıkla eşlik eder (140).

2.4.3.6. Periferik Nöropatiler

Demyelinizan veya aksonal, motor, duysal veya otonomik tüm periferik nöropati tipleri kanserle ilişkili olarak ortaya çıkabilir ve paraneoplastik bir etyolojiye dayanabilir. Ancak kanserli olgularda görülen nöropatiler genellikle tedavi yan etkileri, metabolik bozukluklar, leptomeningeal metastaz veya tümör hücrelerinin doğrudan invazyonu gibi sebeplerle ortaya çıkarlar (141). Klasik paraneoplastik periferik nöropati sıklıkla Hu antikor pozitif olan KHAK olgularında gözlenen subakut duysal nöronopatidir. Subakut duysal nöronopati, gövde ve ekstremitelerde uyuşma, parestezi ve dizestezi ile karakterize bir sendromdur. Nadiren duysal kranyal sinirlerin tutulması da mümkündür. Semptomlar genellikle asimettiktir, DTR'ler azalmış olarak alınır, derin duyu belirgin derecede bozulur ve kas gücü normaldir. Bazı olgularda derin duyu kaybı baskın bulgudur. Bu yüzden duysal ataksi ve ellerde psödotetoid hareketler sıklıkla gözlenir. Tutulan bölgeler arka kök ve ganglion olduğundan BOS incelemesi genellikle patolojik sonuçlar verir. Elektrofizyolojik incelemelerde duysal sinir aksiyon potansiyellerinin alınamadığı veya küçük amplitüdü olduğu, motor ileti incelemelerinin ise normal veya hafif azalmış olduğu görülür. Ancak özellikle Hu antikor pozitif olgularda duysal nöronopatiye sıklıkla eşlik eden miyelit ön boynuzu da etkileyerek motor ileti incelemelerinin de ileri derecede bozulmasına sebep olabilir (142).

CV2 antikor pozitif bazı KHAK veya timoma olgularında duysal veya sensorimotor nöropati gelişebilir. Bu olguların sinir ileti incelemelerinde sadece aksonal veya hem aksonal hem de demyelinizan patern saptanır (143). Sensorimotor nöropati, monoklonal gamapati, multipl myelom, POEMS sendromu, Waldenström makroglobulinemisi gibi plazma hücresi diskrazilerine de sıklıkla eşlik edebilir.

Waldenström makroglobulinemisi olgularında distal, simetrik ve ağırlıklı olarak demiyelinizan özellikte bir polinöropati de ortaya çıkabilir. Bu olguların önemli bir kısmında MAG gibi miyelin antijenlerine karşı gelişmiş monoklonal IgM saptanır (144). Otonomik sinir sisteminin paraneoplastik hastalıkları kronik gastrointestinal psödo-obstrüksiyon, ortostatik hipotansiyon, mesane disfonksiyonu, impotans ve aritmi gibi bulgularla ortaya çıkar. Paraneoplastik otonomik nöropati genellikle duysal nöronopati veya LE gibi başka sendromlarla beraber ve sıklıkla Hu antikoru pozitif KHAK olgularında gözlenir (142). Paraneoplastik vaskülitik polinöropati olguları genellikle mononöropati multipleks veya aksonal sensorimotor polinöropati özellikleri ile başvururlar. Bu paraneoplastik nöropati tipine özgü bir kanser veya antikor türü yoktur ve hastalar akciğer, kolon, böbrek kanseri, lenfoma ve melanoma gibi çok farklı maligniteler geliştirebilirler (141).

2.4.3.7. Lambert-Eaton miyastenik sendromu (LEMS)

Nöromusküler bileşkenin presinaptik membranında bulunan P/Q tipi VGCC kanallarına karşı gelişen otoimmün yanıt sonucu ortaya çıkar. Bu antikor olguların %95'inde bulunur ve antikoru düzeyi ile hastalığın klinik bulgularının şiddeti arasında korelasyon vardır. Hastalar genellikle proksimal kas zaafı, azalmış veya kayıp DTR'ler ve otonomik işlev bozukluğu (kuru ağız, ortostatik hipotansiyon, anormal pupilla işlevlerine bağlı bulanık görme) ile başvururlar. LEMS olgularının %50-60'ında kanser, LEMS'i olan kanser olgularının da hemen tamamında KHAK, az bir kısmında ise başta lenfoma olmak üzere diğer kanser türleri saptanır. KHAK olgularının ise %3'ünde LEMS ortaya çıkar. LEMS ve KHAK olgularının %43'ünde antigial nükleer antikor (AGNA) adı verilen ve serebellumun Bergmann glial hücrelerinin nükleusları ile reaksiyona giren antikorlar bulunur. KHAK hücrelerinde bulunan SOX1 antijenine bağlanan AGNA, paraneoplastik olmayan LEMS olgularında saptanmaz. Anti-VGKC ile ilişkili LE olgularında da AGNA saptanma olasılığı yüksektir (145).

2.4.3.8. İnflamatuar Miyopatiler

Dermatomiyozit, polimiyozit ve inklüzyon cisimciği miyozitinde birincil klinik özellik kas zaafi ve kolay yorulmadır. Polimiyozit ve dermatomiyozitte kas zaafi simetrik ve proksimal ağırlıklı iken, inklüzyon cisimciği miyozitinde asimetrik olma ve distal kasları tutma eğilimindedir. Dermatomiyozite özgü karakteristik deri bulguları bu hastalığı polimiyozitten ayırır. Kreatin kinaz düzeyleri polimiyozit ve dermatomiyozitte oldukça yüksek seyrederken, inklüzyon cisimciği miyozitinde normal veya hafif yüksek olabilir (146).

Dermatomiyozit, inflamatuvar miyopatiler arasında kanserle beraber en sık görülenidir. Malignite riski dermatomiyozitte %27-40, polimiyozitte %15-18 ve inklüzyon cisimciği miyozitinde %23 olarak bildirilmiştir (147). Miyozitlerde genellikle kanser, kasa ait klinik bulgularla beraber ortaya çıkar (123). Dermatomiyozitle beraber sık görülen kanserler over, akciğer, mide, kolorektal, pankreas tümörleri ve non-Hodgkin lenfomadır. Polimiyozit ise non-Hodgkin lenfoma, akciğer ve mesane kanserleri ile ilişkili bulunmuştur (146,148).

Polimiyozit ve inklüzyon cisimciği miyozitinin patofizyolojisinde T lenfosit ağırlıklı infiltrasyon dikkati çekerken, dermatomiyozit kompleman aracılı bir mikroanjiyopati ile ortaya çıkar. Miyozit olgularında görülen anti-Jo1 ve anti-Mi2 gibi otoantikorlar paraneoplastik olmayan olgulara özgüdür ve bir kanserin eşlik ettiği olgularda nadiren saptanırlar (146). Paraneoplastik miyozit otoantikorları henüz bilinmemekle beraber yakın zaman önce kanserli dermatomiyozit olgularının %75'inde saptanan p155 antikorları kuvvetli adaylardandır (148).

2.4.3.9. Limbik Ensefalit

LE'nin majör bulguları yakın bellek kaybı, epileptik nöbet ve davranış değişikliğidir. Ayrıca konfüzyon, irritabilite, depresyon, uyku problemleri, halüsinasyon ve psikoz görülebilir (121, 127, 149). Hu, Ma2, CV2 ve amfifizin gibi hücre içi antijenlere karşı antikorlarla karakterize LE olgularına hemen daima bir kanser eşlik eder ve tedaviye yanıt genellikle kötüdür. Bir istisna olarak testis tümörü ve Ma2 antikoru olan olguların %30 kadarında tümörün çıkarılması ve immünsüpresif tedavi ile iyileşme görülebilir. Bu olgularda limbik yapılar dışında üst beyin sapı ve diensefalonun

da etkilenmesine bağı parkinsonizm, vertikal bakış kısıtlılığı ve hiponatremi de sıklıkla gözlenir (150). NMDAR ve VGKC gibi hücre membranı antijenlerine karşı gelişen LE olgularının önemli bir kısmında kanser saptanmaz ve tedaviye yanıt oldukça iyidir (121). VGKC antikoru saptanan olgularda hiponatremi, REM uyku bozukluğu, nöromiyotoni ve otonomik bulgular da sıklıkla ortaya çıkar (121,125). NMDAR antikoru ile ilişkili ensefalitte ise limbik bulgulara ek olarak hipoventilasyon, katatoni, otonomik bulgular, orofasial diskineziler, distoni ve koreatetoz görülebilir. Bu olguların sadece %60'ında tümör (genellikle over teratomu) saptanır (151). LE olgularının yaklaşık %80'inin MRG incelemesinde tek ve iki yanlı medial temporal lob hiperintensitesi görülür. Nadir olmayarak bazal frontal lob ve limbik sistem dışı alanlarda da hiperintensite saptanabilir. FDG-PET incelemesi, MRG incelemesinin normal olduğu durumlarda temporal loblarda hipermetabolizma gösterebilir (152). BOS bulguları ensefalomiyelit olgularınıninkine benzer. Ancak, VGKC antikoru ile ilişkili ensefalitte BOS incelemesi genellikle normaldir (153). EEG'de temporal loblarda tek veya iki yanlı epileptik deşarjlar veya yavaşlama gözlenebilir.

2.4.3.10. Anti-Nmda Reseptör Ensefaliti

NDMA reseptörleri sinaptik geçişlerde ve hücre elastisitesinde rol alan ligant bağımlı katyon kanallarıdır. Bu reseptörlerin heteromerlerinden NR1 altüniteleri glisin bağlarken, NR2 alt üniteleri glutamatları bağlamaktadırlar (154). NR1 ve NR2 reseptör alt tiplerini oluşturarak, farklı farmakolojik etkiler ve intrasellüler iletişimde rol almaktadırlar. Eksitotoksositeye yol açan NDMA reseptörlerinin aşırı aktivasyonu, epilepsi, demans, stroka sebep olurken, düşük aktivasyonu şizofreniye sebep olmaktadır (155, 156).

Anti-NMDA reseptör ensefalitindeki karakteristik nöropsikiyatrik sendromun, NR1-NR2 heteromerlerine bağlanan antikoru ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Hastalığın şiddetine rağmen, immünoterapi ve tümör tedavisinden sonra hastaların iyileşmesi, hastalığın patogenezinde immünitenin rol oynadığını düşündürmektedir. Yapılan çalışmalara göre NR1-NR2B NDMA reseptörlerinin hedef epitoplarının, ekstrasellüler bölgelerde yer aldığı düşünülmektedir (157). Önbeyin ve hipokampus bölgesinden sentezlenen NR2B içeren reseptörlerdeki bozukluk, hastalardaki aşırı eksikliğini açıklamamaktadır. Önemli epitopların, daha fazla sentezlenen NR1 alt

ünitesinde yer aldığı kabul edilmiştir. NDMA reseptörleri üzerindeki antikörlerin patojenik etki göstermesi, hastaların iyileşme göstermesi sebebiyle geçici olduğunu düşündürmektedir.

NDMA reseptörlerinde antikora bağlı düşüşler, MK801, ketamin ve fensiklidin gibi NDMA reseptör antagonistlerinin yol açtığı psikotik davranışlar, dopaminerjik yollardaki sorunlar (rijidite, distoni, orafasiyal hareketler, tremor) (158, 159), ve otonomik disfonksiyonlar (kardiyak ritim bozukluğu, hipertansiyon, hipersalivasyon) (158, 160) dahil olmak üzere çeşitli semptomlara benzemektedir. Ayrıca, NR1'deki bozukluklar hayvanlarda hipoventilasyona yol açmaktadır (161). Anti-NDMAR ensefalopati, çocukların inflamatuvar beyin hastalıklarında geniş bir yer tutan yeni keşfedilmeye başlanmış antinöronal antikör aracılı bir hastalıktır. NMDAR NR1/NR2'e karşı kullanılan antikör testi ile tanısı konulmaktadır. Hastalığın tedavisinde uygun yöntemlerin kullanılması semptomlarda iyileşmelere olanak sağlamaktadır.

Anti-NDMAR ensefalopatili hastalar, şiddetli ve progresyon gösteren tuhaf davranışlar ve nöbetler, hareket anomalileri, bilinç bozuklukları ve otonomik fonksiyon bozuklukları ile ortaya çıkan psikotik semptomlarla karakterize edilmişlerdir (162).

Hastaların çok büyük bir kısmı intübasyona ihtiyaç duydukları için yoğun bakım ünitesinde takip edilmeleri gerekmektedir (151,163). NDMAR fonksiyonundaki azalışlar hastalığın klinik şiddetini artırmaktadır. NDMAR'ların yüzeylerine antikör bağlanması geri dönüşümlüdür (164). Hastaların yaşı da farklı sonuçlar alınmasına sebep olabilir, daha küçük yaştaki çocuklar halüsinasyonlar ve paranoid düşünceler gösterebilmektedirler.

Literatürde yer alan vakaların tamamına yakınında BOS'ta pleostoz bildirilmiş ve bu vakaların bir kısmının BOS protein ve/veya oligoklonal bantları içerdiği belirtilmiştir (151, 163, 165). Anti- NDMAR ensefalitteki MRG bulguları değişkenlik göstermektedir. Spesifik olmayan FLAIR sinyal anomalileri de saptanabilir. Ancak en önemlisi hastaların büyük bir kısmında nörolojik görüntüleme bulgularının normal olmasıdır (163,165). Anti- NDMAR ensefalitinin tedavi yönetimi hakkında belirlenmiş bir protokol yoktur. Literatürde steroid ile birlikte verilen IVIG tedavisinin iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir. Ayrıca hastalığın daha şiddetli görüldüğü olgularda rituximab, siklofosfamid ve PE'de kullanılan tedavi yöntemleri arasındadır (162, 163, 165). İlginç

bir şekilde spesifik tedavi yöntemlerinin uygulanmadığı yetişkin vakalarında iyileşmeler görülmüştür (164, 166).

Anti-NMDAR ensefalitli hastaların %75'inde tam iyileşme sağlanmıştır (163, 165). Klinik olarak iyileşme 2 haftadan 24 aya kadar değişkenlik gösterebilmektedir (151, 163, 165). Hastalığın akut döneminde yoğun rehabilitasyona ihtiyaç duyulmaktadır. Rapor edilmiş tümör içermeyen klinik vakaların büyük bir bölümüne göre, birçok çocukta kortikosteroid, IVIG ve PE'ye düşük oranda verilen cevap sebebiyle, rituksimab ve siklofosfamid gibi immünoterapilerin ikinci kere uygulamasına ihtiyaç duyulmuştur. Tümör olmayan hastalar tümörlü hastalara göre daha çabuk iyileşme göstermişler (167).

Klinisyenler Anti-NDMAR ensefaliti tanısı için karakteristik nörofizyolojik özellikleri göz önünde bulundurmalıdırlar. Psikoz, nöbetler, hareket bozuklukları ve/veya otonomik dengesizlikler gösteren çocukların değerlendirmesinde anti-NDMAR ensefaliti düşünülmelidir. Çocuklarda beyin biyopsisi gibi daha invaziv işlemler yapılmadan önce, MSS inflamasyonunu gösteren anti-NDMAR antikor testleri bakılmalıdır. Erken teşhis ve tedavi zararlı etkileri ortadan kaldırıp, kalıcı beyin zararlarını önleyebilir.

2.4.4. Paraneoplastik Sendromların Tedavisi

PNS'lerin etkin tedavisi için klinik sendromun erken tanınması, altta yatan tümör ve eşlik eden antikorların gösterilmesi ile paraneoplastik etyolojinin hızlıca aydınlatılması önemlidir. PNS tanısı doğrulandıktan sonra etkin tümör tedavisi ve immünsüpresif tedavi aşamalarına geçilir. Tümörü saptanan olgularda tümör rezeksiyonu ve kemoterapi yanında steroid, IVIG veya PE ile tedaviye başlanmalıdır. İmmünsüpresan tedavinin tümörün progresyonunu hızlandırdığına dair bir kanıt yoktur. Ancak kemoterapi alan olgularda yan etkilerin fazlalığı sebebiyle siklofosfamid, azatioprin ve siklosporin gibi immünsüpresif ilaçlardan kaçınmak doğru olur. Tümörün saptanamadığı, kemoterapötik ajan kullanılmayan, steroid, IVIG ve PE'ye iyi yanıt vermeyen olgularda bu ilaçlar denenebilir. Bir immünsüpresan ajanın diğerinden daha üstün olduğunu gösteren bilimsel bir bulgu yoktur. Daha önce de belirtildiği gibi hücre içi antijenlerle ilişkili sendromlarda tümör tedavisi ve immünsüpresyondan sonra bile tedaviye yanıt kötüyken, hücre membranı antijeni ile ilişkili sendromlarda tedaviye yanıt

iyidir. Bu ikinci grupta bile tedaviye erken başlanmadığı ve altta yatan tümörün çıkarılmadığı durumlarda hastalar kaybedilebilir. Bu sebeple, erken tanı ve tedavi, PNS'lerin prognozunu etkileyen en önemli faktördür (3).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'na 1.1.2011-31.12.2014 yılları arasında başvuran ve demiyelinizan hastalık ve LE tanısı alan 39 hasta (erkek, kız) alındı. Hastalara ait yatış dosyaları, epikrizler ve taburcu olduktan sonra izlendikleri poliklinik dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların cinsiyeti, tanı yaşı, özgeçmiş ve soygeçmiş, öykülerinde son bir ay içerisinde geçirilen üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) ve akut gastroenterit (AGE) varlığı, başvuru şikayetleri, nörolojik muayeneleri, otoantikor varlığı, aldıkları tedaviler, EEG, MRG ve BOS bulguları değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalar, LE ve demiyelinizan hastalık olarak 2'ye ayrılarak incelendi. Demiyelinizan hastalık tanısı alan hastalar ise kendi içinde MS, GBS, ADEM, TM gruplandırılarak incelendi.

Çalışmaya alınan hastalar da klinik özellikleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar, BOS bulguları ve MRG yöntemleri ile tanıya gidildi. Öncesinde geçirilmiş bir enfeksiyon tarifleyen hastaların ne tür bir enfeksiyon geçirdiği değerlendirildi.

Boy, ağırlık ve vücut kitle indeksi (VKİ) değerlerinin standart deviasyon skoru (SDS) Türk çocuklarının yaşa, cinse uygun normal değerlerinden aşağıdaki formül ile hesaplandı.

SDS (z skoru)= (çocuğun ölçüm değeri-ortalama toplum değeri)/toplum SD değeri

VKİ, yandaki formül ile hesaplandı: $VKİ=Ağırlık(kg) / [boy(m)]^2$ (168)

Vakaların sistolik ve diyastolik kan basıncının yaş, cinsiyet ve boya göre düzenlenmiş persentil eğrilerine göre SDS>2 olması hipertansiyon olarak tanımlandı (169).

Başvuru sırasında solunum sıkıntısı olanlar, izleminde yoğun bakım ihtiyacı olanlar, entübe edilenler ve bu hastaların yoğun bakımda kalış süreleri belirlendi. Hastaların genel olarak hastanede kalış sürelerine bakıldı.

Hastaların kas güçsüzlüğü öyküsü, yürüme güçlüğü öyküsü ve nörolojik muayeneleri ayrıntılı olarak değerlendirildi. Fizik muayenelerinde DTR kaybı, ağrı, duyu kaybı varlığı, konuşma bozukluğu, yutma güçlüğü, görme sorunları, konvülsif semptomların olup olmadığı ve otonom bulguların varlığı belirlendi. Semptom ve bulguların klinik seyrine bakıldı.

Hastaların aldıkları medikal tedaviler belirlendi. Tedaviye ne zaman başlandığı, kaç gün sürdüğü, hangi dozda uygulandığı kaydedildi. Tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde, MRSK kullanıldı. Bu değerlendirmede hastalara 0-6 ya kadar puan verilerek sınıflandırıldı (170).

0 Hiçbir sakatlık yok

1 Belirgin disabilite yok: Günlük yaşamla ilgili tüm aktiviteleri yerine getirebiliyor

2 Hafif disabilite: Yardıma ihtiyaç duymadan kendi ihtiyaçlarını karşılayabiliyor.

3 Orta disabilite: Yardıma ihtiyaç duyuyor ancak yardımsız yürüyebiliyor.

4 Orta derecede ağır disabilite: Yardımsız yürüyemiyor ve kendi ihtiyaçlarını karşılayamıyor

5 Ağır disabilite: Yatağa bağımlı, inkontinans mevcut. Sürekli hemşire bakımı gerekiyor.

6 Ölüm

Otoimmün otoantikorlar, ilk başvuru anında ayırıcı tanı amacıyla gönderilmekte olup, anti- NMDA-R, anti- AMPA-1, anti- AMPA-2, anti- CASPR-2 (VGKC), anti- LGI-1 (VGKC), anti- GABAR B1, anti- Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-PNMA2/Ta, anti-CV2.1, anti-amfifizin antikorlarına bakıldı. Otoimmün antikorlar, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İmmünoloji laboratuvarında immünfloresan yöntemi ile çalışıldı ve ELİSA yöntemi ile doğrulaması yapıldı. Tüm otoantikor değerleri pozitif ve negatif olarak ayrı ayrı kaydedildi. Otoantikor pozitif olan hastaların sıklığı, tedaviye verdiği

yanıtı, aldıkları tedaviler ve hastanede yatış süreleri değerlendirildi, otoantikor negatif saptanan hastalarla karşılaştırıldı.

Bu çalışma İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 17.10.2014 tarihinde onaylandı (Dosya No: 2014/1615)

Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel analiz için SPSS paket programı 15,0 versiyonu kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, minimum, maksimum gibi) yanı sıra grupların karşılaştırıldığı analizlerde kategorik değişkenler için Ki-kare test ile Fisher exact test, iki grup arasındaki ortalamalar için Mann-Whitney U test kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde kabul edilerek değerlendirildi (* $p<0.05$ ** $p<0.01$ *** $p<0.001$).

4. BULGULAR

Çalışmaya 17'si (%43.6) erkek ve 22'si (%56.4) kız olmak üzere toplam 39 olgu dahil edildi. Yaşları 1.50-17.80 yıl arasında değişmekte olup ortalaması 9.59 ± 4.95 (median:11.3) idi. Boy ortalaması 134.87 ± 28.99 cm (aralık=82-181 cm), boy SDS ortalaması 0.21 ± 1.05 (median=0.16, aralık=-3.52-2.36), ağırlık ortalaması 36.56 ± 21.39 kg (median=31, aralık=10-86 kg), ağırlık SDS ortalaması -0.07 ± 1.21 (median:-0.17, aralık=-2.76-3.47), VKİ ortalaması 18 ± 4.63 kg/m² (aralık=12.08-32.77 kg/m²) ve VKİ SDS ortalaması -0.32 ± 1.36 (median=-0.61, aralık=-3.80-3.05) idi. Olguların 19'u (%48.7) NSD ve 20'si (%51.3) C/S ile doğmuştu. (Tablo 7).

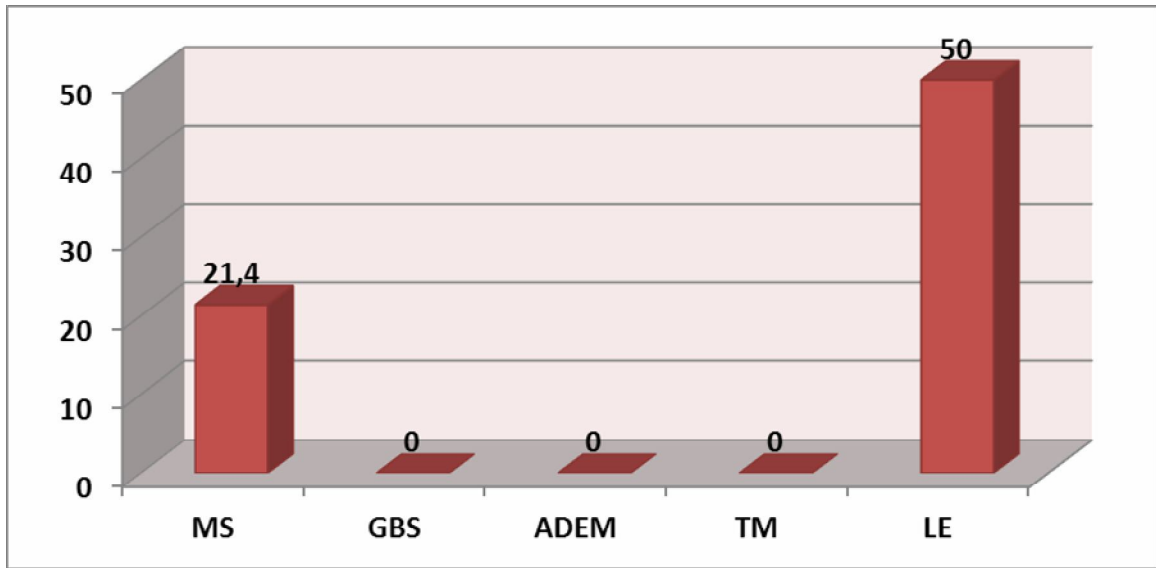
Tablo 7: Genel Özellikler (değerler n (%) veya Ort $\pm$ SD olarak verilmiştir.)

Hasta grubunun özellikleri	Hasta grubu Ort $\pm$ SD veya n (%)
Erkek/Kız	17/22 (%43.6/56.4)
Yaş (yıl)	9.59 ± 4.95
Boy (cm)	134.87 ± 28.99
Boy SDS	0.21 ± 1.05
Ağırlık (kg)	36.56 ± 21.39
Ağırlık SDS	-0.07 ± 1.21
VKİ (kg/m ²)	18 ± 4.63
VKİ SDS	-0.32 ± 1.36
NSD	19 (%48.7)
C/S	20 (%51.3)

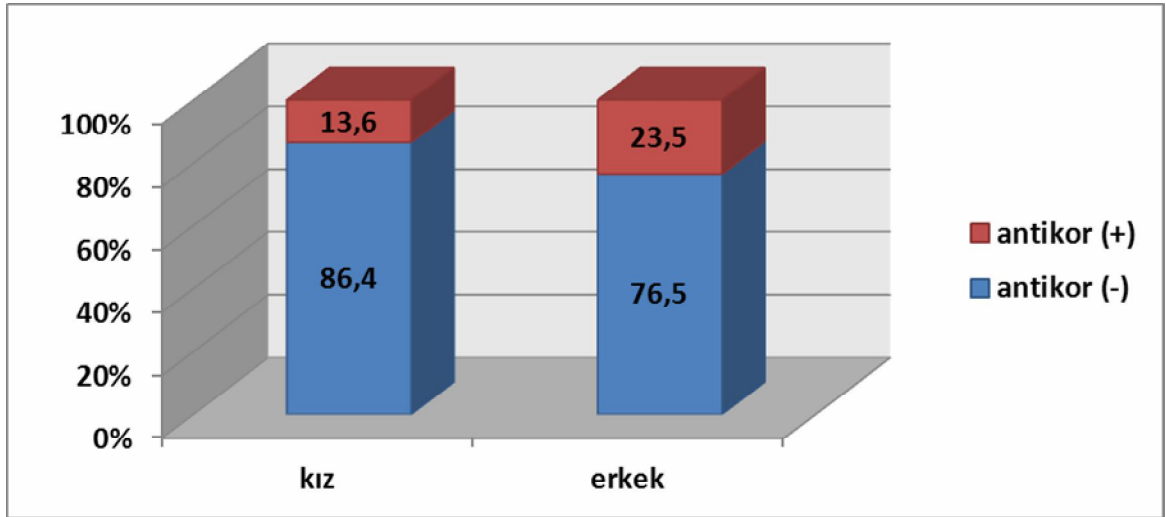
Antikor (+) olanların oranı %17.9 (n=7) idi. Hastaların 14'ü (%35.9) MS, 8'i (%20.5) GBS, 5'i (%12.8) ADEM, 4'ü (%10.3) TM ve 8'i (%20.5) LE idi. Antikor (+) olanlarda antikor (-) olanlara göre erkek cinsiyet ve MS oranları daha yüksek, GBS, ADEM ve TM oranları daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Antikor (+) olanlarda antikor (-) olanlara göre LE oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0.05$) (Tablo 8 ve Şekil 1-2).

Tablo 8: Olguların hastalıklara ve antikor durumuna göre dağılımı (değerler n (%) olarak verilmiştir.)

	Total	Antikor -	Antikor +	P
Total	39 (%100)	32 (%82.1)	7 (%17.9)	
Kız	22 (%56.4)	19 (%59.4)	3 (%42.9)	0.677
Erkek	17 (%43.6)	13 (%40.6)	4 (%57.1)	
MS	14 (%35.9)	11 (%34.4)	3 (%42.9)	0.686
GBS	8 (%20.5)	8 (%25)	0 (%0)	0.308
ADEM	5 (%12.8)	5 (%15.6)	0 (%0)	0.563
TM	4 (%10.3)	4 (%12.5)	0 (%0)	0.999
LE	8 (%20.5)	4 (%12.5)	4 (%57.1)	0.022



Şekil 1: Hastalıklara göre antikor pozitifliği (%)



Şekil 2: Cinsiyete göre antikor durumu

Glaskow koma skalası (GKS) yatış değeri 15 olanların oranı %71.8 (n=28), 9-14 arasında olanların oranı %23.1 (n=9) ve ≤ 8 olanların oranı %5.1 (n=2) idi. Olguların 11'inde (%28.2) üst ekstremitelerde güçsüzlük, 21'inde (%53.8) alt ekstremitelerde güçsüzlük, 8'inde (%20.5) DTR kaybı, 8'inde (%20.5) ekstremitelerde ağrısı, 15'inde (%38.5) görme bozukluğu, 14'ünde (%35.9) yüzeysel his kaybı, 6'sında (%15.4) HT, 12'sinde (%30.8) taşikardi/bradikardi, 7'sinde (%17.9) idrar retansiyonu, 9'unda (%23.1) afazi, 11'inde (%28.2) nöbet, 4'ünde (%10.3) solunum sıkıntısı ve 5'inde (%12.8) yutma güçlüğü mevcuttu (Tablo 9).

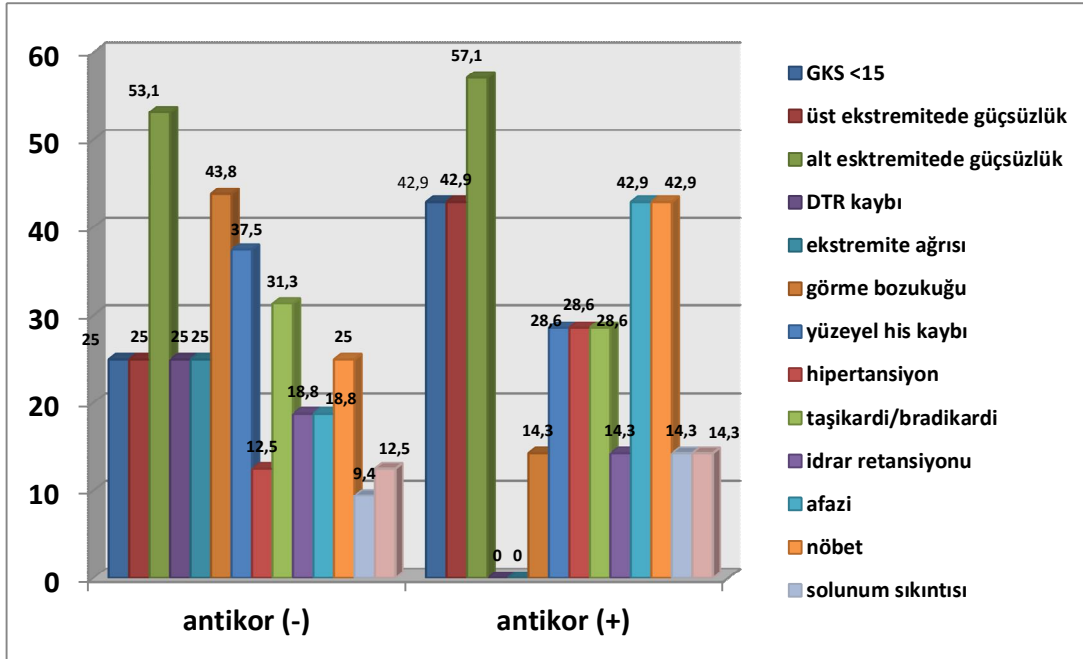
Tablo 9: Başvuru sırasında klinik özellikler (değerler n (%) olarak verilmiştir)

Klinik özellikler	Hasta sayısı n (%)
Glaskow koma skalası yatış	
15	28 (%71.8)
9-14	9 (%23.1)
≤8	2 (%5.1)
Motor disfonksiyon	
Üst ekstremité güçsüzlük	11 (%28.2)
Alt ekstremité güçsüzlük	21 (%53.8)
DTR kaybı	8 (%20.5)
Duysal disfonksiyon	
Ekstremité ağrısı	8 (%20.5)
Görme bozukluğu	15 (%38.5)
Yüzeyel his kaybı	14 (%35.9)
Otonomik disfonksiyon	
Hipertansiyon	6 (%15.4)
Taşikardi/bradikardi	12 (%30.8)
İdrar retansiyonu	7 (%17.9)
Afazi	9 (%23.1)
Nöbet	11 (%28.2)
Diğer	
Solunum sıkıntısı	4 (%10.3)
Yutma güçlüğü	5 (%12.8)

Antikor (–) ve antikor (+) olanlar arasında GKS, motor disfonksiyon, duysal disfonksiyon, otonomik disfonksiyon, afazi, nöbet, solunum sıkıntısı ve yutma güçlüğü bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 10 ve Şekil 3).

Tablo 10: Antikor durumuna göre klinik özellikler (değerler n (%) olarak verilmiştir.)

Klinik özellikler	Antikor -	Antikor +	P
	n (%)	n (%)	
Glaskow koma skalası yatış			
15	24 (%75)	4 (%57.1)	0.323
9-14	7 (%21.9)	2 (%28.6)	
≤8	1 (%3.1)	1 (%14.3)	
Motor disfonksiyon			
Üst ekstremité güçsüzlük	8 (%25)	3 (%42.9)	0.379
Alt ekstremité güçsüzlük	17 (%53.1)	4 (%57.1)	0.999
DTR kaybı	8 (%25)	0 (%0)	0.308
Duysal disfonksiyon			
Ekstremité ağrısı	8 (%25)	0 (%0)	0.308
Görme bozukluğu	14 (%43.8)	1 (%14.3)	0.216
Yüzeyel his kaybı	12 (%37.5)	2 (%28.6)	0.999
Otonomik disfonksiyon			
Hipertansiyon	4 (%12.5)	2 (%28.6)	0.290
Taşikardi/bradikardi	10 (%31.3)	2 (%28.6)	0.999
İdrar retansiyonu	6 (%18.8)	1 (%14.3)	0.999
Afazi	6 (%18.8)	3 (%42.9)	0.319
Nöbet	8 (%25)	3 (%42.9)	0.379
Diğer: Solunum sıkıntısı	3 (%9.4)	1 (%14.3)	0.563
Yutma güçlüğü	4 (%12.5)	1 (%14.3)	0.999



Şekil 1: Antikor durumuna göre klinik bulgular (%)

Hastalık alt grupları karşılaştırıldığında MS grubunda ADEM ve LE gruplarına göre GKS 15 olanların oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek ($p<0.05$), MS grubunda GBS, ADEM ve TM gruplarına göre alt ekstremitelerde güçsüzlük oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük ($p<0.05$), MS ve LE grubunda GBS grubuna göre DTR kaybı oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük (sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.01$), MS grubunda LE grubuna göre görme bozukluğu oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek ($p<0.01$), MS grubunda TM grubuna göre idrar retansiyonu oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük ($p<0.01$), ADEM grubunda MS, GBS ve TM gruplarına göre afazi istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek (sırasıyla $p<0.01$, $p<0.05$ ve $p<0.05$), LE grubunda MS grubuna göre afazi oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek ($p<0.05$), LE grubunda MS ve GBS gruplarına göre nöbet oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek (sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.01$) ve MS grubunda ADEM grubuna göre yutma güçlüğü oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük ($p<0.05$) bulundu. Bu 5 grup arasında üst ekstremitelerde güçsüzlük, ekstremitte ağrısı, yüzeyel his kaybı, hipertansiyon, taşikardi/bradikardi ve solunum sıkıntısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo11).

Tablo 11: Hastalıklara göre klinik özellikler (değerler n (%) olarak verilmiştir.)

	MS	GBS	ADEM	TM	LE	P
Glaskow koma skalası yatış						
15	13 (%92.9)	7 (%87.5)	2 (%40)	3 (%75)	3 (%37.5)	0.013
9-14	1 (%7.1)	1 (%12.5)	3 (%60)	0 (%0)	4 (%50)	
≤8	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%25)	1 (%12.5)	
Motor disfonksiyon						
Üst ekstremité güçsüzlük	2 (%14.3)	3 (%37.5)	2 (%40)	2 (%50)	2 (%25)	0.507
Alt ekstremité güçsüzlük	3 (%21.4)	7 (%87.5)	4 (%80)	4 (%100)	3 (%37.5)	0.003
DTR kaybı	0 (%0)	6 (%75)	1 (%20)	1 (%25)	0 (%0)	0.0001
Duysal disfonksiyon						
Ekstremité ağrısı	2 (%14.3)	4 (%50)	1 (%20)	1 (%25)	0 (%0)	0.134
Görme bozukluğu	9 (%64.3)	4 (%50)	1 (%20)	1 (%25)	0 (%0)	0.021
Yüzeyel his kaybı	9 (%64.3)	2 (%25)	1 (%20)	1 (%25)	1 (%12.5)	0.117
Otonomik disfonksiyon						
Hipertansiyon	2 (%14.3)	1 (%12.5)	0 (%0)	1 (%25)	2 (%25)	0.838
Taşikardi/bradikardi	4 (%28.6)	4 (%50)	1 (%20)	0 (%0)	3 (%37.5)	0.549
İdrar retansiyonu	0 (%0)	1 (%12.5)	1 (%20)	3 (%75)	2 (%25)	0.011
Afazi	0 (%0)	1 (%12.5)	4 (%80)	0 (%0)	4 (%50)	0.001
Nöbet	1 (%7.1)	0 (%0)	2 (%40)	1 (%25)	7 (%87.5)	0.0001
Diğer						
Solunum sıkıntısı	0 (%0)	1 (%12.5)	1 (%20)	1 (%25)	1 (%12.5)	0.261
Yutma güçlüğü	0 (%0)	1 (%12.5)	3 (%60)	0 (%0)	1 (%12.5)	0.018

Olguların 6'sında (%15.4) geçirilmiş AGE ve 10'unda (%25.6) geçirilmiş ÜSYE hikayesi vardı. Antikor (+) olanlar ile antikor (-) olanlar arasında infeksiyon, AGE ve ÜSYE oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 12).

Tablo 12: Antikor durumuna göre infeksiyon durumunun değerlendirilmesi (değerler n (%) olarak verilmiştir.)

	Total	Antikor -	Antikor +	P
İnfeksiyon	16 (%41)	14 (%43.8)	2 (%28.6)	0.678
AGE	6 (%15.4)	6 (%18.8)	0 (%0)	0.568
ÜSYE	10 (%25.6)	8 (%25)	2 (%28.6)	0.999

Hastalık alt grupları karşılaştırıldığında MS grubunda GBS grubuna ve LE grubuna göre infeksiyon istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük oranda saptandı (sırasıyla $p=0.001$ ve $p= 0.011$); MS grubunda GBS grubuna göre AGE istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük oranda saptandı ($p= 0.012$). Bu 5 grup arasında geçirilmiş ÜSYE oranı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 13).

Tablo 13: Hastalıklara göre infeksiyon durumunun değerlendirilmesi (değerler n (%) olarak verilmiştir.)

	MS	GBS	ADEM	TM	LE	P
İnfeksiyon	1 (%7.1)	7 (%87.5)	2 (%40)	1 (%25)	5 (%62.5)	0.001
AGE	0 (%0)	4 (%50)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%25)	0.012
ÜSYE	1 (%7.1)	3 (%37.5)	2 (%40)	1 (%25)	3 (%37.5)	0.281

İnfeksiyon olanlarda infeksiyon olmayanlara göre üst ekstremitelerde güçsüzlük, alt ekstremitelerde güçsüzlük, ekstremitelerde ağrısı, taşikardi/bradikardi, idrar retansiyonu, afazi, nöbet, solunum sıkıntısı ve yutma güçlüğü daha yüksek oranda, görme bozukluğu, yüzeysel his kaybı ve hipertansiyon daha düşük oranda olmakla birlikte istatistiksel

olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). İnfeksiyon olanlarda infeksiyon olmayanlara göre GKS 15 olanların oranı anlamlı derecede daha düşük ve DTR kaybı olanların oranı ise anlamlı derecede daha yüksek oranda saptandı ($p<0.05$) (Tablo 14).

Tablo 14: İnfeksiyon durumuna göre klinik özellikler (değerler n (%) olarak verilmiştir.)

Klinik özellikler	İnfeksiyon yok	İnfeksiyon var	P
Glaskow koması skalası yatış			
15	20 (%87)	8 (%50)	0.012
9-14	2 (%8.7)	7 (%43.8)	
≤8	1 (%4.3)	1 (%6.3)	
Motor disfonksiyon			
Üst ekstremité güçsüzlük	6 (%26.1)	5 (%31.3)	0.734
Alt ekstremité güçsüzlük	11 (%47.8)	10 (%62.5)	0.366
DTR kaybı	2 (%8.7)	6 (%37.5)	0.045
Duysal disfonksiyon			
Ekstremité ağrısı	4 (%17.4)	4 (%25)	0.694
Görme bozukluğu	9 (%39.1)	6 (%37.5)	0.918
Yüzeyel his kaybı	9 (%39.1)	5 (%31.3)	0.614
Otonomik disfonksiyon			
Hipertansiyon	4 (%17.4)	2 (%12.5)	0.999
Taşikardi/bradikardi	6 (%26.1)	6 (%37.5)	0.498
İdrar retansiyonu	3 (%13)	4 (%25)	0.415
Afazi	3 (%13)	6 (%37.5)	0.123
Nöbet	4 (%17.4)	7 (%43.8)	0.146
Diğer			
Solunum sıkıntısı	2 (%8.7)	2 (%12.5)	0.999
Yutma güçlüğü	1 (%4.3)	4 (%25)	0.139

BOS total protein ortalaması 43.63 mg/dl (aralık=18-93), BOS glikoz ortalaması 69 mg/dl (aralık=45-106) ve eş zamanlı kan şekeri (KŞ) ortalaması 93.62 (aralık=74-130) idi. Antikor (+) olanlarda antikor (-) olanlara göre BOS total protein, BOS glikoz ve eş zamanlı KŞ değerleri daha yüksek olmakla birlikte olgu sayısının azlığından dolayı istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı (Tablo 15).

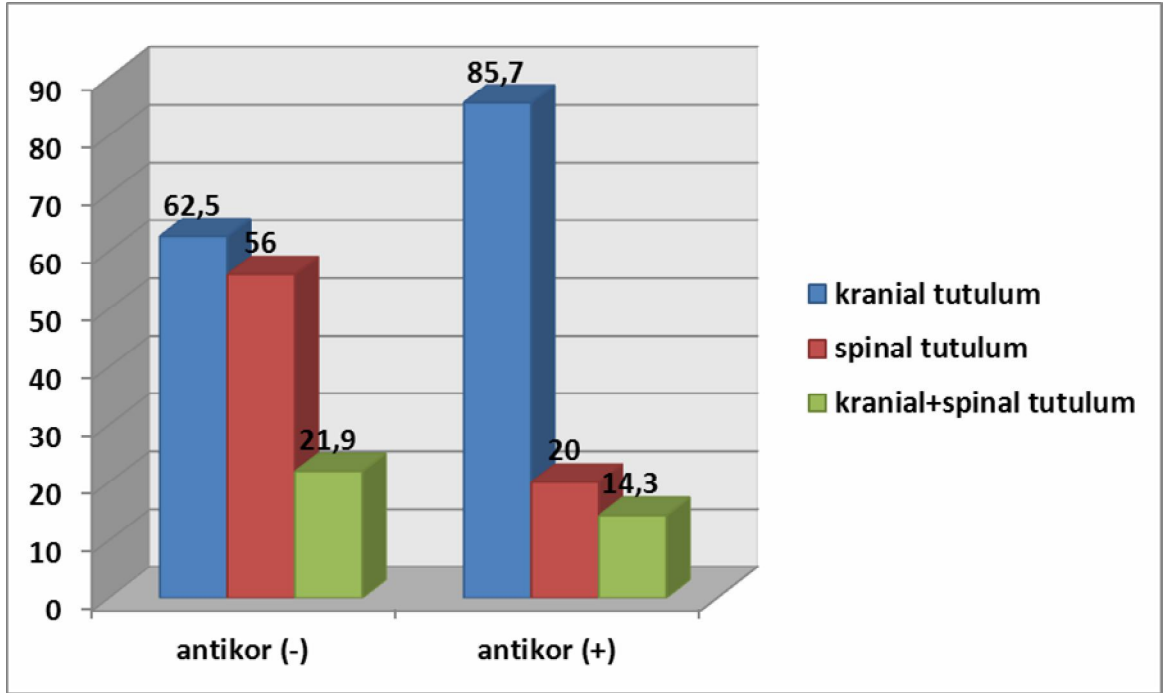
Tablo 15: Antikor durumuna göre BOS bulguların değerlendirilmesi (değerler ort olarak verilmiştir.)

	Total (n:18)	Antikor – (n:13)	Antikor + (n:5)	P
BOS T.protein	43.63	34.46	67.60	-
BOS Glikoz	69	67.84	72.00	-
Eş zamanlı KŞ	93.62	94.84	108.40	-

Kranial MRG çekilenlerin %66.7'sinde (n=26), spinal MRG çekilenlerin %50'sinde (n=15), kranial+spinal MRG çekilenlerin %20.5'inde (n=8) tutulum ve EEG çekilenlerin %61.1'inde (n=11) patoloji saptandı. Antikor (+) olanlarda antikor (-) olanlara göre kranial tutulum ve patolojik EEG oranları daha yüksek, spinal ve kranial+spinal tutulum oranları daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 16 ve Şekil 4).

Tablo 16: Antikor durumuna göre MRG tutulum ve EEG bulguları (değerler n (%) olarak verilmiştir.)

	Total	Antikor -	Antikor +	P
Kranial MRG tutulum	26 (%66.7)	20 (%62.5)	6 (%85.7)	0.388
Spinal MRG tutulum	15 (%50)	14 (%56)	1 (%20)	0.330
Kranial+Spinal tutulum	8 (%20.5)	7 (%21.9)	1 (%14.3)	0.999
EEG Normal	7 (%38.9)	6 (%42.9)	1 (%25)	0.999
EEG Patolojik	11 (%61.1)	8 (%57.1)	3 (%75)	

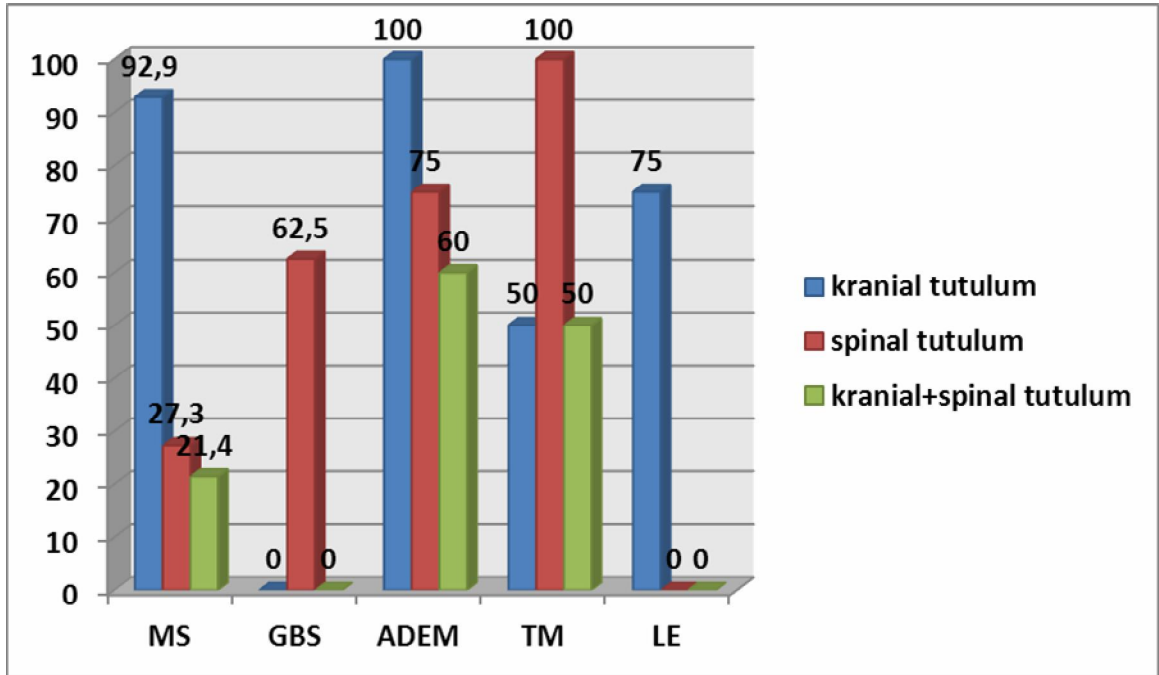


Şekil 2: Antikor durumuna göre MRG tutulumu (%)

Hastalık alt grupları karşılaştırıldığında GBS grubunda MS, ADEM ve LE gruplarına göre kranial MRG’de tutulum istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük orandaydı (sırasıyla $p=0.0001$, $p=0.001$ ve $p=0.007$). TM grubunda MS grubuna ve LE grubuna göre spinal MRG’de tutulum istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek oranda saptandı (sırasıyla $p=0.026$ ve $p=0.029$). Kranial+Spinal tutulum ise ADEM grubunda GBS ve LE gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek orandaydı ($p=0.035$). Bu 5 grup arasında EEG sonuçları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 17 ve Şekil 5).

Tablo 17: Hastalıklara göre MRG tutulum ve EEG bulguları (değerler n (%) olarak verilmiştir.)

	MS	GBS	ADEM	TM	LE	P
Kranial MRG tutulum	13 (%92.9)	0 (%0)	5 (%100)	2 (%50)	6 (%75)	0.0001
Spinal MRG tutulum	3 (%27.3)	5 (%62.5)	3 (%75)	4 (%100)	0 (%0)	0.023
Kranial+Spinal tutulum	3 (%21.4)	0 (%0)	3 (%60)	2 (%50)	0 (%0)	0.019
EEG Normal	3 (%60)	1 (%100)	1 (%25)	1 (%100)	1 (%14.3)	0.169
EEG Patolojik	2 (%40)	0 (%0)	3 (%75)	0 (%0)	6 (%85.7)	



Şekil 3: Hastalıklara göre MRG tutulumu (%)

Sadece steroid tedavisi alanların oranı %33.3 (n=13), sadece IVIG tedavisi alanların oranı %38.5 (n=15), steroid+IVIG tedavisi alanların oranı %23.1 (n=9) ve ek olarak PE uygulananların oranı %15.4 (n=6) idi. Antikor (+) ve antikor (-) olanlar arasında uygulanan tedaviler bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 18).

Tablo 18: Antikor durumuna göre tedavinin değerlendirilmesi (değerler n (%) olarak verilmiştir.)

	Total	Antikor -	Antikor +	P
Sadece Steroid	13 (%33.3)	10 (%31.3)	3 (%42.9)	0.666
Sadece İVİG	15 (%38.5)	13 (%40.6)	2 (%28.6)	0.686
İVİG+Steroid	9 (%23.1)	8 (%25)	1 (%14.3)	0.999
İVİG ve/veya Steroid+PE	6 (%15.4)	4 (%12.5)	2 (%28.6)	0.290

Hastalık alt grupları karşılaştırıldığında MS grubunda GBS grubuna ve LE grubuna göre sadece steroid kullanımı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek orandaydı ($p=0.002$). GBS grubunda MS, ADEM ve TM gruplarına göre sadece İVİG kullanımı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek orandaydı (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.032$ ve $p=0.010$). Bu 5 grup arasında İVİG+steroid kullanım ve ek olarak PE uygulanma oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 19).

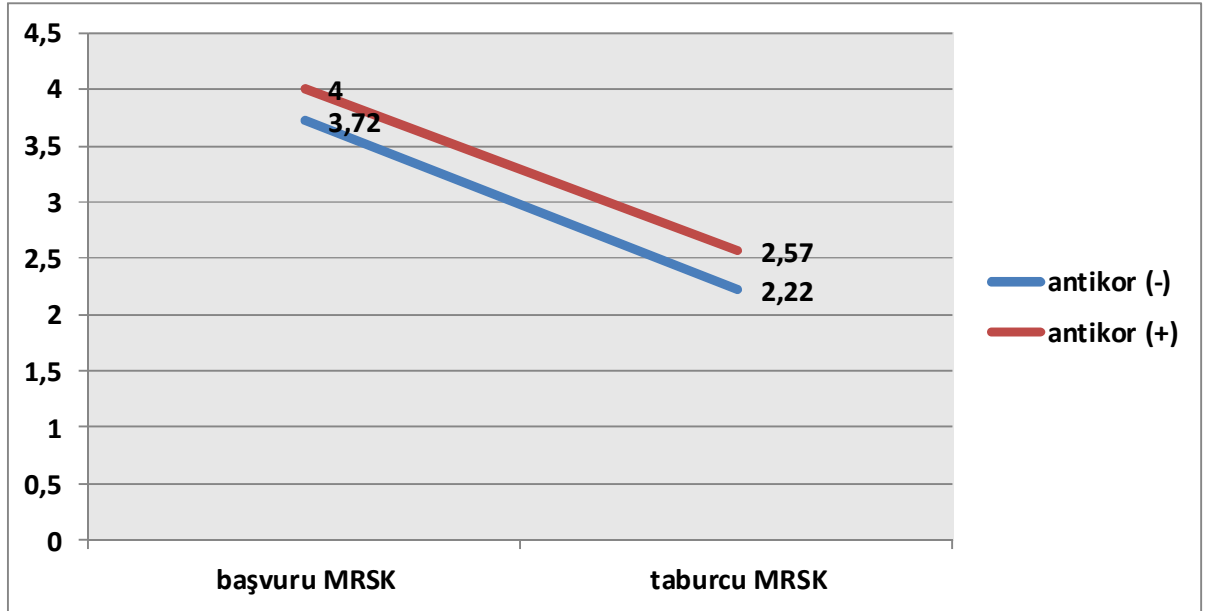
Tablo 19: Hastalıklara göre tedavinin değerlendirilmesi (değerler n (%) olarak verilmiştir.)

	MS	GBS	ADEM	TM	LE	P
Sadece Steroid	10 (%71.4)	0 (%0)	1 (%20)	2 (%50)	0 (%0)	0.0001
Sadece İVİG	2 (%14.3)	7 (%87.5)	1 (%20)	0 (%0)	5 (%62.5)	0.001
İVİG+Steroid	2 (%14.3)	1 (%12.5)	3 (%60)	2 (%50)	1 (%12.5)	0.138
İVİG ve/veya Steroid+PE	0 (%0)	2 (%25)	1 (%20)	1 (%25)	2 (%25)	0.159

Olguların ortalama hastanede yatış süresi 21.72 ± 22.73 gün (median=15, aralık=5-120 gün), yatış MRSK ortalaması 3.77 ± 0.96 (aralık=1-5) ve taburcu MRSK ortalaması 2.28 ± 1.45 (median=2, aralık=0-6) idi. Antikor (+) olanlarda antikor (-) olanlara göre hastanede yatış süresi daha uzun, başvuru MRSK ve taburcu MRSK daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 20 ve Şekil 6).

Tablo 20: Antikor durumuna göre tedavi yanıtının değerlendirilmesi (değerler Ort±SD olarak verilmiştir.)

	Total	Antikor -	Antikor +	P
Hastanede yatış süresi	21.72 ± 22.73	20.84 ± 23.95	25.71 ± 16.90	0.359
Başvuru MRSK	3.77 ± 0.96	3.72 ± 0.92	4.00 ± 1.15	0.462
Taburculuk MRSK	2.28 ± 1.45	2.22 ± 1.39	2.57 ± 1.81	0.603

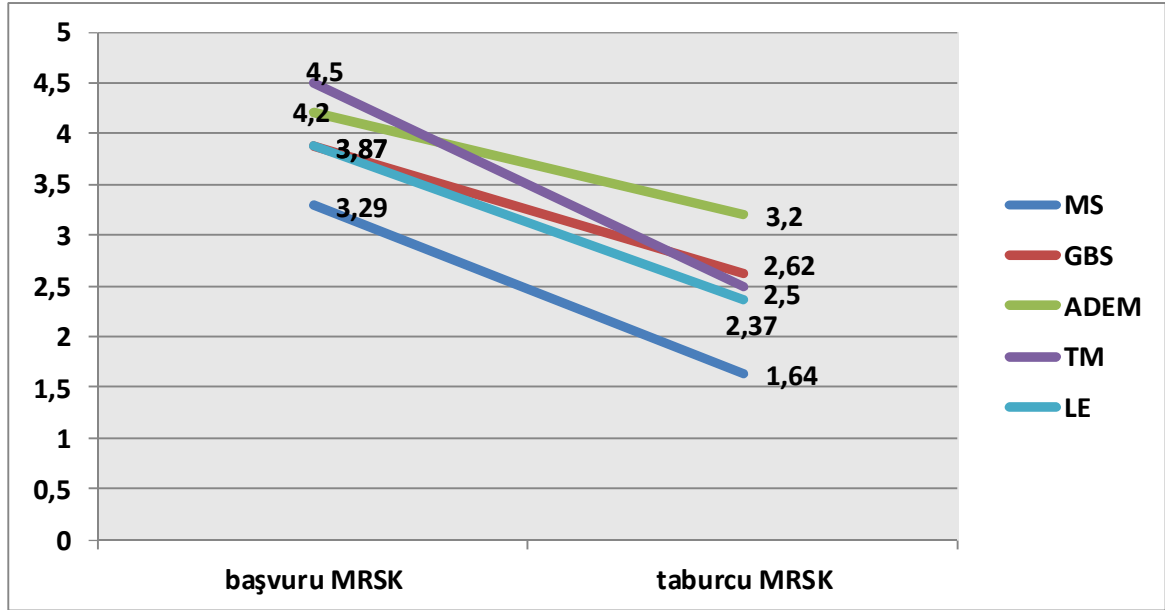


Şekil 4: Antikor durumuna göre başvuru MRSK ve taburcu MRSK ortalamaları

Hastalık alt gruplarına göre tedavi cevabı Tablo 21 ve Şekil 7’da gösterilmiştir; olgu sayısının azlığından dolayı 5 grup arasında hastanede yatış süresi, başvuru MRSK ve taburcu MRSK açısından istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı.

Tablo 21: Hastalıklara göre tedavi cevabının değerlendirilmesi (değerler n (%) veya ort + SD olarak verilmiştir.)

	MS	GBS	ADEM	TM	LE	P
Hastanede yatış süresi	13.86±10.95	17.87±20.46	42.00±45.54	24.50±26.54	25.25±14.95	-
Başvuru MRSK	3.29±0.61	3.87±0.83	4.20±0.84	4.50±0.58	3.87±1.46	-
Taburculuk MRSK	1.64±1.15	2.62±1.30	3.20±1.48	2.50±2.38	2.37±1.41	-



Şekil 5: Hastalıklara göre başvuru MRSK ve taburcu MRSK ortalamaları

5. TARTIŞMA

Demiyelinizan hastalıklar, sinir sistemindeki nöronlarda myelin kılıfı hasarı sonucu meydana gelen hastalıkların genel ismidir. Bu hasar etkilenen sinirlerde sinyallerin iletimini bozar. Sonuç olarak iletim yeteneğindeki azalma; his kaybına, hareket, algı ya da sinirlerin rol aldığı diğer işlevlerin yetersizliğine neden olmaktadır (1,2). LE ise otoantikorlar ile oluşan, önceleri sadece paraneoplastik olduğu düşünülen, günümüzde ise malignensi olmaksızın da geliştiği bilinen bir hastalıktır (3). LE'nin majör bulguları yakın bellek kaybı, epileptik nöbet ve davranış değişikliğidir (149).

Daha önce kanserle ilişkisi kanıtlanmış otoantikorların son yıllarda yapılan çalışmalarda LE ve demiyelinizan hastalıklarda malignensi görülmeksizin tespit edilmesi nedeniyle bu hastalıklarda otoantikor varlığının araştırılması ilgili bir alan haline gelmiştir. Bizim çalışmamızda da otoantikorların sıklığının araştırılması hedeflerimizden biriydi.

Çalışmamıza alınan 39 hastanın 17'si (%43,6) erkek ve 22'si (%56,4) kız idi. Ortalama yaş 9.59 ± 4.95 olarak saptandı. Hastalıklar bazında değerlendirdiğimizde 14 hasta MS, 8 hasta GBS, 5 hasta ADEM, 4 hasta TM, 8 hasta LE tanısı almıştı.

B hücreleri ve antikorların MSS demiyelinizasyonundaki rolü gittikçe daha çok fark edilmektedir. MS'de, hayvan ve insan histopatolojik çalışmalarında, aktif demiyelinizan lezyonlarda immünoglobulin ve kompleman birikimi bildirilmiştir (171). Yapılan çalışmalarda MS hastalarının bir bölümünde saptanan immünoglobulinlerin demiyelinizasyonu ve nöronal hasarı indüklediği bildirilmiştir (172).

Son 10 yılda yapılan çalışmalar sonucunda çeşitli sinir sistemi bozukluklarının, iyon kanalları, reseptörler ve diğer sinaptik proteinlere karşı oluşan spesifik antikorlar ile ilişkili olduğu görülmüştür (173).

Hacohen ve ark.'ları tarafından 2014 yılında İngiltere de çok merkezli olarak yapılan, çocuklarda santral demiyelinizan sendromlar ve otoimmün ensefalitleri kapsayan geniş bir çalışmaya göre 65 hastanın 15 inde (%23) antikor pozitifliği

saptanmıştır. Bu çalışmada 15 hasta en azından bir antikor için pozitif idi. AQ4-antikoru üç vakada pozitif ($n = 3/64$) bulundu. Bu vakaların ikisi NMO, biri ise ON kliniği ile başvurmuştu. MOG antikoru 7 vakada pozitif bulundu. Bu vakaların ikisi ADEM, ikisi ON, biri TM ve ikisi ise MS idi. NMDAR antikoru iki vaka da pozitif bulundu. Bunlardan biri ADEM diğeri ON kliniği ile başvurmuştu. VGKC kompleks antikoru üçünde pozitif idi. Bu vakaların biri ADEM, biri ON diğeri ise MS idi. GlyR antikoru TM'li bir hastada pozitif bulundu. Bütün hastalarda LGI1, CASPR2 ve kontaktin-2 gibi VGKC kompleksi ile ilişkili protein antikoru negatif bulundu (174).

Gable ve ark.'ın 2013 yılında çok merkezli olarak yaptıkları çalışmada 79 otoimmün ensefalit tanısı alan hastada NMDAR antikor sıklığını %41 olarak bulmuşlardır (4). Hacohen ve ark.'ın 2013 yılında İngilterede yaptıkları çok merkezli çalışmada otoimmün ensefalit tanısı alan 48 hasta değerlendirildi. Kırkbeş hastada NMDAR antikoru, 32 hastada VGKC-kompleks antikoru araştırıldı. Yirmi bir (%44) hastanın antikoru pozitif olarak bulundu. NMDAR antikoru 13 (%27) hastada, VGKC kompleksi antikoru 7 (%17) hastada pozitif bulundu. Bütün hastalarda bakılan LGI1, CASPR2 veya contactin-2 antikoru negatif saptandı (175).

Bizim çalışmamızda 39 hastanın 7 sinde (%18) antikor pozitifliği saptandı. NMDAR antikoru beş vaka da pozitif (5/30) bulundu. Bunlardan biri MS (1/14) dört tanesi LE (4/8) idi. AMPA-1, AMPA-2, CASPR-2 (VGKC), anti- LGI-1 (VGKC), GABAR B1 antikoru 30 vakada araştırıldı ve hepsinde negatif olarak saptandı. Hu, Yo, Ri, PNMA2/Ta, CV2.1, amfifizin antikoru 31 vakada araştırıldı. İki MS vakasında Yo (1/14) ve PNMA/TA (1/14) antikoru pozitifliği saptandı, diğer antikoru negatif olduğu görüldü. AQ4 antikoru 7 vakada gönderildi. Tüm vakalarda negatif olarak saptandı.

Hacohen ve ark.'ın 2013 yılında İngilterede yaptıkları çalışmada 48 otoimmün ensefalit hastasının klinik özellikleri antikor durumuna göre karşılaştırılmış antikor pozitif olan 21 olgu değerlendirilmiştir. Yedi olguda (%33) afazi, 18 (%86) olguda nöbet, 2 (%9,5) olguda kan basıncı değişiklikleri, diğer 2 (%9,5) olguda ise taşikardi/bradikardi saptanmıştır. Antikor negatif olan 27 olgunun 7'sinde (%26) afazi, 22'sinde (%81) nöbet, 1'nde (%4) kan basıncı değişiklikleri, 3'nde (%12) taşikardi/bradikardi saptanmıştır. Bu çalışmada antikor durumuna göre klinik özelliklerin karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmamıştır (175). Yine 2014 yılında

Hacohen ve ark.' ın İngilterede yaptıkları, çocuklarda demiyelinizan hastalıklarda otoanikor biyomarkırlarına bakılan çalışmada antikor-negatif ile antikor-pozitif hastalar karşılaştırıldığında, hastaların klinik özelliklerinde anlamlı fark saptanmamıştır (174).

Bizim çalışmamızda antikor negatif olan 32 olgunun 6'sında (%19) afazi, 8'inde (%25) nöbet, 4'nde (%12,5) kan basıncı değişiklikleri, 10'nda (%31) taşikardi/bradikardi saptanmıştır. Antikor pozitif olan 7 olgunun 3'nde (%43) afazi, 3'nde (%43) nöbet, 2'sinde (%29) kan basıncı değişiklikleri, 2'sinde (%29) taşikardi/bradikardi saptanmıştır. Antikor durumuna göre klinik özelliklerin karşılaştırılmasında ayrıca GKS, motor disfonksiyon, duysal disfonksiyon, otonomik disfonksiyon gibi bulgular bakımından yapılan karşılaştırmada anlamlı farklılık saptanmadı.

Haddou ve ark.'ın 2008-2013 yılında izledikleri pediatrik MS hastalarında başlangıç semptomları motor bozukluk %53, beyin sapı semptomları % 35, optik nörit %30, duysal semptomlar %12 olarak bulunmuş, bilinç değişikliği, konvülziyon saptanmamıştır (176).

Bizim çalışmamızda MS hastalarında motor bozukluk %36, optik nörit %64, ekstremitte ağrısı %14, yüzeysel his kaybı %64 olarak bulundu. Bir (%7) vakada konvülziyon saptandı. Bilinç değişikliği, afazi, disfaji, solunum sıkıntısı gibi beyin sapı semptomları görülmedi. Bulguların litatarür ile farklılık göstermesi vaka sayısının azlığına bağlanmıştır.

Paradiso ve ark.'ın 1999 yılında 61 GBS'li çocuk hasta ile yaptıkları bir çalışmada (177) elde ettikleri oranlar, tüm vakalarda kas güçsüzlüğü, 44 (%72) vakada ağrı, 16 (%26) vakada duyu kaybı şeklindedir.

Bizim çalışmamızda GBS'li hastalarda kas güçsüzlüğü tümünde, üst ekstremitelerde kas güçsüzlüğü 3 (%37,5) vakada, alt ekstremitelerde kas güçsüzlüğü ise 7 (%87,5) vakada izlendi. Duyu kaybı 4 (%50) vakada gözlenirken ekstremitte ağrısı 4 (%50) vakada gözlemlendi. Bu oranlar literatür ile benzerlik göstermektedir.

GBS'de kraniyal sinir tutulumuna bağlı olarak yutma, görme ve konuşma sorunları ile otonom tutulumuna bağlı olarak taşikardi, bradikardi, tansiyon değişiklikleri, aritmiler, idrar retansiyonu gibi üriner sistem sorunları, kabızlık gibi gastrointestinal sorunlar görülmektedir (60, 61). Çalışmamızda kraniyal sinir tutulumuna bağlı yutma güçlüğü ve solunum sıkıntısı 2 (%25) vakada, otonom tutulumuna bağlı idrar

retansiyonu 1 (%12,5) vakada, taşikardi/bradikardi 4 (%50) vakada, hipertansiyon 1 (%12,5) vakada görülmüştür. Yine Paradiso ve ark.'ın çocuklarda yapmış olduğu çalışmada (177) kraniyal sinir tutulumu 33 (%54) vakada, otonom tutulum 19 (%31) vakada saptanmıştır. Bunlardan taşikardi 2 (%3), hipertansiyon 5 (%8) ve idrar retansiyonu 5 (%8) vakada izlenmiştir. Literatür ile uyumlu olarak hiçbir hastamızda nöbet, bilinç bulanıklığı görülmemiştir.

Leake ve ark.'ın 2004 yılında 42 çocuk hasta ile yaptıkları çalışmada bilinç bulanıklığı 25 (%60), yürüyememe 17 (%41), nöbet 8 (%19) otonomik disfonksiyon 6 (%14), duysal disfonksiyon 2 (%5) olarak saptanmıştır (96). Bizim çalışmamızda bilinç bulanıklığı 3 (%60) yürüyememe 4 (%80) nöbet 2 (%40) otonomik disfonksiyon 1 (%20) duysal disfonksiyon 1 (%20) vakada saptandı.

Pidcock ve ark.'ın 2007 yılında yaptığı çalışmada (34) 47 TM'li hastada yürüme güçlüğü 42 (%90), üriner disfonksiyon 40 (%85), ekstremitte ağrısı 30 (%64) duysal disfonksiyon 12(%25) saptandı. Bizim çalışmamızda TM vakalarında yürüme güçlüğü 4(%100), üriner disfonksiyon 3(%75), ekstremitte ağrısı 1(%25) olarak saptandı. Oranlar literatür ile benzerlik göstermektedir.

Gultekin ve ark.'ın 2000 yılında 50 LE hastası ile yaptıkları çalışmada (127) nöbet 25 (%50), bilinç değişikliği 23 (%45), afazi 4 (%2), otonomik disfonksiyon 4 (%2), duysal disfonksiyon 8 (%4), paralizi 4 (%2) vakada saptanmıştır. Bizim çalışmamızda nöbet 7 (%88), bilinç değişikliği 4 (%50), afazi 4 (%50), idrar retansiyonu 2 (%25), duysal disfonksiyon 1 (%12) olarak saptanmıştır. Vaka sayısının azlığı ve çocuklarda semptomların farklılıklar göstermesi, bulgularımızın literatür ile uyumlu olmayışını açıklayabilir.

Hastalık gruplarının enfeksiyon ile ilişkisine bakıldığında GBS ve LE olgularında öncesinde enfeksiyon geçirme sıklığı anlamlı olarak yüksek bulundu. GBS'den 1-6 hafta önce genellikle bir enfeksiyon tariflenir. Başlıca ÜSYE ve AGE görülür (66). Rocha ve arkadaşlarının 2004 yılında çocuk ve erişkinlerden oluşan 95 hasta ile yaptıkları bir çalışmada (178) GBS gelişiminden önce 58 (%61) vakada enfeksiyon saptanmış ve bunların 46 (%48)'sinin ÜSYE, 12 (%13)'sinin AGE olduğu gösterilmiştir. Çalışmaya aldığımız 8 GBS hastasının 7 (%87)'sinde nörolojik tablo gelişmeden önce bir enfeksiyon tariflenmekteydi. Bunlardan 3 (%37) vakada ÜSYE, 4 (%50) vakada ise AGE öyküsü vardı. Ayrıca 8 LE hastasının 5(%62,5)'inde nörolojik tablo gelişmeden

önce bir infeksiyon tariflenmekteydi. Diğer hastalıkların ise infeksiyon ile belirgin bir ilişkisi görülmedi. ÜSYE oranlarında benzerlik olmasına rağmen AGE oranlarımızın fazla olması ülkemiz yaşam koşulları ile ilişkili olabilir. Bu durum batıya göre kırsal yaşamın daha fazla olduğu ülkemizde fekal-oral yolla bulaşan hastalıkların daha sık olması ile açıklanabilir.

Hastaların antikor durumuna göre BOS bulgularına bakıldığında 2010 yılında Granerod ve ark.'ın yaptıkları çalışmada 16 antikor pozitif saptanan otoimmün ensefalit hastasının BOS total protein ortalaması 44 mg/dl, BOS glukoz ortalaması 27 mg/dl olarak saptanmıştır (179). Gable ve ark.'ın 2012 yılında yaptıkları çalışmada 32 antikor pozitif otoimmün ensefalit hastasının BOS total protein ortalaması 24 mg/dl, BOS glukoz ortalaması 64mg/dl olarak saptanmıştır (4). Bizim çalışmamızda 23 hastaya LP yapıldı. LP yapılan 18 santral demiyelinizan sendrom ve LE hastalarının BOS total protein ortalaması 43.6 mg/dl, BOS glukoz ortalaması 69 mg/dl olarak saptandı.

MRG tutulumuna bakıldığında Hacohe ve ark.'ın 2013 yılında yaptıkları çok merkezli çalışmada (175) antikor pozitif hastaların kranial MRG'sinin %52'sinde patoloji saptanmış, Gable ve ark.'ın 2012 yılında yaptıkları çalışmada kranial MRG bulgusu %71 olarak saptanmıştır (4). Bizim çalışmamızda antikor pozitif olan hastaların %85'inde kranial MRG'sinde tutulum olduğu görüldü. EEG bulgularına bakıldığında antikor pozitif olan hastaların Hacohe, Gable, Granerod ve ark.'ın ayrı ayrı yaptıkları çalışmada EEG bulgusu sırasıyla %95, %88, %81 olarak bulunmuştur (175, 4, 179). Bizim çalışmamızda EEG bulgusu %75 olarak saptanmıştır. Bulgular literatür ile uyumlu idi.

Kortikosteroid, IVIG ve PE tedavileri birlikte immünoşüpresif stratejiler olarak erişkinlerde yaygın kullanılmaktadır. Son zamanlarda bu tedaviler çocuklarda da daha sık kullanılmaya başlanmıştır (180). Hacohe ve ark.'ın 2013 yılında yaptıkları 48 otoimmün ensefalit tanısı olan hastanın 34 (73%)'üne immünoterapi uygulanmıştır. İlk tercih immünoterapiler (kortikosteroidler, IVIG ve PE) 29 hastaya verildi, ikinci basamak immünoterapiler (azathioprine, cyclophosphamide, rituximab, mycophenolate) 5 hastaya uygulandı. Antikor durumuna göre aldıkları tedavilerin yanıtı MRSK ile değerlendirildi. İmmünoterapi uygulanan hastalardan sadece steroid 17 (%50) vakaya, sadece IVIG 2 (%6) vakaya, steroid ve IVIG 15 (%44) vakaya, PE 4 (%12) vakaya ayrıca ikincil immünoterapiler 5 (%15) vakaya uygulandı. Antikor pozitif olan 21

vakadan 17 vakaya immünoterapi uygulanmış, bunlardan sadece steroid 6 (%35) vakaya, steroid ve IVIG 11 (%65) vakaya, PE 4 (%23,5) vakaya uygulandı. MRSK'ye göre tedavi öncesi antikor pozitif ve negatif gruplar 4,5 olarak saptanmış, tedavi sonrası antikor pozitif olan 1,8'e antikor negatif olan 1,6'ya gerilemiştir. Antikor pozitif ve negatif gruplar arasında tedaviye yanıtta anlamlı bir fark gözlemlenmedi (175). Bizim çalışmamızda tüm hastalara immünoterapi uygulandı. Sadece steroid 13 (%33) vakaya, sadece IVIG 15 (%38) vakaya, steroid ve IVIG 9 (%23) vakaya, steroid ve/veya IVIG sonrası PE 6 (%15) vakaya uygulandı. Antikor pozitif olan 7 vakadan sadece steroid 3 (%43) vakaya, sadece IVIG 2 (%29) vakaya, steroid ve IVIG 1 (%14) vakaya, steroid ve/veya IVIG sonrası PE 1 (%14) vakaya uygulandı. Antikor negatif olanlara da aynı tedaviler uygulandıktan sonra tedavi yanıtları MRSK'ye göre kıyaslandı. Antikor pozitif olanlar MRSK 4' den 2.57'ye antikor negatif olanlar 3.72'den 2.22'ye düşüş göstermiştir. Antikor pozitif olanların durumu biraz daha kötü olmasına rağmen antikor pozitif ve negatif hastalar tedaviden fayda gördü. Fakat antikor pozitif ve negatif gruplar arasında belli bir tedavi yanıt farkı gözlemlenmedi. Antikor pozitif ve negatif gruplar arasında klinik özellikler bakımından da fark bulunmadı.

Sonuç olarak; bilinen bir antikoru mevcut yöntemlerle tanımlanamaması, otoimmün ensefalit tanısını dışlatmamalıdır ve immünoterapi düşünülmelidir. Gelecekteki antikor negatif grup araştırmaları, yeni antijenik hedeflerin tanımlanmasına yol açabilir (175).

Geniş bir panelde nöronal yüzey otoantikorlarının rutin olarak bakılması hala tartışmalıdır. Yeni tanımlanacak antikorlarla yapılacak çalışmalar demiyelinizan fenotipleri tanımlamada ve tedavide yol gösterici olabilir. MSS'de saptanan otoantikorların direkt olarak patojenik olup klinik bulgulara mı yol açtığı, yoksa MSS'de bazı diğer patogeneizlerle birlikte demiyelinizasyona sekonder bir cevabı mı yansıttığı bilinmemektedir.

6. SONUÇLAR

Çalışmaya 17'si (%43.6) erkek ve 22'si (%56.4) kız olmak üzere toplam 39 olgu dahil edildi. Yaşları 1.50-17.80 yıl arasında değişmekte idi. Hastaların 14'ü (%35.9) MS, 8'i (%20.5) GBS, 5'i (%12.8) ADEM, 4'ü (%10.3) TM ve 8'i (%20.5) LE idi.

Çalışmamızda antikor (+) olanların oranı %18 (n=7) idi. Dört vaka LE, 3 vaka MS hastası idi. NMDAR antikoru beş vaka da pozitif (5/30) bulundu. Bunlardan biri MS (1/14) dört tanesi LE (4/8) idi. İki MS vakasında Yo (1/14) ve PNMA/TA (1/14) antikoru pozitifliği saptandı, diğer antikorların negatif olduğu görüldü.

Antikor pozitif olan 7 olgunun 3'nde (%43) afazi, 3'nde (%43) nöbet, 2'sinde (%29) kan basıncı değişiklikleri, 2'sinde (%29) taşikardi/bradikardi saptanmıştır. Antikor durumuna göre klinik özelliklerin karşılaştırılmasında ayrıca GKS, motor disfonksiyon, duysal disfonksiyon, otonomik disfonksiyon gibi bulgular bakımından yapılan karşılaştırmada anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda 23 hastaya LP uygulandı. LP yapılan 18 santral demiyelinizan sendrom ve LE hastalarının BOS total protein ortalaması 43.6 mg/dl, BOS glukoz ortalaması 69 mg/dl olarak saptandı. BOS kültürleri LP yapılan tüm hastalarda steril saptandı.

Çalışmamızda antikor pozitif olan hastaların %85'inde kranial MRG'sinde tutulum ve EEG bulgusu %75 olarak saptandı.

Çalışmamızda tüm hastalara immünoterapi uygulandı. Sadece steroid 13 (%33) vakaya, sadece IVIG 15 (%38) vakaya, steroid ve IVIG 9 (%23) vakaya, , steroid ve/veya IVIG sonrası PE 6 (%15) vakaya uygulandı. Antikor pozitif olan 7 vakadan sadece steroid 3 (%43) vakaya, sadece IVIG 2 (%29) vakaya, steroid ve IVIG 1 (%14) vakaya, , steroid ve/veya IVIG sonrası PE 1 (%14) vakaya uygulandı.

Tedavi yanıtları MRSK'ye göre değerdendirildi. Antikor pozitif olanlar MRSK 4' den 2.57'ye antikor negatif olanlar 3.72'den 2.22'ye düşüş göstermiştir. Fakat antikor pozitif ve negatif gruplar arasında belli bir tedavi yanıt farkı gözlemlenmedi.

Antikor pozitif ile negatif olanların tedaviye yanıtlarının aynı olması bakamadığımız başka antikorlarında olduğunu düşündürüyor.

7. KAYNAKLAR

1. Storch M, Lassmann H. Pathology and pathogenesis of demyelinating diseases. *Curr Opin Neurol* 1997; 10: 186-92.
2. Menkes HJ. Immunologically mediated demyelinating diseases of the peripheral nervous system, Guillain-Barre Syndrome. In: Menkes HJ, Sarnat BH eds. *Textbook of Child Neurology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000: 658-65.
3. Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, Graus F, Grisold W, Hart IK, et al. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS TaskForce. *Eur J Neurol* 2006; 13: 682-690.
4. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Tilley DH, Glaser CA. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project. *Clin Infect Dis*. 2012; 54: 899-904.
5. Medaer R. Does the history of multiple sclerosis go back as far as the 14th century? *Acta Neurol Scand* 1979; 60: 189 –192.
6. Krupp LB, Banwell B, Tenembaum S. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology*. 2007; 68(suppl 2): S7–S12.
7. Eraksoy M. Multiple Sclerosis In Children: a review. In *Frontiers in Multiple Sclerosis*, vol2. Siva A, Thompson AJ, Kesserling J, eds. Dunitz, London, 1999; s. 67-73.
8. McDonald I and Compston A. The symptoms and signs of multiple sclerosis. Compston A, Lassmann H, McDonald I, Miller D, Noseworthy I, Smith K, Wekerle H, editors. In *Mc Alpine's multiple sclerosis*, 4th edition. Churchill Livingstone Elsevier, Newyork, 2005;s.343-346.
9. Kurtzke JF. Multiple sclerosis: changing times. *Neuroepidemiology* 1991;10: 1-8.
10. Banwell B, Kennedy J, Sadovnick D, Arnold DL, Magalhaes S, Wambera K, et al. Incidence of acquired demyelination of the CNS in Canadian children. *Neurology*. 2009;72: 232–239.
11. Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurol*. 2007; 6: 887–902.

12. Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, Devonshire V, Sadovnick D. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology*. 2002; 59: 1006–1010.
13. Ghezzi A, Pozzilli C, Liguori M, Marrosu MG, Milani N, Milanese C, et al. Prospective study of multiple sclerosis with early onset. *Mult Scler*. 2002; 8: 115–118.
14. Ruggieri M, Iannetti P, Polizzi A, Pavone L, Grimaldi LM. Multiple sclerosis in children under 10 years of age. *Neurol Sci*. 2004; 25(suppl 4): S326–S335.
15. Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GP, Bulman D, Hashimoto L, Paty DW, et al. A population-based study of multiple sclerosis in twins: update. *Ann Neurol* 1993; 33: 281–285.
16. Sadovnick AD, Baird PA, Ward RH. Multiple sclerosis: updated risks for relatives. *Am J Med Genet* 1988; 29: 533–41.
17. Meier DS, Balashov KE, Healy B, Weiner HL, Guttmann CR. Seasonal prevalence of MS disease activity. *Neurology* 2010; 75: 799–806.
18. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: noninfectious factors. *Ann Neurol* 2007; 61: 288–299.
19. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: Implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000; 47: 707–717.
20. Calabrese M, Rocca MA, Atzori M, Mattisi I, Favaretto A, Perini P, et al. A 3-year magnetic resonance imaging study of cortical lesions in relapse-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 67: 376–383.
21. Raine CS, Wu E, Ivanyl J, Katz D, Brosnan CF. Multiple sclerosis a protective or pathogenic role for heat shock protein 60 in the central nervous system *Lab Invest* 1996; 75: 109–23.
22. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK, Epidemiology and genetics. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK, eds. *Multiple Sclerosis in Clinical Practice*. London-New York. Martin Dunitz Publishing: 2003; 31–53.
23. S. Bulut: Multiple skleroz hastalığında immün sistem Türkiye Klinikleri. 2007; 3 (43): 67–72.
24. Reinhard Hohlfeld. Cytokine Networks in MS: MS Forum, The International MS Journal volume 7, number 2, August 2000; 41–50.
25. Hartung HP, Keiseler BC: The role of matrix metalloproteinases in autoimmune damage to the central and peripheral nervous system. *J Neuroimmun* 1999; 107–175.
26. Aarli Behan WMH, Behan PO, Refsum S: *Clinical neuroimmunology*, Blackwell Sci Pub. Boston, 1987; 38–45.

27. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin F, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 50: 121–127, 2001.
28. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol* 2005; 58: 840–46.
29. Pohl D, Rostasy K, Reiber H, Hanefeld F. CSF characteristics in early-onset multiple sclerosis. *Neurology* 63: 1966–1967, 2004.
30. Tamkan LS, Bisker ER, Sackel DJ, Long DA Jr, Galetta KM, Ratchford JN, et al. Longitudinal study of vision and retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 67: 749–760.
31. Kermode AG, Thompson AJ, Tofts P, MacManus DG, Kendall BE, Kingsley DP, et al. Breakdown of the blood–brain barrier precedes symptoms and other MRI signs of new lesions in multiple sclerosis. *Brain* 113: 1477–1489, 1990.
32. Wilejto M, Shroff M, Buncic JR, Kennedy J, Goia C, Banwell B. The clinical features, MRI findings, and outcome of optic neuritis in children. *Neurology*. 2006; 67: 258–262.
33. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006; 66: 1485–1489.
34. Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J, Hahn JS. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology*. 2007; 68(suppl 2): S23–S36.
35. Pidcock F, Krishnan C, Crawford T, Salorio CF, Trovato M, Kerr DA. Acute transverse myelitis in childhood: Center-based analysis of 47 cases. *Neurology*. 2007; 68: 1447–1449.
36. Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology*. 2007; 68(suppl 2):S7–S12.
37. Banwell B, Krupp L, Kennedy J, Tellier R, Tenenbaum S, Ness J, et al. Clinical features and viral serologies in children with multiple sclerosis: A multinational observational study. *Lancet Neurol*. 2007; 6: 773–781.
38. Dale RC, Pillai SC. Early relapse risk after a first CNS inflammatory demyelination episode: Examining international consensus definitions. *Dev Med Child Neurol*. 2007; 49: 887–893.
39. Pinhas-Hamiel O, Barak Y, Siev-Ner I, Achiron A. Juvenile multiple sclerosis: Clinical features and prognostic characteristics. *J Pediatr* 132: 735–737, 1998.

40. Ghezzi A, Ruggieri M, Trojano M, Filippi M. Italian studies on early-onset multiple sclerosis: The present and the future. *Neurol Sci* 25 (Suppl 4): S346 – S349, 2004.
41. Brito ML, Ferreira B. Cognitive deficits in multiple sclerosis a systematic review. *Arq Neuropsiquiatr* 2010; 68(4): 632-641.
42. Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, Lori S, Zipoli V, Moiola L at al. Cognitive and psychosocial features in childhood and juvenile MS. *Neurology* 2010; 75: 1134–1140.
43. Oliveri R, Valentino P, Russo C, Sibilio G, Aguglia U, Bono F, at al. Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS: A clinical and MRI study. *Neurology* 1998; 50: 1833-1836.
44. Droogan A, Crockard A, McMillan S, Hawkins SA. Effects of intravenous methylprednisolone therapy on leukocyte and soluble adhesion molecule expression in MS. *Neurology* 1998; 50: 224-229.
45. Almawi W, Beyhum H, Rahme A, Rieder MJ. Regulation of cytokine and cytokine receptor expression by glucocorticoids. *J Leukoc Biol* 1996; 60: 563-572.
46. Ghezzi A, Amato M, Annovazzi P, Capobianco M, Gallo P, La Mantia L, at al. Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: The Italian experience. *Neurol Sci* 2009; 30: 193-199.
47. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 43: 655– 661, 1993.
48. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, at al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 39: 285–294, 1996.
49. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschidle CM, Murray TJ, at al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 343: 898 – 904, 2000.
50. Coyle PK. Early treatment of multiple sclerosis to prevent neurologic damage. *Neurology* 2008; 71 (Suppl 3): S3–S7.
51. Comi G, Filippi M, Barkhof F, at al. Interferon beta 1a (Rebif) in patients with acute neurological syndromes suggestive of multiple sclerosis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2000;54: Suppl 3:A85-A86.

52. Hughes RAC, Cornblath DR. Guillain–Barré syndrome. *Lancet* 2005; 366: 1653–1666.
53. Sladky JT. Guillain–Barré syndrome in children. *J Child Neurol* 2004; 19: 191–200.
54. Lee JH, Sung IY, Rew IS. Clinical presentation and prognosis of childhood Guillain–Barré syndrome. *J. Paediatr. Child Health* 2008; 44: 449–454.
55. Yuki N, Ang CW, Koga M, Jacobs BC, van Doorn PA, Hirata K, et al. Clinical features and response to treatment in Guillain-Barre Syndrome associated with antibodies to GM1b ganglioside *Ann Neurol* 2000; 47: 314–321.
56. Ryan MM. Guillain–Barré Syndrome in childhood. *J. Paediatr. Child Health* (2005) 41, 237–241.
57. Asbury AK. New concepts of Guillain–Barré Syndrome. *J Child Neurol* 2000; 15: 183–191.
58. Rantala H, Uhari M, Niemela M. Occurrence, clinical manifestations, and prognosis of Guillain–Barré syndrome. *Arch Dis Child* 1991; 66: 706–709.
59. Agrawal S, Peake D, Whitehouse WP. Management of children with Guillain-Barré Syndrome. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2007; 92: 161–168.
60. Winer JB. Guillain-Barré syndrome. Clinical review. *BMJ*. 2008; 337: 227–231.
61. Bradshaw DY, Jones HR Jr. Guillain–Barré syndrome in children: Clinical course, electrodiagnosis, and prognosis. *Muscle Nerve* 1992; 15: 500–506.
62. Taly AB, Aruodaya GR, Rao S, Sympathetic skin response in Guillain-Barré syndrome. *Clin Auton Res* 1995; 5: 215–219.
63. Tlachenecker P, Wermuth P, Hurtung HP, Reiners K. Quantitative assesment of cardiovascular autonomic function in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1997; 42: 171–179.
64. Delanoe C, Sebire G, Landrieu P, Huault G, Metral S. Acute inflammatory demyelinating polyradiculopathy in children: Clinical and electrodiagnostic studies. *Ann Neurol* 1998; 44: 350–356.
65. Kirmani JF, Joseph SA. Apparent brain death in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2000; 54: A432.
66. Rabie M, Nevo Y. Childhood acute and chronic immune-mediated polyradiculoneuropathies. *European Journal of Paediatric Neurology* 13 (2009) 209–218.
67. Swaiman KF: Inflammatory Neuropathies in Childhood. In: Swaiman KF, Ashwal S. eds *Textbook of Pediatric Neurology, Principles and Practice*, St Louis: Mosby, 1999: 1201–1209.

68. Menkes HJ: Immunologically mediated demyelinating diseases of the peripheral nervous system, Guillain-Barre Syndrome. In: Menkes HJ, Sarnat BH eds. Textbook of Child Neurology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000: 658-665.
69. Feasby TE, Hahn AF, Brown WF, Bolton CF, Gilbert JJ, Koopman WJ. Severe axonal degeneration in acute Guillain-Barre syndrome: Evidence of two different mechanisms? J Neurol Sci 1993; 116:185-192.
70. Yokota T, Hayashi M, Hirashima F, Mitani M, Tanabe H, Tsukagoshi H. Dysonomia wiht acute sensory motor neuropathy. Arch Neurol 1994; 51: 1022-1031.
71. Pithadia AB, Kakadia N. Guillain-Barré syndrome. Pharmacological Reports 2010; 62: 220-232.
72. Ropper AH. The Guillain-Barré syndrome. N Engl J Med 1992; 326:1130-1136.
73. Hughes RAC, Cornblath DR. Guillain–Barré syndrome. Lancet 2005; 366: 1653–1666.
74. Çalışkan M, Aydınli N. 20. Bölüm. Nöromüsküler hastalıklar. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri. 4. Baskı. İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2010: 1732-34.
75. Knebusch M, Strassburg HM, Reiners K. Acute transverse myelitis in childhood: Nine cases and review of the literature. Dev Med Child Neurol. 1998; 40: 631–639.
76. Rantala H, Cherry JD, Uhari M. Epidemiology of Guillain-Barré Syndrome in children: Relationship of oral polio vaccine administration to occurrence. J Pediatr 1994; 124: 220–223.
77. Gorson KC, Ropper AH. Nonpoliovirus poliomyelitis simulating Guillain–Barre syndrome. Arch. Neurol. 2001; 58: 1460–1464.
78. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain Barré syndrome. Ann Neurol 1990; 27(suppl): S21-S24.
79. Jones HR. Childhood Guillain-Barre syndrome: Clinical presentation, diagnosis, and therapy. J Child Neurol 1996; 11: 4-12.
80. Coflkun A, Kumandas S, Pac A, Karahan OI, Guleç M, Baykara M. Childhood Guillain-Barre syndrome MR imaging in diagnosis and follow-up. Acta Radiol 2003; 44: 230-235.
81. Moulin DE: Pain in central and peripheral demyelinating disorders. Neurol Clin, 1998; 16: 889-898.
82. Sladky JT. Guillain-Barré syndrome in children. J Child Neurol 2004; 19: 191–200.

83. Rees JH, Thompson RD, Smeeton NC, Hughes RA. Epidemiological study of Guillain- Barré syndrome in south-east England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 74–77.
84. Johnson RT, Griffin JW, MacArthur JC Current terapy in Neurological Disease 6th edition 2002.
85. Haupt WF. Recent Advances of Therapeutic Apheresis in Guillain-Barre syndrome. *Therapeutic Apheresis* 2000; 4 (4): 271-274.
86. Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J, Mönting JS. Intravenously administered immunoglobulin in the treatment of childhood Guillain–Barré syndrome: A randomized trial. *Pediatrics* 2005; 116: 8–14.
87. Hughes RA, Wijdicks EF, Barohn R, Benson E, Cornblath DR, Hahn AF, at al. Practice parameter: immunotherapy for Guillain–Barré syndrome: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. 2003; 61: 736–740.
88. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain- Barré Trial Group. *Lancet* 1997; 349:225-230.
89. Wang R, Feng A, Sun W, Wen Z. Intravenous immunoglobulin in children with Guillain–Barré syndrome [from ref 5]. *J Appl Clin Pediatr* 2001;16: 223–224.
90. Lindenbaum Y, Kissel JT, Mendel JR. Treatment approaches for Guillain-Barré syndrome and chronic inflamatuar demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurol Clin* 2001; 19: 187-204.
91. Tardieu M, Mikaeloff Y. What is acute disseminated encephalomyelitis? *Eur J Paediatr Neurol* 2004; 8: 239- 242.
92. Leake JAD, Albani S, Kao AS, Senac MO, Billman GF, Nespeca MP, at al. Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: Epidemiologic, clinical and laboratory features. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 756- 64.
93. Garg RK. Acute disseminated encephalomyelitis. *Postgrad Med J.* 2003; 79: 11-17.
94. Yeh EA, Collins A, Cohen ME, Duffner PK, Faden H. *Pediatrics*. Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatrics* 2004; 113: 73- 76.
95. Dale RC, Sousa C, Chong wk, Cox TCS, Harding B, Neville BGR. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain* 2000; 123: 2407- 2422.
96. Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT, Shield L, Harvey AS, Kean MJ. Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology* 2001; 56: 1308- 1312.

97. Murthy JM. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurol India* 2002; 50: 238-243.
98. Alper G, Schor NF. Toward definition of acute disseminated encephalitis of childhood. *Curr Opin Pediatr* 2004;16: 637-640.
99. Thomas GS, Hussain IH. Acute disseminated encephalomyelitis a report of six cases. *Med J Malaysia*. 2004; 59: 342-351.
100. Brinar VV, Poser CM, Basic S, Petelin Z. Sudden onset aphasic hemiplegia: An unusual manifestation of disseminated encephalomyelitis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2004; 106: 187- 196.
101. Stonehouse B, Gupte G, Wassmer E, Whitehouse WP. Acute disseminated encephalomyelitis: Recognition in the hands of general paediatricians. *Arch Dis Child* 2003; 88: 122- 124.
102. Lidia V, Gabis MD, Panasci DJ, Andriola MR, Huang W. Acute disseminated encephalomyelitis: An MRI/MRS longitudinal study. *Pediatr Neurol* 2004; 30: 324- 329.
103. Andreula CF, Angelo NM, Recchia L, Milella D. MRI in the diagnosis of acute disseminated encephalomyelitis. *Int J Neuroradiol* 1997; 3: 21- 34.
104. Pohl D, Waubant E, Banwell B, Chabas D, Chitnis T, Weinstock-Guttman B, et al. Treatment of pediatric multiple sclerosis and variants. *Neurology* 2007; 68: 54-65.
105. Honkaniemi J, Dastidar P, Kahara V, Haapasalo H. Delayed MR imaging changes in acute disseminated encephalomyelitis. *Am J Neuroradiol*. 2001; 22: 1117- 1124.
106. Thomas GS, Hussain IH. Acute disseminated encephalomyelitis a report of six cases. *Med J Malaysia*. 2004; 59: 342-351.
107. Inglese M, Salvi F, Ianucci G, Mancardi GL, Mascalchi M, Filippi M. Magnetization transfer and diffusion tensor MR imaging of acute disseminated encephalomyelitis. *Am J Neuroradiol* 2002; 23: 267- 272.
108. Mader I, Wolff M, Nagele T, Niemann G, Grodd W, Kuker W. MRI and proton MR spectroscopy in acute disseminated encephalomyelitis. *Childs Nerv Syst* 2005; 21: 566- 572.
109. Allbutt TC. On the ophthalmoscopic signs of spinal disease. *Lancet*. 1870; 1: 76-78.
110. Devic E. Myelite subaigue compliquee de neurite optique. *Bull Med*. 1894; 8: 1033-1034.
111. Cree BA, Goodin DS, and Hauser SL, "Neuromyelitis optica," *Seminars in Neurology* 2002; 22: 105–122.

112. Thapar K and Dhawan G, "Neuromyelitisoptica (Devic's disease)," *Pediatric Oncall*. 2007; 4: 2.
113. Wingerchuk DM. Diagnosis and Treatment of Neuromyelitis Optica. *The Neurologist*. 2007; 13: 2–11.
114. Wingerchuk DM, Pittock SJ, Lennon VA, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica diagnostic criteria revisited: Validation and incorporation of the NMOIgG serum autoantibody. *Neurology*. 2006; 66: 1485-1489.
115. Jeffery AR and Buncic JR, "Pediatric Devic's neuromyelitis optica," *J. Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1996; 33: 223–229.
116. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica. *Neurology*. 2003; 60: 848-853.
117. Weinshenker WG, O'Brain PC, Petterson TM, A randomized trial of plasma exchange in acute central system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999; 46: 878-886.
118. Petelin Gadze Z, Hajnsek S, Basic S, Sporis D, Pavlisa G, Nankovic S. "Patient with neuromyelitis optica and inflammatory demyelinating lesions comprising whole spinal cord from C2 level till conus: Case report," *BMC Neurology*, 2009; 9: 56.
119. Bonnan M and Cabre P, "Plasma exchange in severe attacks of neuromyelitis optica," *Multiple Sclerosis International*, 2012.
120. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes: Diagnosis and treatment. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 732-737.
121. Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: Classification, diagnosis and treatment. *Neurologist* 2007; 13: 261-271.
122. Muscaritoli M, Bossola M, Aversa Z, Bellantone R, Rossi Fanelli F. Prevention and treatment of cancer cachexia: New insights into an old problem. *Eur J Cancer* 2006; 42: 31-41.
123. Toothaker TB, Rubin M. Paraneoplastic neurological syndromes: A review. *Neurologist* 2009; 15: 21-33.
124. Honnorat J. Onconeural antibodies are essential to diagnose paraneoplastic neurological syndromes. *Acta Neurol Scand Suppl* 2006; 183: 64-68.
125. Vincent A. Antibodies to ion channels in paraneoplastic disorders. *Brain Pathol* 1999; 9: 285-291.
126. Tüzün E, Zhou L, Baehring JM, Bannykh S, Rosenfeld MR, Dalmau J. Evidence for antibody-mediated pathogenesis in anti-NMDAR encephalitis associated with ovarian teratoma. *Acta Neuropathol* 2009; 118: 737-743.

127. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbicencephalitis: Neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000; 123: 1481-1494.
128. Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 22.
129. Antoine JC, Honnorat J, Vocanson C, Koenig F, Aguera M, Belin MF, et al. Posterior uveitis, paraneoplastic encephalomyelitis and auto-antibodies reacting with developmental protein of brain and retina. *J Neurol Sci* 1993; 117: 215-223.
130. Graus F, Keime-Guibert F, Reñe R, Benyahia B, Ribalta T, Ascaso C, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: Analysis of 200 patients. *Brain* 2001; 124: 1138-1148.
131. Kinirons P, O'Dwyer JP, Connolly S, Hutchinson M. Paraneoplastic limbic encephalitis presenting as lingual epilepsy partialis continua. *J Neurol* 2006; 253: 256-257.
132. Compta Y, Valldeoriola F, Urra X, Gómez-Ansón B, Rami L, Tolosa E, et al. Isolated frontal disequilibrium as presenting form of anti-Hu paraneoplastic encephalomyelitis. *Mov Disord* 2007; 22: 736-738.
133. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2008; 7: 327-340.
134. Ogita S, Llaguna OH, Feldman SM, Blum R. Paraneoplastic cerebellar degeneration with anti-Yo antibody in a patient with HER2/neuover expressing breast cancer: A case report with a current literature review. *Breast J* 2008; 14: 382-384.
135. Sutton IJ, Fursdon Davis CJ, Esiri MM, Hughes S, Amyes ER, Vincent A. Anti-Yo antibodies and cerebellar degeneration in a man with adenocarcinoma of the esophagus. *Ann Neurol* 2001; 49: 253-257.
136. Wong A. An update on opsoclonus. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 25-31.
137. Blaes F, Fühlhuber V, Korfei M, Tschernatsch M, Behnisch W, Rostasy K, et al. Surface-binding autoantibodies to cerebellar neurons in opsoclonus syndrome. *Ann Neurol* 2005; 58: 313-317.
138. Stich O, Kleer B, Rauer S. Absence of paraneoplastic antineuronal antibodies in sera of 145 patients with motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 883-885.
139. McHugh JC, Murray B, Renganathan R, Connolly S, Lynch T. GAD antibody positive paraneoplastic stiff person syndrome in a patient with renal cell carcinoma. *Mov Disord* 2007; 22: 1343-1346.

140. Damek DM. Paraneoplastic Retinopathy/Optic Neuropathy. *Curr Treat Options Neurol* 2005; 7: 57-67.
141. Antoine JC, Camdessanché JP. Peripheral nervous system involvement in patients with cancer. *Lancet Neurol* 2007; 6: 75-86.
142. Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, Posner JB. Anti-Hu associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. A clinical study of 71 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 59-72.
143. Antoine JC, Honnorat J, Camdessanché JP, Magistris M, Absi L, Mosnier JF, et al. Paraneoplastic anti-CV2 antibodies react with peripheral nerve and are associated with a mixed axonal and demyelinating peripheral neuropathy. *Ann Neurol* 2001; 49: 214-221.
144. Levine T, Pestronk A, Florence J, Al-Lozi MT, Lopate G, Miller T, et al. Peripheral neuropathies in Waldenström's macroglobulinaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 224-228.
145. Graus F, Vincent A, Pozo-Rosich P, Sabater L, Saiz A, Lang B, et al. Anti-glial nuclear antibody: Marker of lung cancer-related paraneoplastic neurological syndromes. *J Neuroimmunol* 2005; 165: 166-171.
146. Amoura Z, Duhaut P, Huong DL, Wechsler B, Costedoat-Chalumeau N, Francès C, et al. Tumor antigen markers for the detection of solid cancers in inflammatory myopathies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1279-1282.
147. İdiman E: Multiple Sklerozun immunopatogenezi. *Türkiye Klinikleri Nörolojisi*, 2004- 2: 197-202.
148. Targoff IN, Mamyrova G, Trieu EP, Perurena O, Koneru B, O'Hanlon TP, et al. A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3682-3689.
149. Alamowitch S, Graus F, Uchuya M, Reñé R, Bescansa E, Delattre JY. Limbic encephalitis and small cell lung cancer. Clinical and immunological features. *Brain* 1997; 120: 923-928.
150. Dalmau J, Graus F, Villarejo A, Posner JB, Blumenthal D, Thiessen B, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain* 2004; 127: 1831-1844.
151. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: Case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1091-1098.
152. Kassubek J, Juengling FD, Nitzsche EU, Lücking CH. Limbic encephalitis investigated by 18FDG-PET and 3D MRI. *J Neuroimaging* 2001; 11: 55-59.

153. Vincent A, Buckley C, Schott JM, Baker I, Dewar BK, Detert N, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: A potentially immunotherapy responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004; 127: 701-712.
154. Lynch DR, Aneqawa NJ, Verdoorn T, Pritchett DB. N-methyl-D-aspartate receptors: Different subunit requirements for binding of glutamate antagonists, glycine antagonists, and channel-blocking agents. *Mol Pharmacol* 1994; 45: 540-545.
155. Coyle JT. Glutamate and schizophrenia: Beyond the dopamine hypothesis. *Cell Mol Neurobiol* 2006; 26: 365-384.
156. Lau CG, Zukin RS. NMDA receptor trafficking in synaptic plasticity and neuropsychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 413-426.
157. Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007; 61: 25-36.
158. McCarron MM, Schulze BW, Thompson GA, Conder MC, Goetz WA. Acute phencyclidine intoxication: Incidence of clinical findings in 1,000 cases. *Ann Emerg Med* 1981; 10: 237-242.
159. Hallett PJ, Dunah AW, Ravenscroft P, Zhou S, Bezard E, Crossman AR, et al. Alterations of striatal NMDA receptor subunits associated with the development of dyskinesia in the MPTP-lesioned primate model of Parkinson's disease. *Neuropharmacology* 2005; 48: 503-516.
160. Ilkiw JE, Suter CM, McNeal D, Farver TB, Steffey EP. The effect of intravenous administration of variable-dose midazolam after fixed-dose ketamine in healthy awake cats. *J Vet Pharmacol Ther* 1996; 19: 217-224.
161. Forrest D, Yuzaki M, Soares HD, Ng L, Luk DC, Curran T, et al. Targeted disruption of NMDA receptor 1 gene abolishes NMDA response and results in neonatal death. *Neuron* 1994; 13: 325-338.
162. Wandinger KP, Saschenbrecker S, Stoecker W, Dalmau J. Anti-NMDA-receptor encephalitis: A severe, multistage, treatable disorder presenting with psychosis. *J Neuroimmunol* 2011; 231: 86-91.
163. Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 2009; 66: 11-18.
164. Niehusmann P, Dalmau J, Rudlowski C, Vincent A, Elger CE, Rossi JE, et al. Diagnostic value of N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in women with new-onset epilepsy. *Arch Neurol* 2009; 66: 458-464.

165. Poloni C, Korff CM, Ricotti V, King MD, Perez ER, Mayor- Dubois C, at al. Severe childhood encephalopathy with dyskinesia and prolonged cognitive disturbances: Evidence for anti-N-methyl- D-aspartate receptor encephalitis. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: 78–82.
166. Iizuka T, Sakai F, Ide T, Monzen T, Yoshii S, Iigaya M, at al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: Long-term outcome without tumor removal. *Neurology* 2008; 70: 504–511.
167. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011;10: 63–74.
168. Neyzi O, Furman A, Bundak R, Gunoz H, Darendeliler F and Bas F. Growth references for Turkish children aged 6 to18 years. *Acta Paediatr.* 2006; 95: 1635-1641.
169. Roccella EJ, The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555-576
170. Rankin J. “Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60.”*Scott Med J* 1957; 2: 200-215
171. Krumbholz M, Derfuss T, Hohlfeld R, Meinl E. B cells and antibodies in multiple sclerosis pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurol* 2012;8: 613–23.
172. Elliott C, Lindner M, Arthur A, Brennan K, Jarius S, Hussey J, at al. Functional identification of pathogenic autoantibody responses in patients with multiple sclerosis. *Brain* 2012; 135: 1819–1833.
173. Vincent A, Bien CG, Irani SR, Waters P. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: New developments and future challenges. *Lancet Neurol* 2011; 10: 759–772.
174. Hacohen Y Absoud M, Woodhall M, Cummins C, De Goede CG, Hemingway C, at al. Autoantibody biomarkers in childhood-acquired demyelinating syndromes: Results from a national surveillance cohort *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014; 456-461.
175. Hacohen Y, Wright S, Waters P, Agrawal S, Carr L, Cross H, at al. Paediatric autoimmune encephalopathies: Clinical features, laboratory investigations and outcomes in patients with or without antibodies to known central nervous system autoantigens. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013: 748-755.
176. Ait Ben Haddou E, Alhyan M, Aasfara J, Regragui W, Ibrahimi A, Razine R, at al Multiple sclerosis: clinical characteristics and disability progression in Moroccan children. *J Neurol Sci.* 2014 Nov 15;346:128-32.
177. Paradiso G, Tripoli J, Galicchio S, Fejerman N. Epidemiological, clinical, and electrodiagnostic findings in childhood Guillain-Barré Syndrome: A reappraisal. *Ann Neurol* 1999; 46: 701–707

178. Rocha MS, Brucki SM, Carvalho AA, Lima UW: Epidemiologic features of Guillain-Barré syndrome in Sao Paulo, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62: 33–37.
179. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: A multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis.* 2010;10: 835-844.
180. Wong-Kisiel LC, McKeon A, Wirrell EC. Autoimmune encephalopathies and epilepsies in children and teenagers. *Can J Neurol Sci* 2012; 39: 134–144.

8. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Ad, Soyad : Hikmet KIZTANIR
Doğum Yeri : Konya
Doğum Tarihi : 15/09/1983
Medeni Durum : Evli
Uyruk : Türk
Yabancı Dil : İngilizce

İLETİŞİM BİLGİLERİ

İş Adresi : İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL
İş Telefonu : 0212 414 20 00 / 31879
GSM : 0555 621 11 10
e-posta : hikmet167@mynet.com

EĞİTİM BİLGİLERİ

Üniversite : İstanbul Tıp Fakültesi / 2004
Lise : Mehmet Akif Ersoy Anadolu Lisesi