

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MULTİPL SKLEROZ VE DİĞER NÖROLOJİK HASTALIKLARDA
BEYİN OMURİLİK SIVISININ ANALİZİ

Doç. Dr. Burcu GÖKÇE ÇOKAL

İleri Nörolojik ve Psikiyatrik Bilimler Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA
2023

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MULTİPL SKLEROZ VE DİĞER NÖROLOJİK HASTALIKLARDA
BEYİN OMURİLİK SIVISININ ANALİZİ

Doç. Dr. Burcu GÖKÇE ÇOKAL

İleri Nörolojik ve Psikiyatrik Bilimler Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Meryem Aslı TUNCER

ANKARA
2023

ONAY SAYFASI**MULTİPL SKLEROZ VE DİĞER NÖROLOJİK HASTALIKLARDA BEYİN OMURİLİK SIVISININ****ANALİZİ****Öğrenci: Burcu Gökçe Çokal****Danışman: Prof. Dr. Meryem Aslı TUNCER**

Bu tez çalışması 11.12.2023 tarihinde jürimiz tarafından "İleri Nörolojik ve Psikiyatrik Bilimler Programı" nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı (Danışman): Prof. Dr. Meryem Aslı TUNCER

(imza)

Hacettepe Ü.T.F Nöroloji A.B.D

Üye:

Prof. Dr. Emine Belgin Koçer

(imza)

Gazi Ü.T.F Nöroloji A.B.D

Üye:

Doç. Dr. İbrahim Halil ÖNCEL

(imza)

Hacettepe Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D.

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

15 Aralık 2023

Prof. Dr. Müge YEMİŞÇİ ÖZKAN

Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan **“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”** kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ertelenmiştir. ⁽²⁾
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾

15/12/2023

Doç. Dr. Burcu GÖKÇE ÇOKAL

¹“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

(1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanın**ın önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.

(2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internette paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanın**ın önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.

(3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi** ile **enstitü** veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine **üniversite yönetim kurulu** tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.

Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

* Tez **danışmanın**ın önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** tarafından karar verilir.

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahfirat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Meryem Aslı TUNCER danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Doç. Dr. Burcu GÖKÇE ÇOKAL

TEŞEKKÜR

Akademik yönü ve kişiliği, bilgisi ve tecrübesi ile yüksek lisans yapma isteğimde en büyük etkisi olan, nöroimmünoloji eğitimim süresince ve ayrıca tezimin planlanmasında ve ilerlemesinde bilgisi ve desteğini esirgemeyen, zor günümde yanımda olarak bana güven veren değerli danışman hocam Prof. Dr. Meryem Aslı TUNCER'e,

Öğrencisi olma ve derin bilgisinden faydalanma şansı bulduğum hocam, Prof. Dr. Banu ANLAR'a,

Tezim ile ilgili hasta verilerini edinmemde ve tezimin yazım aşamasında katkısı olan, bana her an yanımda olduğunu hissettiren ve yol gösterici olan hocam Prof. Dr. Aslı PINAR'a,

Eğitimim boyunca kıymetli bilgileri ve tecrübeleri ile bana yol gösteren tüm hocalarıma,

Tez çalışmalarım süresince yardımlarını esirgemeyen Öğr. Gör. Dr. Nazire Pınar ACAR ÖZEN'e ve Doç. Dr. İbrahim ÖNCEL'e,

Yüksek lisans eğitimim süresince birarada bulunmaktan mutluluk duyduğum ve desteklerinden dolayı, dönem arkadaşlarım Dr. Güner KOYUNCU'ya ve Dr. Öğr. Üyesi İrfan YAVAŞ'a,

Bu süreçte desteklerinden ve sabırlarından dolayı eşim Hakan ÇOKAL'a ve oğlum Azmi Egemen ÇOKAL'a,

Çok teşekkür ederim.

ÖZET

Burcu GÖKÇE ÇOKAL. Multipl Skleroz ve Diğer Nörolojik Hastalıklarda Beyin Omurilik Sıvısının Analizi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İleri Nörolojik ve Psikiyatrik Bilimler Programı. Yüksek Lisans Tezi. Ankara, 2023. Beyin omurilik sıvısı analizi, beyin, spinal kord ve meninkslerin enflamatuar, enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan durumlarının değerlendirilmesi için değerli bir tanı aracıdır. Oligoklonal bant pozitifliği ve intratekal immünoglobülin G sentezi Multipl skleroz tanısında en önemli bulgulardır. Santral sinir sisteminin nörolojik, enfeksiyöz veya enflamatuar hastalıklarında, beyin omurilik sıvısında kantitatif ve kalitatif anormal immünoglobülin G bulguları saptanabilmektedir. Bu çalışmada, laboratuvar oligoklonal bant paternlerini ilgili immünoglobülin G sonuçlarıyla birlikte değerlendirmeyi, beraberinde Reibergram analizini ve beyin omurilik sıvısı indekslerini sunmayı ve bu sonuçları klinik tanı yoluyla elde edilen verilerle karşılaştırmayı ve yapılan analizlerin hastalıkların ayırıcı tanısının sağlanmasına olan etkisini göstermeyi amaçladık. Bu amaçla çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği'ne başvuran ve çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan 2273 hasta dahil edildi.

Anahtar kelimeler: Multipl skleroz, oligoklonal bant, immünoglobülin G, beyin omurilik sıvısı.

ABSTRACT

Burcu GÖKÇE ÇOKAL. Analysis of Cerebrospinal Fluid in Multiple Sclerosis and Other Neurologic Diseases. Hacettepe University Graduate School Health Sciences Advanced Neurological and Psychiatric Sciences Program. Master Thesis. Ankara. 2023. Cerebrospinal fluid analysis is a valuable diagnostic tool for the evaluation of inflammatory, infectious, or non-infectious conditions of the brain, spinal cord, and meninges. Oligoclonal band positivity and intrathecal immunoglobulin G synthesis are the most important findings in the diagnosis of Multiple sclerosis. In neurological, infectious or inflammatory diseases of the central nervous system, quantitative and qualitative abnormal immunoglobulin G findings can be detected in the cerebrospinal fluid. In this study, we aimed to evaluate laboratory oligoclonal band patterns together with relevant immunoglobulin G results, Reibergram analysis and cerebrospinal fluid indices, compare these results with data obtained through clinical diagnosis, and show the effect of the analyzes on the differential diagnosis of diseases. For this purpose, 2273 patients who applied to Hacettepe University Faculty of Medicine Neurology Clinic and met the inclusion criteria were included in the study.

Key words: Multiple sclerosis, oligoclonal band, immunoglobulin G, cerebrospinal fluid.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Beyin Omurilik Sıvısının Tanımı	2
2.2. BOS İçeriği	2
2.3. Kan Beyin Bariyeri	3
2.4. Kan-Beyin Bariyerinin Bozulması	4
2.5. Kan BOS Bariyeri	4
2.6. BOS Akım Hızı	5
2.7. BOS'taki Protein Konsantrasyonları	5
2.8. Beyin omurilik sıvısında IgG sentezinin kalitatif ve kantitatif değerlendirilmesi	6
2.9. Antikorların kantitatif analizi ve bulguların Reibergram ile değerlendirilmesi	6
2.10. Oligoklonal Bant Analizi	9
2.11 Oligoklonal Bantların Yorumları ve Klinik Çıkarımları	10
2.12. BOS İndeksleri	11
2.12.1. Albümin İndeksi	11
2.12.2. IgG İndeksi	12
2.12.3. IgG Sentez Hızı	12

2.12.4. Lokal IgG Sentezi	12
2.13. BOS İndekslerinin Yorumlanması	13
3. GEREÇ ve YÖNTEM	15
3.1. Çalışma Gruplarının Tanımlanması	15
3.2. Albümin ve IgG Analizi	16
3.3. Oligoklonal Bant Analizi	16
3.4. Reibergram Analizi	17
3.5. Bos İndeksleri Analizi	17
3.6. İstatiksel Analiz	17
4. BULGULAR	19
4.1. Tanı Gruplarına Göre Qalbümin, IgG İndeksi, OKB Durumu ve Cinsiyetin Karşılaştırılması	19
4.2. Multipl skleroz hasta grubunda OKB durumu ile yaş ve cinsiyetin karşılaştırılması	21
4.3. OKB tiplerine göre hasta gruplarının ve alt grupların dağılımı	22
4.4. Hasta gruplarında Qalbümin değerinin yaş ve cinsiyete göre karşılaştırılması	24
4.5. Hasta gruplarında IgG indeks >0,70 olanlarda OKB durumu ile grup ilişkilerinin incelenmesi	27
4.6. Hasta gruplarında oligoklonal bant durumu ile Reiber alanları arasındaki ilişkinin incelenmesi	28
4.7. Hastaların BOS İndekslerine göre Reiber alanlarının karşılaştırılması	31
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	39
7. KAYNAKLAR	40
8. EKLER	
Ek 1. Etik Kurul Onay Formu	
Ek 2. Orjinallik Raporu	
Ek 3. Dijital Makbuz	
9. ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER VE KISALTMALAR

BOS	Beyin omurilik sıvısı
SSS	Santral sinir sistemi
KBB	Kan-beyin bariyeri
KBoB	Kan- beyin omurilik sıvısı bariyeri
IgG	İmmünoglobülin G
İEO	İzoelektrik odaklama
OKB	Oligoklonal bant
MS	Multipl skleroz
NMO	Nöromiyelitis optika
HIV	İnsan immün yetmezlik virüsü
ADEM	Akut disemine ensefalomyelit
SLE	Sistemik lupus eritematozus
MS dışı DMH	Multipl skleroz dışı demiyelinizan hastalık
SSS	Santral sinir sistemi enfeksiyonu
PNP	Periferik nöropati
Qalb	Q albümin
Q IgG	Q İmmünoglobülin
Qlim	Q limit

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Beyin dışındaki normal kan damarının basitleştirilmiş yapısı.	3
2.2. Reibergram	7
4.1. Yaş ile Qalbümin değeri arasındaki ilişki	27
4.2. OKB durumuna göre Reiber alanların yüzde dağılımı	29



TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. BOS indekslerinin formülleri ve referans intervalleri	13
2.2. Dört BOS indeksinin 'N' ve 'A' değerlerinin 16 olası permütasyonu	14
4.1. Tanı gruplarına göre Qalbümin, IgG indeksi, OKB durumu ve cinsiyetin karşılaştırılması	19
4.2. Multipl skleroz hasta grubunda OKB durumu ile yaş ve cinsiyetin karşılaştırılması	21
4.3. OKB tiplerine göre hasta gruplarının ve alt grupların dağılımı	22
4.4. Birden fazla lomber ponksiyon yapılan hastaların dağılımı	23
4.5. Multipl skleroz grubunda Qalbümin değerinin yaş ve cinsiyete göre karşılaştırılması	24
4.6. Multipl skleroz dışı demiyelinizan hastalık (MS dışı DMH) grubunda Qalbümin değerinin yaş ve cinsiyete göre karşılaştırılması	25
4.7. Enflamatuar hastalık grubunda Qalbümin değerinin yaş ve cinsiyete göre karşılaştırılması	25
4.8. Nonenflamatuar hastalık grubunda Qalb değerinin yaş ve cinsiyete göre karşılaştırılması	26
4.10. IgG indeks >0,70 olanlarda OKB durumu ile grup ilişkilerinin incelenmesi	27
4.11. MS grubunda OKB durumu ile IgG indeksi arasındaki ilişki	28
4.12. OKB pozitif ve negatif hastalarda IgG indeks değerinin karşılaştırılması	28
4.13. OKB durumu ile Reiber alanı arasındaki ilişkinin incelenmesi	29
4.14. Multipl Skleroz grubunda OKB durumuna göre Reiber alanlarının karşılaştırılması	30
4.15. Multipl skleroz dışı demiyelinizan hastalık (MS dışı DMH) grubunda OKB durumuna göre Reiber alanlarının karşılaştırılması	30
4.16. Enflamatuar grubunda OKB durumuna göre Reiber alanların karşılaştırılması	30
4.17. Non-enflamatuar grubunda OKB durumuna göre Reiber alanların karşılaştırılması	31
4.18. Periferik nöropati grubunda OKB durumuna göre Reiber alanlarının karşılaştırılması	31
4.19. Hastaların BOS İndekslerine göre Reiber alanlarının karşılaştırılması	32

- 4.20.** Multipl Skleroz grubunda hastaların BOS İndekslerine göre Reiber alanlarının karşılaştırılması 32
- 4.21.** Multipl skleroz dışı demiyelinizan hastalık (MS dışı DMH) grubundaki hastaların BOS İndekslerine göre Reiber alanlarının karşılaştırılması 33
- 4.22.** Enflamatuar hasta grubunda hastaların BOS İndekslerine göre Reiber alanlarının karşılaştırılması 34
- 4.23.** Non-enflamatuar grubunda hastaların BOS indekslerine göre Reiber alanlarının karşılaştırılması 34
- 4.24.** Periferik nöropati grubundaki hastaların BOS indekslerine göre Reiber alanlarının karşılaştırılması 35



1. GİRİŞ

Beyin omurilik sıvısı (BOS) analizi, beyin, spinal kord ve meninkslerin enflamatuar ve enfeksiyöz durumlarının değerlendirilmesi için değerli bir tanı aracıdır (1). Santral sinir sisteminin (SSS) nörolojik, enfeksiyöz veya enflamatuar hastalıklarında, BOS'da kantitatif ve kalitatif anormal IgG bulguları saptanabilmektedir. Kantitatif BOS intratekal immünoglobülin G (IgG) genellikle IgG indeksi ile ifade edilir (2). İzoelektrik odaklama (İEO) elektroforezi ile saptanan kalitatif BOS IgG ise oligoklonal bantlarla (OKB) ifade edilmektedir (3). OKB pozitifliği ve IgG sentezi, Multipl skleroz (MS) tanısında en önemli bulgulardır. Oligoklonal IgG bantları, farklı etiyolojiye sahip SSS hastalıklarında da görülebilir (4). BOS'a özgü OKB'lerin yokluğu MS'i dışlamaz ancak yanlış tanı olasılığı için bir uyarı olarak değerlendirilmelidir. Birden fazla laboratuvar testinin birlikte kullanılması, nörolojik hastalıkların ayırıcı tanısında daha faydalı sonuçlar sağlayabilir. Daha önce yapılan çalışmalarda BOS'da OKB ve IgG indeksi ile birlikte Reibergram ve BOS indekslerinin değerlendirmesinin hastalık tanılarının belirlenmesinde önemli olacağı bildirilmiştir (4,5). Reibergramlar, nöroimmünolojik çalışmalar için serum ve BOS'da kantitatif analiz yapmak için tüm dünyada Nöroimmünoloji laboratuvarlarında yaygın olarak kullanılan grafiklerdir (6). Bu çalışmada, laboratuvar OKB paternlerini, ilgili IgG sonuçlarıyla birlikte değerlendirmeyi, beraberinde Reibergram analizini ve BOS indekslerini sunmayı ve bu sonuçları klinik tanı yoluyla elde edilen verilerle karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Beyin Omurilik Sıvısının Tanımı

BOS, beyinde ventriküller ile kranyumun ve spinal kordun subaraknoid boşluklarında bulunan bir plazma ultrafiltratıdır. Beynin beslenmesi, atıkların uzaklaştırılması ve korunması gibi hayati işlevleri yerine getirir. BOS, ağırlıklı olarak koroid pleksus tarafından salgılanır. Yetişkin popülasyonda, salgısı kişiden kişiye değişmekle birlikte günde 400 ila 600 ml arasında değişir (7).

BOS birçok önemli işlevi olan metabolik açıdan aktif bir maddedir. Subaraknoidal kanama ve leptomeningeal metastazların yanı sıra beyin, spinal ve meninkslerin enfeksiyöz veya enflamatuar durumlarının değerlendirilmesinde tanısal anlamda çok değerlidir (1).

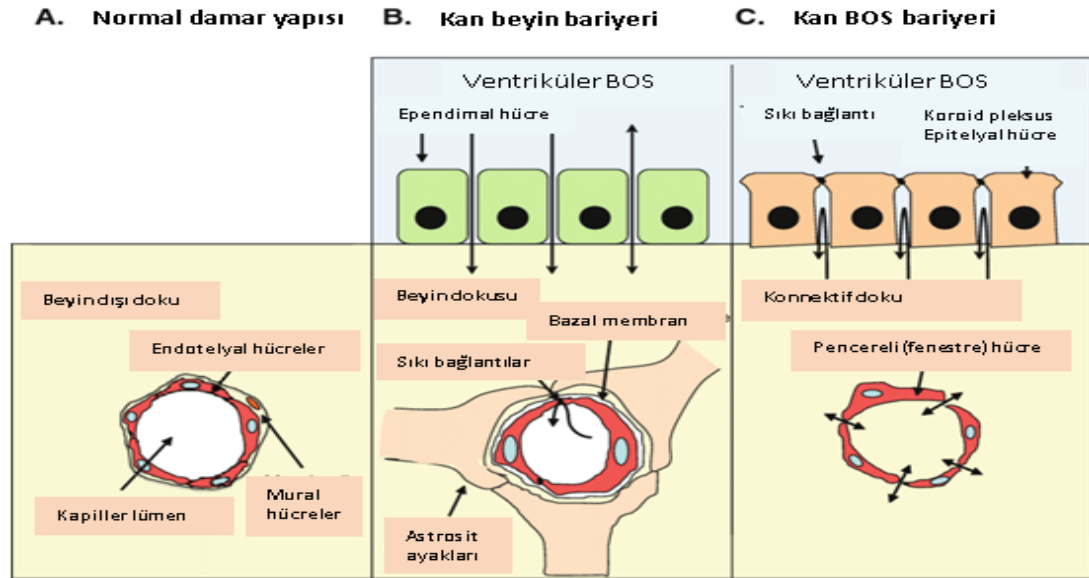
2.2. BOS İçeriği

BOS'un %80'i kandan gelen proteinlerden oluşur, geri kalan %20'si ise intratekal üretilen proteinlerden meydana gelir. Fizyolojik koşullarda kandan proteinler, kan-BOS bariyerini (KBoB) geçerek pasif difüzyon yoluyla BOS'a girer. Kan kökenli BOS proteinleri, moleküler boyutlarına ve kan konsantrasyonuna bağlı olarak BOS/kan oranı gösterir. Protein boyutu ne kadar büyük olursa, kan ile BOS arasındaki konsantrasyon farkı da o kadar yüksek olur (Ör., IgM > IgA > IgG > albümin). Proteinlerin BOS konsantrasyonu beklenenden yüksekse, BOS içinde lokal olarak üretildiği, yani intratekal sentez olduğu düşünülür (8). BOS'ta albüminin artması SSS'deki bir sorunun göstergesidir. Bu bir enflamasyon, kanama, enfeksiyon veya tümör anlamına gelebilir. Albümin kan-beyin bariyerini (KBB) geçemediği için BOS'da düşük oranda bulunur. KBB'nin bozulması durumunda albümin bariyeri geçebilir ve BOS albümin düzeyi artar (9,10).

2.3. Kan Beyin Bariyeri

Beyin, mikroorganizmaların, tümör hücrelerinin, immün hücrelerin ve otoantikörlerin parankime erişimini sınırlayan KBB tarafından korunur. KBB beyni dış çevreden korur ve beyin homeostazının sürdürülmesini sağlar. Kapiller endotelial hücreler, bazal lamina, perisitler, astrositik son ayakların perivasküler tabakası, mikrogliyal hücreler ve nöronlar ana hücreselelemleridir. Bu elemanlara nörovasküler ünite denir (11). Glia limitans, astrositik son ayakları tarafından oluşturulan ikinci bir bariyer görevi görür. Glia limitanslardaki sıkı bağlantı oluşumunun inflamasyona yanıt olarak indüklendiği ve aktive T hücrelerinin BOS'a geçişini sınırlamak için ikincil bir bariyer görevi gördüğü düşünülmektedir (12).

Kapiller duvarlar tek tabakalı fenestre olmayan endotelial hücrelerdir. KBB'nin en önemli kısmıdır. Beyin kapilleri endotelial hücreleri sıkı bağlantılarla bağlıdır. Küçük moleküllerin ve lipofilik yapıların geçişi difüzyonla sağlanır (11).



Şekil 2.1. Beyin dışındaki normal kan damarının basitleştirilmiş yapısı.

A. Normal kan damarları, endotel hücreleri perisitler ve düz kas hücreleri gibi mural hücrelerle çevrilidir. B. Kan-beyin bariyeri: Normal beyinde, kılcal damarların endotel hücreleri, hidrofilik maddelerin SSS kılcal damarlarından çevre dokulara difüzyonunu önleyen güçlü bir bariyer oluşturan sıkı bağlantılar içerir. Ancak gerekli

besin maddeleri ve glikoz gibi metabolitler, spesifik taşıma mekanizmalarının yardımıyla taşınır. C. Kan-BOS bariyeri: Koroid pleksusta kılcal endotel hücreleri pencereci olduğundan, kan-beyin bariyeri yoktur. Bu, maddelerin kan dolaşımından beyin dokusuna serbestçe ve aynı zamanda ters yönde geçişine izin verir. Ancak burada, üstteki ependimde (koroid pleksus epitel) sıkı bağlantılar mevcuttur, böylece beyin dokusu ile ventriküler BOS arasında iki yönlü bir bariyer oluşur (13)*¹.

2.4. Kan-Beyin Bariyerinin Bozulması

KBB'nin bozulması, Alzheimer hastalığı, inme, MS, menenjit, ensefalit, beyin tümörü ve nöbetler gibi çeşitli nörolojik hastalıklarda görülür (14, 15). KBB'deki bozulma, süre olarak hastalığın türüne göre değişiklik gösterir. İnme sonrasında günler veya birkaç hafta kadar sürdüğü (16), travmatik beyin hasarı sonrasında kan-beyin bariyerindeki bozulmanın günlerce veya yıllarca sürdüğü bildirilmiştir (17).

2.5. Kan BOS Bariyeri

Kan ve BOS arasında bir bariyerdir. Morfolojik ve fizyolojik olarak KBB'den farklıdır. Fenestrasyona sahiptir ve proteinler için filtre görevi gören pinositoz vezikülleri bulunur. KBoB, 4. ventrikülde bulunan koroid pleksusların epitelyal hücrelerinden yapılmıştır ve subaraknoid epitel yapıların intrakraniyal ve spinal alanda BOS ile karşılaştığı yerlerdedir (18). Transfer mekanizması, taşıyıcı ve reseptör ilişkili aktif transport ve hidrofilik bileşenler için pasif transporttur. İyonik pompalardan en önemlisi olan ependimal hücrelerin apikal yüzeyindeki Na⁺-K⁺ ATPaz pompası, koroid pleksus hücreleri tarafından sıvı oluşumunu sağlayan ozmotik gradient için enerji üretir (19). KBoB, koroid pleksus epitel hücrelerinden ve bu hücreler ile bazal membran arasındaki sıkı bağlantılardan oluşur. Çözünen maddelerin BOS'a hareketini kısıtlayıcı etki gösterir (20).

¹ *Fatima Khwaja Rehman'ın izni ile kullanılmıştır.

Koroid pleksuslar ventriküller içinde BOS üretiminden sorumlu olan oldukça vaskülarize yapılardır. Koroid pleksustaki kılcal damarlar pencerelidir ve hücrelerin ve çözünen maddelerin çevredeki hücre dışı sıvıya aktarılmasına izin verir (19). BOS analizinde gerçekten önemli olan, KBoB fonksiyonudur. KBB'nin aksine, morfolojik terimlerle tanımlanamayan dinamik tarafları (Örn., BOS akışı) vardır (21).

2.6. BOS Akım Hızı

Kan ve BOS arasında moleküllerin difüzyonunu kısıtlayan morfolojik yapıların çokluğu ve BOS akış hızının BOS protein konsantrasyonları üzerindeki ilave fonksiyonel etkileri, KBoB fonksiyonu teriminin ortaya çıkmasına neden olmuştur. BOS akışı olmadığında, BOS'taki protein konsantrasyonu yavaş yavaş serum konsantrasyonuna yaklaşır (22).

2.7. BOS'taki Protein Konsantrasyonları

Kan proteinleri kandan BOS'a geçişte pasif difüzyon (moleküler difüzyon) yolunu kullanır (18). Albümin, pasif difüzyon yoluyla BOS'a girer, SSS'de üretilemez. Yetişkinlerde normal serum albümini aralığı 3,5 ila 5,3 g/dL'dir. Yetişkinlerde BOS'taki normal albümin aralığı 50 mg/dL'den azdır (24,25). Serumdaki düşük serum albümin seviyesi, malnütrisyon, karaciğer hastalığı veya böbrek hastalığına işaret edebilir (26-28). BOS akım hızı, moleküllerin BOS oranlarını düzenler. Bazı nörolojik hastalıklarda, BOS akım hızı azalması BOS'da serum proteini artışına neden olur. Albüminin BOS/serum konsantrasyon bölümü olan Qalbümin (Qalb), KBoB fonksiyonu için belirleyici kabul edilmektedir ve BOS akım hızını da değerlendiren bir parametredir. BOS'da proteinin anormal yüksekliği (IgG gibi) KBoB disfonksiyonuna (özellikle azalmış akım hızına) ve/veya intratekal senteze bağlı olabilir. Bu nedenleri kıyaslayabilmek için QIgG oranının Qalb oranına bakmak ayırım yapmayı sağlar (29).

2.8. Beyin omurilik sıvısında IgG sentezinin kalitatif ve kantitatif değerlendirilmesi

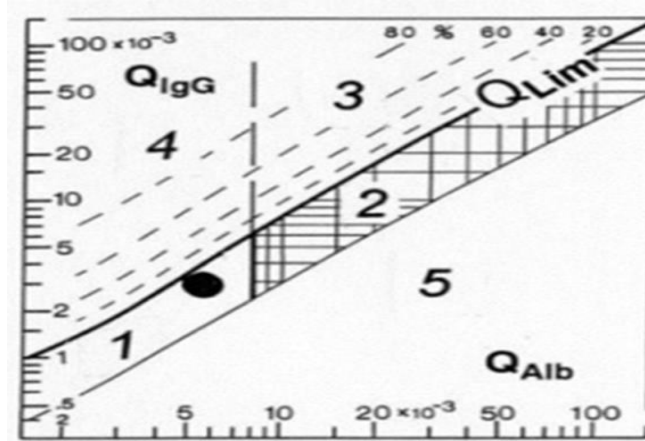
Enfeksiyöz ve inflamatuvar nörolojik hastalıklar da dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda BOS'da IgG sentezinde artış görülür (30,31). Santral sisteminde IgG üretimini değerlendirmek için kantitatif ve kalitatif yöntemler kullanılır. En çok kullanılan kantitatif yöntemler BOS IgG tespiti, IgG indeksi (32) ve Reiber diyagramıdır (33). IgG'nin intratekal üretiminin kalitatif değerlendirmesi, İEO yöntemi yoluyla, OKB tespiti ile gerçekleştirilir (34). SSS'nin nörolojik, enfeksiyöz veya enflamatuvar hastalıklarında, BOS'da kantitatif ve kalitatif anormal IgG bulguları saptanabilmektedir (3). Her nöroinflamatuvar süreçte immünooglobülinlerin ve lokal immün yanıtın diğer bileşenlerinin intratekal sentezinin olup olmadığını bilmek önemlidir. Bu bileşenlerin BOS'ta lokal sentezi, efektif, otoimmün ve nörodejeneratif hastalık gibi nörolojik bir hastalığın tanısına varılmasında veya takibinde oldukça önemlidir (35,36).

2.9. Antikorların Kantitatif Analizi ve Bulguların Reibergram ile Değerlendirilmesi

Reibergramlar, nöroimmünolojik çalışmalar için serum ve BOS'da kantitatif analiz yapmak için tüm dünyada Nöroimmünoloji laboratuvarlarında yaygın olarak kullanılan grafiklerdir (36). Reibergram, BOS'da immünooglobülin artışının serumdan BOS'a geçişe bağlı olarak mı, intratekal sentez artışına mı veya bu durumların ikisine mi bağlı olarak ortaya çıktığını tespit etmekte yararlıdır. Reibergram aynı zamanda bariyer disfonksiyonunun gösterilmesinde de fayda sağlamaktadır (36). Beyinde üretilen proteinler ile kandan üretilen IgG fraksiyonu arasında ayırım yapmak için birçok formülasyon rapor edilmiştir (36). 1980 yılında Hansotto Reiber ilk formülünü duyurarak IgG'nin intratekal sentezinin meydana gelebileceği farklı alanları ve KboB'un olası işlev bozukluğunu bir grafikte ayırmaya çalışmıştır (37). 1987 yılında Felgenhauer ve Reiber tarafından yayınlanan ve daha sonra 1994 yılında Reiber tarafından geliştirilen bölüm diyagramı sunulmuştur (34).

Reiber diyagramı, albümin oranı ile IgG oranı arasında hiperbolik bir ilişki gösterir; burada 'oran', ilgili proteinin kan plazmasındaki konsantrasyonuna göre BOS'daki konsantrasyonunu ifade eder. Moleküler ağırlığı albümine eşit ve daha büyük olan proteinlerin K_{BOB}'dan difüzyonu Fick's kanununa göre proteinin moleküler ağırlığından etkilenir ve ayrıca moleküler difüzyon-BOS akım teorisi ile açıklanır. Reiber tarafından intratekal immünglobülin sentezinin hiperbolik diskriminasyon fonksiyonu ile güvenilir bir şekilde elde edilebileceği, 4300 hasta ile yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (29).

Reibergram'ı hesaplamak için serumda ve BOS'da albümin ve IgA, IgM ve IgG'yi belirlemek gerekir. Daha sonra hesaplanan BOS/serum bölümü ve sonuçlar Reibergram'a dahil edilir. Reibergram, immünglobülinin intratekal sentezinin değerlendirilmesi ve sıvı/kan bariyerinin geçirgenliği ile ilgili fikir verir (34). Birçok SSS bozukluğu, KBB'nin geçirgenliğinin artmasına bağlı olarak ya da SSS içinde immünglobülin, özellikle IgG sentezi nedeniyle artan BOS protein konsantrasyonu ile ilişkilidir. IgG'nin intratekal sentezini doğrulamak için, IgG dağılımındaki farklılıkları saptamak için, hastanın serumu ve BOS'u eş zamanlı olarak analiz edilmelidir. BOS ve serumdaki IgG konsantrasyonu, numunelerin aynı seyreltme seviyesine göre ayarlanmalıdır (38).



Şekil 2.2. Reibergram (39) ^{*,2}

² *Hansotto Reiber'in izni ile kullanılmıştır.

Reibergram, Qalb ve Qlg değerlerinin buluştuğu noktaya göre farklı yorumlanan, beş alana ayrılır. Qlim, ortalama IgG konsantrasyonunun ortalama değerinin artı 3 standart sapma değerine karşılık gelir. Albüminin BOS/serum bölümünün üst referans değeri dikey bir çizgiyle temsil edilir. Dikey çizgi bariyer işlevi için yaşa bağlı sınır değerini temsil eder ($QAlb = (4 + \text{yaş}(y)/15) \times 10^{-3}$) formülü ile hesaplanır. QLim (IgG) = $0.93 \times (Qalb^2 + 6 \times 10^{-6}) - 1.7 \times 10^{-3}$ formülü ile hesaplanır.

1.Bölge: Qlim denilen en üstteki çizgi ile en alttaki çizginin sınırları arasındaki alandır. Bu alan, hastanın yaşına göre normal Qalb değeri ile sınırlıdır. İmmüoglobülinin intratekal sentezi yoktur, KBoB işlev bozukluğu yoktur.

2.Bölge: Qlim çizgisi ile alt çizgi arasındaki alandır ve hastanın yaşına göre normal değer üzerinde Qalb değerleri ile sınırlıdır. İmmüoglobülinin intratekal sentezi yoktur, KBoB işlev bozukluğu (aynı zamanda BOS akım hızı azalması) vardır.

3.Bölge: Qalbüminin normal değerinin sağında ve Qlimit (Qlim) sınırının üzerinde yer alır. İntratekal sentez vardır, KBoB disfonksiyonu (aynı zamanda BOS akım hızı azalması) vardır.

4.Bölge: Q albuminin yaşa göre normal değeri ile sınırlanan alanda ve sınır eğrisinin üzerinde yer alır. İntratekal sentez vardır, KBoB disfonksiyonu yoktur.

5.Bölge: Biyolojik önemi olmayan bölge olup metodolojik hata anlamına gelmektedir.

Reibergram üzerindeki Qlim üst normal limitin köşegen çizgisidir. Bu çizginin aşılması, intratekal IgG sentezini, IgG indeksinin (QlgG/QAlb) yükseldiğini gösterir. Reibergram'daki alanın sağ üst tarafı, bozulmuş KBB gösterir. Reibergram'ı kullanarak intratekal IgG sentezini ve KBB geçirgenliğini aynı anda görsel olarak tahmin edebiliriz.

BOS biyobelirteçleri ile Qalb ve QlgG 'nin birlikte kullanımı, klinik olarak anlamlı tanısallık ve öngörücü indeksler olarak kullanılabilirliğini ve güvenilirliğini doğrulamamıza olanak sağlayabilir (39).

2.10. Oligoklonal Bant Analizi

MS, SSS'de demiyelinizan lezyonlar ile karakterize kronik, inflamatuvar ve nörodejeneratif bir hastalıktır (40). BOS'a özgü OKB'lerin yokluğu MS'i dışlamaz ancak yanlış tanı olasılığı için bir uyarı olarak değerlendirilmelidir (41). OKB'lerin varlığı, MS tanısı dışında sistemik lupus eritematozus (SLE), HIV enfeksiyonu, nörosarkoidoz, nörosifiliz, nöroborelyoz, paraneoplastik bozukluklar gibi diğer bozukluklarda da görülebilir (42). OKB'ler, sağlıklı bireylerin küçük bir kısmında da mevcuttur (43). BOS bileşenlerindeki değişiklikler farklı patolojik süreçlerde benzer olabilir ve yorumlama zorluklarına neden olabilir. Rutin parametreler olarak adlandırılan bir dizi BOS değişkeninin (protein, albümin, immünoglobülin, glikoz, laktat, spesifik antijen ve antikorlar, vb.) birleştirilmesi tanısallık duyarlılığı ve özgüllüğü artıracaktır (1).

OKB pozitifliği ve intratekal IgG sentezi, MS tanısında en önemli bulgulardır. Demiyelinizan hastalık şüphesi olan hastalarda, OKB ve IgG indeksinin BOS'ta değerlendirilmesi rutin olarak yapılmaktadır. OKB'nin veya yüksek IgG indeksinin varlığı, anormal intratekal B hücresi yanıtını gösterir ve MS hastalarının %95'inden fazlasında mevcuttur. Bu da OKB'nin MS için tanısallık bir biyobelirteç olarak kullanılmasını sağlamıştır (44,45). OKB aynı zamanda antikor aracılı, inflamatuvar, enfeksiyöz ve nörodejeneratif durumlar dahil olmak üzere diğer SSS bozukluklarında ve ayrıca hem kronik hem de erken hastalık evrelerinde görülebilir. Bu durum eşlik eden immün aracılı süreçlerin ortaya çıktığını düşündürür. Periferik nöropatileri (PNP) olan hastalarda, özellikle inflamatuvar kökenli olanlarda, kan-spinal sinir kökü bariyeri hasarının olası bir sonucu olarak, nadiren de olsa, intratekal hümmoral immün yanıt da ortaya çıkabilir (46).

2.11 Oligoklonal Bantların Yorumları ve Klinik Çıkarımları

IFE ve immünfiksasyon analizleriyle BOS ve serum için beş tipik OKB modeli vardır:

Tip 1: BOS ve serumda OKB saptanmaz. Poliklonal bantlar mevcut olabilir ancak bunlar immünfiksasyon veya western blot analizleriyle boyanmaz. Tip 1 patern sağlıklı bireylerde veya SSS'de bağışıklık reaksiyonu olmayan çeşitli nörolojik bozukluklarda görülür (47).

Tip 2: OKB, BOS'ta görülür ancak serumda görülmez. Bu patern BOS'a özgü OKB olarak rapor edilir. MS'de yaygın olarak görülür ve MS tanısını destekleyen bir biyobelirteçtir. Ancak MS'e özgü değildir. Otoimmün hastalıklar, bağ dokusu hastalığı, nöromiyelitis optika (NMO), tüberküloz, sifiliz, HIV ve viral ensefalit gibi bazı enfeksiyonlarda da görülebilmektedir (48-51). Bu model immünoglobülinin intratekal sentezini gösterir.

Tip 3: Hem BOS'ta hem de serumda çoklu bantlar görülür. Ancak BOS'taki bazı bantlar eşleştirilmiş serumdaki bantlardan farklıdır. Bu model aynı zamanda BOS'a özgü OKB'ler olarak da rapor edilebilir. Bu model MS'de ve serebral sistiserkoz veya kist hidatik enfeksiyonu gibi SSS enfeksiyonlarında görülebilir. Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM), akut miyelit, ensefalit ve bağ dokusu hastalığında da görülebilmektedir (49-51).

Tip 4: Hem BOS'ta hem de serumda aynı çoklu bantlar görülür. BOS'taki OKB'ler serumdakileri yansıtır. Herhangi bir lokal sentez olmaksızın sistemik IgG sentezini, OKB'nin kandan BOS'a pasif transferini gösterir (52). Bu modele ilişkin diğer potansiyel mekanizmaların, IgG indeksi ve IgG sentez hızıyla birlikte analiz edilmesi gerekir (47).

Tip 5: Bu tipte bantlar çok yoğundur ve BOS ve serumda "monoklonal bantlar" olarak adlandırılan bantlar izlenir. Genellikle POEMS sendromu ve anlamı

belirlenemeyen monoklonal gamopati gibi plazma hücre hastalıkları olan hastalarda ortaya çıkar. Bu OKB paternine sahip hastalara kemik iliği aspirasyon biyopsisi, serum M proteini, kappa hafif zinciri ve lambda hafif zincirinin yanı sıra idrarda Bence-Jones proteini bakılması önerilir. Bu tip, periferik IgG sentezini gösterir (53).

Tip 6: BOS ile sınırlı tek bir bandın varlığını gösterir (54).

Özetle Tip 1; sıklıkla SSS'nin normal bağışıklık tepkisini, Tip 2; intratekal immünoglobülin sentezini Tip 3; enfeksiyöz ajanlara karşı bağışıklık tepkisini veya otoimmün süreci, Tip 4; bozulmuş KBB'yi, Tip 5 ise plazma hücre hastalığını gösterir (44).

Tip 2 ve 3 pozitif, tip 1, 4, 5 ve 6 negatif sonuç olarak kabul edilir (56).

2.12. BOS İndeksleri

Ziadie ve Wans (56), MS hastalığı tanısına katkı sağlaması için ve BOS indekslerinin değerlendirilmesine yardımcı olmak amacıyla, BOS indeks değerleri için normal ve anormal değerlerin tüm olası kombinasyonlarının yorumlanmasını sağlayan pratik bir kılavuz geliştirmiştir.

Bu kılavuzda kullanılan indeksler; albümin İndeksi, IgG İndeksi, IgG Sentez Hızı ve Lokal IgG Sentezidir. Bu indeksler, KBB fonksiyonunu ve intratekal IgG sentezinin durumunu değerlendirmek üzere tasarlanmış olup BOS ve serum IgG ve albümin konsantrasyonlarının ve formüllerinin (Tablo 1) ölçümüne dayanır.

2.12.1. Albümin İndeksi

Artan BOS IgG düzeyleri, serumdan BOS'a geçiş ekarte edildiğinde anlamlı olduğundan, KBB'nin bütünlüğünü değerlendirmek için Albümin İndeksi kullanılır. Albümin serumdan difüzyona bağlı olarak BOS'a geçer ve intratekal sentezi yoktur. KBB'nin serum konsantrasyonlarındaki albümin (QAlb) oranı, KBB'si sağlam olan

kişilerde sabittir. KBB'nin hasar görmesi halinde, serumdan BOS'a albümin geçisi artar ve albümin indeksi artar (57).

2.12.2. IgG İndeksi

IgG'nin hem serumdan BOS'a geçişi hem de intratekal sentezi vardır. Bu nedenle, BOS/serum IgG oranı (QIgG), KBB hasarına veya intratekal (lokal) IgG üretimine işaret eder. KBB, IgG konsantrasyonu yüksekliği hasarlı bir KBB'den kaynaklandığında, hem QIgG hem de QAlb değerleri artar. Bunun tersine, KBB sağlam olduğunda, artan BOS IgG konsantrasyonu büyük olasılıkla artan intratekal IgG üretimine bağlıdır ve QAlb değil, yalnızca QIgG artar. 1' in üzerindeki tüm IgG İndeks değerleri, lokal olarak artan IgG sentezinin belirleyicisidir (57).

2.12.3. IgG Sentez Hızı

IgG sentez hızını hesaplamak için kullanılan formül IgG'nin ve albüminin ortalama serum/BOS oranlarını ve bu proteinlerin moleküler ağırlık oranı ile günlük BOS hacim üretim oranını içerir. Bu formül, KBB hasarının meydana geldiği durumlarda, KBB'nin albümine karşı artan geçirgenlik derecesinin, IgG'ye karşı artan geçirgenlik derecesi ile doğru orantılı olduğu kavramına dayanmaktadır. Bu formül, KBB'nin normal geçirgenliğe sahip olduğu ve geçirgenliği arttığı zaman serumdan BOS'a girmesi nedeniyle oluşan IgG miktarını, BOS IgG konsantrasyonundan çıkararak intratekal olarak üretilen IgG miktarını tahmin eder (58).

2.12.4. Lokal IgG Sentezi

Lokal IgG Sentezi formülü, KBB'nin moleküler boyut seçiciliği kaybını hesaba katmak için oluşturulan düzeltme faktörlerini kullanarak SSS'deki minimum lokal IgG sentezi miktarını hesaplamak için kullanılır (30). Lokal IgG Sentezi Değerleri, IgG İndeksi yüksek olan bir hastada normalin üst sınırını geçtiğinde ($>0,0$ mg/dL) intratekal IgG sentezinin arttığını gösterir (59).

2.13. BOS İndekslerinin Yorumlanması

Ziadie ve Wans (56), 4 BOS indeksinin "N" normal (indeks için referans aralığı içindeki değerler) veya "A" anormal (yalnızca bir indeks için o indeksin normalin üst sınırını aşan değerler) olacak şekilde, "A" ve "N"nin olası 16 permütasyonu yorumlanarak bir kılavuz geliştirmişlerdir. IgG İndeksi, Albümin İndeksi, IgG Sentez Hızı, Yerel IgG Sentezi, "N" veya "A" harfleri ile tanımlanır (Tablo 2). Buna göre Patern 1,2,3 lokal Ab sentezi olmadığını, Patern 4, 9, 10, 12, 13, 14 Lokal IgG sentezini, Patern 5 Lokal IgG sentezinin şüpheli olduğunu, Patern 6, 7, 8 anormal Qalb varlığına ve yorumsuz sonuca, Patern 11 lokal IgG sentezinin olduğuna veya Lokal IgG sentezinin şüpheli olduğuna işaret eder. Patern 11 için IgG İndeksinin 0,7 - 1,0 arasında olması "Lokal Ab sentezi açısından şüpheli" olarak yorumlanmaktadır. IgG indeksi=1,0 olduğunda "Lokal Ab sentezi varlığı" olarak yorumlanmaktadır. Patern 15, 16 ise sonuçların kesin olmadığı ve Qalb'in anormal olduğu veya lokal antikor sentezi varlığına işaret eder. Patern 15 ve 16 için IgG indeksi ≥ 1 olduğunda KBB bozukluğu ve hemoraji olsa dahi "Lokal antikor sentezi için kuvvetli kanıt varlığı" demektir.

Tablo 2.1. BOS indekslerinin formülleri ve referans intervalleri

BOS indeksi	Formül	Referans İntervali ^a
Albümin İndeksi	Qalbx1,000	<9.0 KBB'de belirgin bozulma yok 9.0-14.3 Hafif bozulma 14.4-33.3 Orta bozulma 33.4-100.0 Ciddi bozulma >100.0 Total bozulma
IgG indeksi ^b	QIgG/Qalb	0.34-0.70
IgG SH	$\{ [IgG_{csf} - (IgG_s / 369) - ([Alb_{csf} - (Alb_s / 230)] \times (IgG_s / Alb_s) \times 0.43)] \times 5$	-9.9 - 3.3 mg/day
IgG (lok)	$\{ Q_{IgG} - 0.8 [Q_{Alb}^2 + (15 \times 10^{-6})]^{0.5} + 1.8 \times 10^{-3} \} \times [IgG]_s$	<0.0 mg/dL

^a Her BOS indeksi için sağlanan referans aralıkları, lomber ponksiyondan elde edilen kanlı olmayan BOS örneklerine dayanmaktadır ve diğer bölgelerinden alınan örneklerle uygulanamaz. BOS'un kırmızı hücre kontaminasyonu (yani >%0,2), BOS indeks değerlerini hatalı şekilde yükseltir ve çoğu durumda lokal IgG üretiminin değerlendirilmesini imkansız hale getirir.

^b QIgG = [IgG] / [IgG]_s ; QAlb = [Alb]BOS/ [Alb]_s ,KBB, kan-beyin bariyeri; Q, oran; IgG, immünoglobülin G; Alb, albümin; BOS: beyin omurilik sıvısı; s: serum; SH: sentez hızı; lok: lokal (56)*.³

³ *Frank H. Wians'ın izni ile kullanılmıştır.

Tablo 2.2. Dört BOS indeksinin 'N' ve 'A' değerlerinin 16 olası permütasyonu

Patern	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
IgG indeksi	N	N	N	N	N	N	N	N	A	A	A	A	A	A	A	A
Albümin İndeksi	N	A	N	N	N	A	A	A	N	A	N	N	N	A	A	A
IgG SR	N	N	A	A	N	A	A	N	A	A	N	N	A	N	A	N
IgG (loc)	N	N	N	A	A	A	N	A	A	A	N	A	N	A	N	N

N = normal (normal referans aralığı sınırları dahilinde), A = anormal (normal referans aralığının üst limitini aşıyor. IgG'nin artmış intratekal sentezinin değerlendirilmesinde anormal derecede düşük değerlerin önemi yoktur. (56)*. ⁴

Günümüzde, hastalıklara ait BOS analizlerinin verilerine grafiksel sunum eklenmesi kabul gören bir yöntemdir. Hastaların kliniğine dair bilgi yokluğunda BOS verileri tanı koymada yeterli değildir. Hastalıkların ayırıcı tanısının sağlanmasında BOS verilerine ek olarak hastaların semptom ve klinik öyküleri önemli yere sahiptir. BOS'da tek parametre yerine BOS alt grup analizleri ayırıcı tanı sağlanmasına katkı sağlamaktadır (31). Birden fazla laboratuvar testinin birlikte kullanılması nörolojik hastalıkların ayırıcı tanısında daha faydalı sonuçlar sağlayabilir. Daha önce yapılan çalışmalarda BOS'da OKB ve IgG indeksi ile birlikte Reibergram değerlendirmesinin önemli olacağı bildirilmiştir (4,5).

Bu çalışmada, laboratuvar OKB paternlerini, ilgili IgG indeks sonuçlarıyla birlikte değerlendirmeyi, beraberinde Reibergram analizini sunmayı ve bu sonuçları klinik tanı yoluyla elde edilen verilerle karşılaştırmayı amaçladık.

⁴ * Frank H. Wians'ın izni ile kullanılmıştır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Gruplarının Tanımlanması

Bu tez çalışmasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'na 1 Mart 2013- 30 Eylül 2022 tarihleri arasında başvuran ve lomber ponksiyon (LP) yapılan, 18 yaş ve üzerinde, IgG indeksleri ve OKB analizlerinin ve hem serumda hem de BOS'ta albümin ve IgG sonuçları olan nörolojik hastalığa sahip hastalar dahil edildi. Hasta verileri Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Merkez ve Acil Laboratuvarlarında kullanılan nucleus Medikal Bilgi Sistemi (v9.21.19, MONAD Yazılım ve Danışmanlık) yazılımı kullanılarak Laboratuvar Bilgi Veritabanından alınmıştır.

Birden fazla LP sonucu olan hastalar için çalışmada sadece ilk elde edilen sonuçlar kullanıldı. Bu hastaların kesin tanıları, uzman nörologlar tarafından tıbbi kayıtlar dikkatli bir şekilde incelenerek doğrulanmış ve ardından hastalar tanılarına göre gruplara ayrılmıştır. Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 25 Ekim 2022 tarih, 16969557-1904 sayılı, karar no:2022/17-22 onayı ile gerçekleştirildi ve çalışma süresince Helsinki Bildirgesi ilkeleri takip edildi. Etik kurul onayı ile hastaların LP sonuçları ve serum değerleri elde edildi. 2347 hasta sonucunun detaylı analizi sonrasında toplam 2209 hastada bir, 114 hastada iki, 20 hastada üç, 4 hastada ise dört LP sonucu olduğu görülmüş ve ilgili oligoklonal bant analizleri yapıldı. MS tanısı McDonald'ın 2010 kriterlerine göre konuldu (9). 2347 hasta, tanılarına göre 6 gruba ayrıldı: Grup 1'e MS hastaları, grup 2'ye, MS dışı demiyelinizan hastalıklar (SSS demiyelinizan hastalıklar (SSS DMD), NMO, optik nörit (ON), akut dissemine ensefalomyelit (ADEM), grup 3'e, SSS enfeksiyöz ve enflamatuar hastalıkları (SSS enfeksiyonları, SSS enflamatuar hastalıkları, paraneoplastik sendromlar, nörobeçet, nörosarkoidoz, SLE, sjögren), grup 4'e nonenflamatuar hastalıklar (nörodejeneratif, prion, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, amiloidoz, serebrovasküler hastalık, hareket bozuklukları,

neoplazmalar, toksik-metabolik ensefalopatiler ve diğer tanılar), grup 5'e PNP ve son olarak grup VI'ya bilinmeyen tanılarını olan hastalar dahil edildi

3.2. Albümin ve IgG Analizi

IgG indeksleri ve oligoklonal bant analizleri için Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Merkez Laboratuvarı'nda BOS örnekleri ile birlikte alınan kan örnekleri çalışılmıştır. Eşleştirilmiş her BOS ve kan örneğinin analizi aynı analitik çalışmada gerçekleştirilmiştir. Serum ve BOS'ta albümin ve IgG analizleri nefelometrik olarak (Image 800; Beckman Coulter, Inc. Fullerton, CA, ABD) kullanılarak yapılmıştır. Çalışma dönemi boyunca kalite kontrol izlemi, hem her çalışma için günlük iç kalite kontrol programı hem de "BOS proteinleri ve biyokimyaya yönelik Birleşik Krallık NEQAS"ın harici kalite kontrol programı aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. IgG indeksleri şu formül ile hesaplanmıştır:

$$\text{IgG indeksi} = \frac{\text{BOS IgG (mg/dL)} / \text{serum IgG (mg/dL)}}{\text{BOS Albümini (mg/dL)} / \text{Serum Albümini (mg/dL)}}$$

3.3. Oligoklonal Bant Analizi

Her bir eşleştirilmiş serum ve BOS numunesi, Sebia® Hydrasys sistemi (Sebia; Norcross, GA) kullanılarak gerçekleştirilen Hydragel BOS İzo-odaklama (Sebia) jeli üzerinde analiz edildi. Prosedür, agaroz jeli izoelektrik odaklanmayı (IEO) ve ardından peroksidaz etiketli anti-IgG antiserumuyla immünfiksasyonu içermektedir. Hem BOS'lardaki hem de serumlardaki IgG konsantrasyonları aynı seviyeye ayarlandı. Daha sonra yönergeler uygun olarak gerçekleştirildi. OKB analizleri 6 klasik bantlama modeline göre gerçekleştirildi. Tip 2 ve 3 OKB pozitif sonuç olarak kabul edildi. İki veya daha fazla IgG bandının varlığı, oligoklonal bant olarak yorumlandı ve hastalar OKB (+) ve OKB (-) olarak değerlendirildi. Hydragel 9 BOS IEO üzerindeki her çalışmada OKB pozitif ve negatif kontroller iç kalite kontrolleri kullanıldı. Laboratuvarımız aynı zamanda "UK NEQAS for CSF Oligoclonal bands" dış kalite kontrol programının üyesi olup, çalışma süresi boyunca iç kalite kontrolü de takip edilmiştir.

3.4. Reibergram Analizi

IgG indeksi sonuçlarını değerlendirmek amacıyla Reibergram analizleri yapıldı. Hastalarımızın BOS ve serumlarındaki albümin ve IgG düzeyleri aşağıdaki formüle göre değerlendirilerek albümin ve immünglobulin katsayıları hesaplandı:

$$QAlb = \text{CSF albümini (mg/dL)} / \text{serum albümini (mg/dL)} \text{ ve}$$

$$QIgG = \text{CSF IgG (mg/dL)} / \text{serum IgG (mg/dL)}.$$

Hesaplanan QAlb ve QIgG bölümleri ilk olarak Reibergram'da tespit edildi. Hastalardaha sonra R1-R4 bölgelerine göre gruplandırıldı. Yaş grupları için QAlb kesme değerleri şu formül kullanılarak belirlendi:

$$QAlb = (4 + \text{yaş}(y)) / 15 \times 10^{-3}.$$

3.5. Bos İndeksleri Analizi

BOS indeksleri analizi Ziadie ve Wans (56)'ın geliştirdiği kılavuz göz önünde bulundurularak yapıldı. Hastaların tümüne, bu kılavuzdaki formüllere göre BOS indekslerine ilişkin tüm normal ve anormal sonuç modelleri yorumlanarak belirli bir patern sayısı verildi (Bkz. Tablo 1 ve Tablo 2).

3.6. İstatiksel Analiz

Değişkenlerin normallik varsayımları Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinde medyan, minimum ve maksimum değerler; kategorik değişkenlerin tanımlanmasında ise frekans (n) ve yüzde (%) değerleri verilmiştir. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi; üç ve üzeri gruplar arasında karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Kruskal-Wallis testi sonucunda anlamlı bir farklılığın elde edilmesi durumunda farkın hangi gruplar arasından kaynaklandığını belirlemek amacıyla ise Bonferroni düzeltilmeli Post-Hoc

testler yapılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki kare/Fisher exact analizi ile incelenmiştir. Bütün analizlerde IBM SPSS.25 programı kullanılmış ve anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ değeri kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Tanı Gruplarına Göre Qalbümin, IgG İndeksi, OKB Durumu ve Cinsiyetin Karşılaştırılması

Tablo 4.1. Tanı gruplarına göre Qalbümin, IgG indeksi, OKB durumu ve cinsiyetin karşılaştırılması

	Multipl Skleroz (n=607)	MS dışı demiyelinizan hastalık (n=181)	Enflamatuar (n=193)	Non-enflamatuar (n=665)	Periferik nöropati (n=213)	Bilinmeyen (n=414)	p
Yaş	34.00 (18.00 - 75.00)	37.00 (18.00 - 73.00)	47.00 (18.0 - 76.0)	49.00 (18.00 - 91.00)	52.00 (18.00 - 85.00)	40.50 (18.00 - 84.00)	<.001
Qalbümin	3.77 (1.31 - 38.41)	4.19 (1.47 - 76.32)	6.30 (1.29 - 58.68)	4.89 (.82 - 420.38)	6.07 (1.59 - 77.18)	4.24 (1.39 - 332.13)	<.001
IgG indeksi	.93 (.40 - 6.45)	.68 (.29 - 3.98)	.66 (.11 - 10.36)	.59 (.25 - 6.32)	.62 (.14 - 2.17)	.63 (.02 - 3.00)	<.001
OKB							
Negatif	105 (17.3)	125 (69.1)	134 (69.4)	591 (88.9)	185 (86.9)	368 (88.9)	<.001
Pozitif	502 (82.7)	56 (30.9)	59 (30.6)	74 (11.1)	28 (13.1)	46 (11.1)	
Cinsiyet							<.001
Kadın	414 (68.2)	123 (68.0)	90 (46.6)	363 (54.6)	83 (39.0)	263 (63.5)	
Erkek	193 (31.8)	58 (32.0)	103 (53.4)	302 (45.4)	130 (61.0)	151 (36.5)	

Qalbümin: Qalbümin, OKB: Oligoklonal bant.

Tablo 4.1’de gösterildiği gibi hastaların yaşlarının tanı gruplarına göre anlamlı olarak farklılaştığı bulunmuştur ($p < .001$). Bonferroni düzeltmeli çoklu karşılaştırma testleri periferik nöropati grubunun yaş ortalamasının [52.00 (18.00 - 85.00)] multipl skleroz (MS) [34.00 (18.00 - 75.00)], MS dışı demiyelinizan hastalık (MS dışı DMH) [37.00 (18.00 - 73.00)] ve bilinmeyen gruba göre [40.50 (18.00 - 84.00)] daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, non-enflamatuar grubunun yaş ortalaması [49.00 (18.00 - 91.00)], MS [34.00 (18.00 - 75.00)], MS dışı demiyelinizan hastalık [37.00 (18.00 - 73.00)] ve bilinmeyen gruba göre [40.50 (18.00 - 84.00)] daha yüksek bulunmuştur.

Hastaların Qalb değerinin tanı gruplarına göre anlamlı olarak farklılaştığı bulunmuştur ($p<.001$). Bonferroni düzeltilmeli çoklu karşılaştırma testleri enflamatuar gruptaki hastaların Qalb değerinin [6.30 (1.29 - 58.68)], MS [3.77 (1.31 - 38.41)], MS dışı DMH [4.19 (1.47 - 76.32)] ve non-enflamatuar [4.89 (.82 - 420.38)] hastalık grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca, periferik nöropati grubunun Qalb değerinin [6.07 (1.59 - 77.18)], MS [3.77 (1.31 - 38.41)], MS dışı DMH [4.19 (1.47 - 76.32)] ve non-enflamatuar [4.89 (.82 - 420.38)] hasta grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Hastaların IgG indeks değerinin tanı gruplarına göre anlamlı olarak farklılaştığı bulunmuştur ($p<.001$). Bonferroni düzeltilmeli çoklu karşılaştırma testleri MS grubunun IgG indeks değerinin [.93 (.40 - 6.45)] non-enflamatuar [.59 (.25 - 6.32)], periferik nöropati [.62 (.14 - 2.17)], bilinmeyen [.63 (.02 - 3.00)], enflamatuar [.66 (.11 - 10.36)] ve MS dışı DMH grubuna göre [.68 (.29 - 3.98)] daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Grup türü ile OKB durumu arasında anlamlı bir ilişki vardır ve multipl skleroz grubunda OKB pozitif hastaların oranı (%82.7), MS dışı DMH (%30.9), enflamatuar (%30.6), non-enflamatuar (%11.1), periferik nöropati (%13.1) ve bilinmeyen (%11.1) gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<.001$).

Grup türü ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki vardır. Periferik nöropati grubunda kadınların oranı (%39.0), Multipl skleroz (%68.2), MS dışı DMH (%68.0), enflamatuar grupta (%46.6), non-enflamatuar (%54.6) ve bilinmeyen (%63.5) gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<.001$).

4.2. Multipl skleroz hasta grubunda OKB durumu ile yaş ve cinsiyetin karşılaştırılması

Tablo 4.2. Multipl skleroz hasta grubunda OKB durumu ile yaş ve cinsiyetin karşılaştırılması

	OKB negatif (n=105)	OKB pozitif (n=502)	p
Yaş	36.00 (19.00 - 67.00)	34.00 (18.00 - 75.00)	.039
Cinsiyet	n(%)	n(%)	
Kadın	66 (62.9)	348 (69.3)	.196
Erkek	39 (37.1)	154 (30.7)	

MS grubunda OKB negatif olan hastaların yaşları [36.00 (19.00 - 67.00)] OKB pozitif hastalara göre [34.00 (18.00 - 75.00)] anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=.039).

OKB negatif ve pozitif olan hastalar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (>0.05).

4.3. OKB tiplerine göre hasta gruplarının ve alt grupların dağılımı

Tablo 4.3. OKB tiplerine göre hasta gruplarının ve alt grupların dağılımı (n=2273)

	n	Tip 1 n (%)	Tip 2 n (%)	Tip 3 n (%)	Tip 4 n (%)	Tip 5 n (%)	Tip 6 n (%)
MS	607	102 (7.2)	466 (66.1)	36 (60)	0 (0)	-	3 (30)
MS dışı DMH	181	125 (8.8)	52 (7.4)	4 (6.7)	0 (0)	-	0 (0)
SSS diğer DMH	111	65 (52)	42 (80,7)	4 (100)	-	-	-
Optik nörit	47	42 (33.6)	5 (9.6)	0 (0.0)	-	-	-
NMO	23	18 (14.4)	5 (9.6)	0 (0.0)	-	-	-
Enflamatuar	193	118 (8.3)	49 (7.0)	10 (16.7)	13 (17.6)	-	3(30.0)
SSS enfeksiyonu	85	52 (44.1)	21 (42.9)	6 (60)	4 (30.8)	-	2 (66.7)
SSS enflamatuar hastalığı	44	36 (30.5)	11 (22.4)	1 (10)	3 (23.1)	-	0 (0.0)
Miyelit	9	3 (2.5)	4 (8.2)	0 (0)	2 (15.4)	-	0 (0.0)
Vaskülit	3	2 (1.7)	0 (0)	0 (0)	1 (7.7)	-	0 (0.0)
Nörobeçet	10	9 (7.6)	0 (0)	1 (10)	0 (0.0)	-	0 (0.0)
Sjögren	11	6 (5.1)	3 (6.1)	2 (20)	0 (0.0)	-	0 (0.0)
Optik nöropati	2	2 (1.7)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)
Paraneoplastik	22	8 (6.8)	10 (20.4)	0 (0.0)	3 (23.1)	-	1 (33.3)
Non-enflamatuar	665	560 (39.3)	68 (9.6)	6 (10)	28 (37.8)	-	3 (30)
Nörodejeneratif	122	107 (19.1)	10 (14.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	-	0 (0)
Prion	5	4 (0.7)	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)
Serebrovasküler hastalık	146	129 (23.0)	17 (25.0)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)
Toksik-metabolik	5	4 (0.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	1 (33.3)
Amiloidoz	2	1 (0.2)	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)
Benign intrakraniyal hipertansiyon	105	97 (17.3)	8 (11.8)	0 (0)	2 (7.1)	-	0 (0)
Hareket bozukluğu	89	71 (12.7)	10 (14.7)	3 (50)	4 (14.3)	-	1 (33.3)
Lökodistrofi	5	4 (0.7)	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)
Mitokondriyal	3	1 (0.2)	2 (2.9)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)
Neoplastik	19	15 (2.7)	4 (5.9)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)
Diğer	149	127 (22.7)	14 (20.6)	1 (16.7)	6 (21.4)	-	1 (33.3)
Periferik nöropati	213	167 (11.7)	27 (3.8)	1 (1.7)	17 (23.0)	-	1 (10)
Bilinmeyen	414	352 (24.7)	43 (6.1)	3 (5.0)	16 (21.6)	-	0 (0)

OKB: oligoklonal bant, MS dışı DMH: Multipl skleroz dışı demiyelinizan hastalık, SSS diğer DMH: Santral sinir sisteminin diğer demiyelinizan hastalığı, ADEM: Akut dissemine ensefalomyelit , NMO: nöromiyelitis optika, SLE: sistemik lupus eritematozus.

OKB tiplerine göre hasta gruplarının ve alt grupların dağılımı Tablo 3'te gösterilmiştir. Tip 1'de yer alan en fazla hasta oranı 560 (%39.3) hasta ile nonenflamatuar hasta grubu, Tip 2'de 466 (%66.1) ve Tip 3'te 36 (%60) MS, Tip 4'de

28 (%37.8) hasta ile nonenflamatuar hasta grubu, Tip 6'da 3'er (%30) hasta ile MS, enflamatuar ve nonenflamatuar hasta gruplarıdır. OKB tiplerine göre en az görülen hasta gruplarının dağılımı incelendiğinde ise Tip 1'de 102 hasta ile (%7.2) MS, Tip 2'de 27 (%3.8) hasta ile periferik nöropati, Tip 3'te 1 (%1.7) hasta ile periferik nöropati, Tip 4'te 0 (%0) hasta ile MS ve MS dışı DMH, Tip 6'da 0(%0) hasta ile MS dışı DMH ve bilinmeyen hasta grubudur.

OKB durumu ile gruplar arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Grup 1'de OKB pozitif hastalar (%82,7) OKB negatif hastalara göre (%9.2) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<.001$).

Tablo 4.4. Birden fazla lomber ponksiyon yapılan hastaların dağılımı

Tanı grubu	Hasta	OKB tipi değişmeyen	OKB tipi değişen		
MS	7	4 hasta – Tip 2 1 hasta – Tip 1 1 hasta – Tip 3	1 hasta – Tip 1	→	Tip 6
MS dışı DMH	8	7 hasta – Tip 1	1 hasta – Tip 1	→	Tip 4
Enflamatuar	28	14 hasta – Tip 1 9 hasta – Tip 2 1 hasta - Tip 2	1 hasta - Tip 2 1 hasta – Tip 3 1 hasta – Tip 1 1 hasta – Tip 1	→	Tip 3 Tip 2 Tip 6 Tip 4
Non-enflamatuar	44	32 hasta – Tip 1 8 hasta – Tip 2 2 hasta – Tip 4	1 hasta – Tip 1 1 hasta – Tip 1	→	Tip 4 Tip 3
PNP	15	12 hasta – Tip 1 2 hasta – Tip 2	1 hasta – Tip 2	→	Tip 4
Bilinmeyen	19	17 hasta – Tip 1 1 hasta – Tip 3	1 hasta – Tip 2	→	Tip 1

MS: Multipl skleroz, MS dışı DMH: Multipl skleroz dışı demiyelinizan hastalık, PNP: Periferik nöropati

Birden fazla lomber ponksiyon yapılan hastaların dağılımı Tablo 4.5'de verilmiştir.

MS hasta grubunda 7 hastaya 1'den fazla LP yapılmış olup 6 hastada OKB tipi değişmemiş, 1 hasta tip1'den tip 6'ya geçiş göstermiştir. MS dışı DMH grubundaki

hastaların 8 tanesine 1'den fazla LP yapılmış olup 7 hastada OKB tipi değişiklik göstermemiştir. 1 hasta tip 1'den tip 4'e geçiş göstermiştir. Enflamatuar gruptaki hastaların 28'ine 1'den fazla LP yapılmış olup, 24 hastada LP sonucu değişmemiş, 1 hasta tip 2'den tip 3'e, 1 hasta tip 3'ten tip 2'ye, 1 hasta tip 1'den tip 6'ya, 1 hasta a tip 1'den tip 4'e geçiş göstermiştir. PNP hasta grubunda 15 hastaya 1'den fazla LP yapılmış olup, 14 hastada OKB tipi değişmemiş, 1 hasta tip 2'den tip 4'e geçiş göstermiştir. Tanısı bilinmeyen hasta grubunda ise 19 hastaya 1'den fazla LP yapılmış, 18 hastada LP sonucu değişmemiş, 1 hasta tip 2'den tip 1'e geçiş göstermiştir.

4.4. Hasta gruplarında Qalbümin değerinin yaş ve cinsiyete göre karşılaştırılması

Multipl skleroz grubunda kadın hastaların Qalb değeri [3.49 (1.35 - 38.41)] erkek hastalara göre [4.44 (1.31 - 30.46)] anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<.001$).

MS grubunda Qalb değerinin yaş gruplarına göre anlamlı olarak farklılaştığı bulunmuştur ($p<.001$). Bonferroni düzeltilmeli Post-Hoc testler 60 yaş üzeri hastaların Qalb değerinin [5.34 (2.96 - 15.78)] 18-40 yaş arası hastalara göre [3.50 (1.31 - 38.41)] anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Tablo 4.5. Multipl skleroz grubunda Qalbümin değerinin yaş ve cinsiyete göre karşılaştırılması (N=607)

Cinsiyet	Kadın (N=414)		Erkek (N=193)	p
	3.49 (1.35 - 38.41)		4.44 (1.31 - 30.46)	<.001
Yaş	18-40 (N=417)	41-60 (N=169)	>60 (N=21)	
	3.50 (1.31 - 38.41)	4.26 (1.49 - 30.46)	5.34 (2.96 - 15.78)	<.001

MS dışı DMH grubunda, kadın hastaların Qalb değeri [3.79 (1.47 - 25.51)] erkek hastalara göre [4.97 (2.41 - 76.32)] anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<.001$).

Multipl skleroz dışı DMH grubunda Qalb değerinin yaş gruplarına göre anlamlı olarak farklılaştığı bulunmuştur ($p=.023$). Bonferroni düzeltilmeli Post-Hoc testler 41-60 yaş arası hastaların Qalb değerinin [4.90 (1.47 - 76.32)] 18-40 yaş arası hastalara göre [3.95 (2.07 - 13.76)] anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Tablo 4.6. Multipl skleroz dışı demiyelinizan hastalık (MS dışı DMH) grubunda Qalbünin değerinin yaş ve cinsiyete göre karşılaştırılması (N=181)

Cinsiyet	Kadın (N=123)		Erkek (N=58)	p
	3.79 (1.47 - 25.51)		4.97 (2.41 - 76.32)	<.001
Yaş	18-40 (N=112)	41-60 (N=56)	>60 (N=13)	
	3.95 (2.07 - 13.76)	4.90 (1.47 - 76.32)	4.08 (1.78 - 23.04)	.023

Enflamatuar hastalık grubunda kadın hastaların Qalb değeri [5.44 (1.29 – 58.68)] erkek hastalara göre [7.29 (2.22 – 57.43)] anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=.026$).

Enflamatuar hastalık grubunda Qalb değerinin yaş gruplarına göre anlamlı olarak farklılaşmadığı bulunmuştur ($p>.05$).

Tablo 4.7. Enflamatuar hastalık grubunda Qalbünin değerinin yaş ve cinsiyete göre karşılaştırılması (N=193)

Cinsiyet	Kadın (N=90)		Erkek (N=103)	p
	5.44 (1.29 – 58.68)		7.29 (2.22 – 57.43)	.026
Yaş	18-40 (N=74)	41-60 (N=65)	>60 (N=54)	
	6.20 (2.12 - 58.68)	6.49 (1.54 - 56.46)	6.15 (1.29 - 57.43)	.956

Nonenflamatuar hastalık grubunda kadın hastaların Qalb değeri [4.18 (.82 - 420.38)] erkek hastalara göre [6.02 (2.03 - 90.37)] anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<.001$).

Nonenflamatuar hastalık grubunda Qalb değerinin yaş gruplarına göre anlamlı olarak farklılaştığı bulunmuştur ($p<.001$). Bonferroni düzeltilmeli Post-Hoc testler, 60

yaş üzeri hastaların Qalb değerinin [5.80 (2.06 - 51.69)] 18-40 yaş arası hastalara göre [4.21 (.82 - 420.38)] anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Tablo 4.8. Nonenflamatuvar hastalık grubunda Qalb değerinin yaş ve cinsiyete göre karşılaştırılması (N=665)

Cinsiyet	Kadın (N=363)		Erkek (N=302)	p
	4.18 (.82 - 420.38)		6.02 (2.03 - 90.37)	<.001
Yaş	18-40 (N=240)	41-60 (N=229)	>60 (N=196)	
	4.21 (.82 - 420.38)	5.03 (1.49 - 57.43)	5.80 (2.06 - 51.69)	<.001

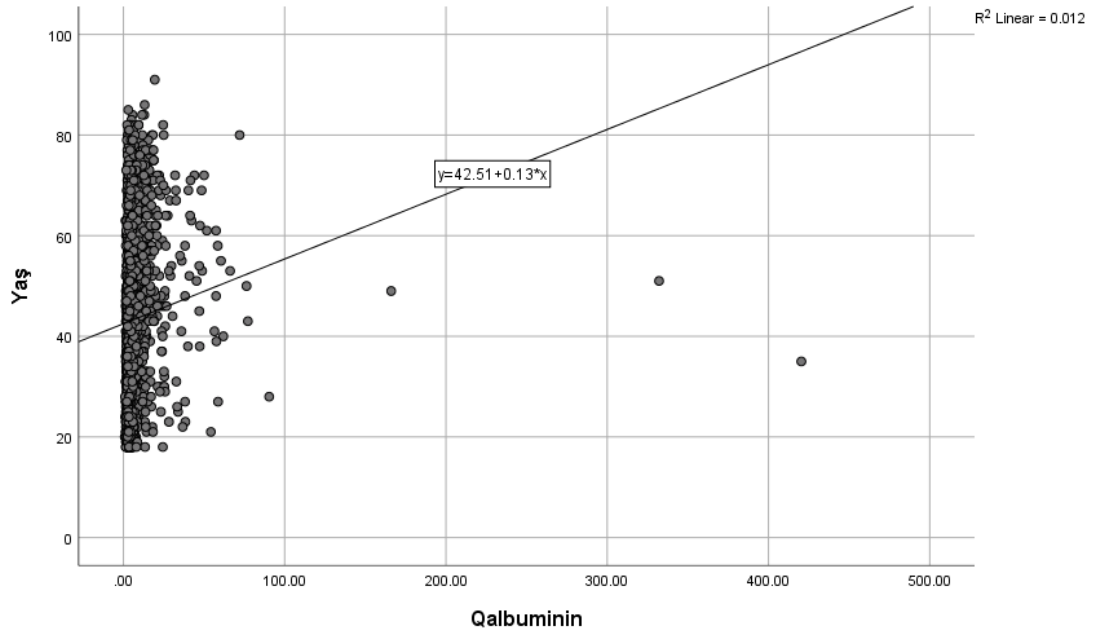
Periferik nöropati grubunda kadın hastaların Qalb değeri [4.71 (1.59 - 47.29)] erkek hastalara göre [7.37 (2.01 - 77.18)] anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p<.001).

Periferik nöropati grubunda Qalb değerinin yaş gruplarına göre anlamlı olarak farklılaştığı bulunmuştur (p=.001). Bonferroni düzeltilmeli Post-Hoc testler, 60 yaş üzeri hastaların Qalbünün değerinin [7.59 (2.14 - 48.46)] 18-40 yaş arası hastalara göre [4.13 (1.59 - 61.96)] anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Tablo 4.9. Periferik nöropati grubunda Qalbünün değerinin yaş ve cinsiyete göre karşılaştırılması (N=213)

Cinsiyet	Kadın (N=83)		Erkek (130)	p
	4.71 (1.59 - 47.29)		7.37 (2.01 - 77.18)	<.001
Yaş	18-40 (N=57)	41-60 (N=94)	>60 (N=62)	
	4.13 (1.59 - 61.96)	6.72 (1.71 - 77.18)	7.59 (2.14 - 48.46)	.001

Yaş ile Qalb değeri arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını belirlemek amacıyla Spearman korelasyon analizi yapılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (r=.332 p<.001). Yaş arttıkça Qalbünün değeri artmakta veya yaş azaldıkça Qalbünün değeri de azalmaktadır. İki değişken arasındaki ilişki Şekil4.1'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Yaş ile Qalbümin değeri arasındaki ilişki

IgG indeks $>0,70$ OKB durumu ile grup arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p<0,001$). Negatif olan 104 kişinin (%43,2) non-enflamatuar, pozitif olan 419 kişinin (%76,8) Multipl skleroz hasta grubundan olduğu belirlenmiştir. Negatif olanların ağırlıklı olarak non-enflamatuar hasta grubu olduğu, pozitif olanların ise ağırlıklı olarak Multipl skleroz grubu olduğu belirlenmiştir.

4.5. Hasta gruplarında IgG indeks $>0,70$ olanlarda OKB durumu ile grup ilişkilerinin incelenmesi

Tablo 4.10. IgG indeks $>0,70$ olanlarda OKB durumu ile grup ilişkilerinin incelenmesi

Değişken	OKB	Negatif (n=241)		Pozitif (n=546)		İstatistiksel analiz* Olasılık
		n	%	n	%	
Multipl skleroz		26	10,7	419	76,8	p<0,001
MS dışı demiyelinizan		37	15,4	39	7,1	
Enflamatuar		36	15	43	7,9	
Non-enflamatuar		104	43,2	29	5,3	
Periferik nöropati		38	15,7	16	2,9	

*iki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson- χ^2 " çapraz tabloları kullanılmıştır.

MS grubunda OKB durumu ile IgG indeksi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ve IgG indeksi > 0.70 olan hastalarda OKB pozitif olan hastaların oranı (%94.2), IgG indeksi ≤ 0.70 olan hastalara göre (%51.2) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p<.001).

Tablo 4.11. MS grubunda OKB durumu ile IgG indeksi arasındaki ilişki

	> 0.70		p
	n	%	
OKB			<.001
Negatif	26	5.8	
Pozitif	419	94.2	

MS dışı DMH grubunda IgG indeksi > 0.70 olan hastalarda OKB pozitif olan hastaların oranı (%51.3) IgG indeksi ≤ 0.70 olan hastalara göre (%16.2) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p<.001).

Tablo 4.12. OKB pozitif ve negatif hastalarda IgG indeks değerinin karşılaştırılması (N=2273)

	OKB Negatif	OKB pozitif	p
IgG indeks	.60 (.02 – 10.36)	.93 (.31 – 6.45)	<.001

4.6. Hasta gruplarında oligoklonal bant durumu ile Reiber alanları arasındaki ilişkinin incelenmesi

Gruplar içerisinde, Grup 3'ten 2, Grup 4'den 1, Grup 5'ten 4 ve Grup 6'dan 2 hasta Reiber alanında metodolojik hata olarak adlandırdığımız R5 alanında yer alması nedeni ile, bu hastaları değerlendirmemize almadık.

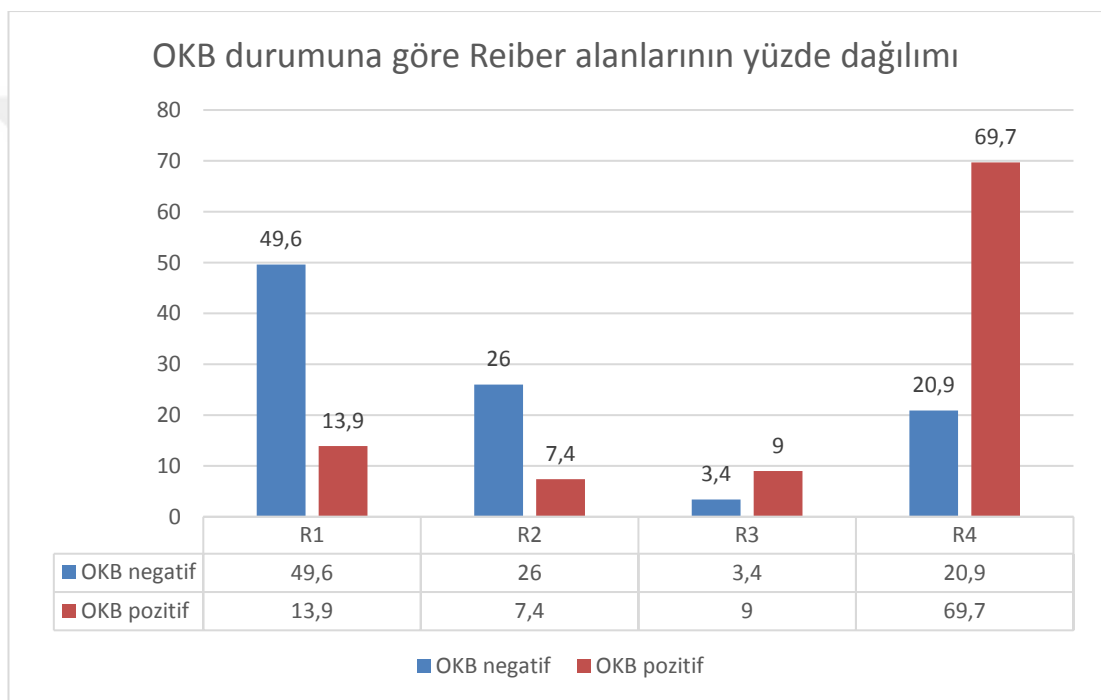
5 Grup değerlendirildiğinde, OKB negatif hastalarda Reiber alanı en yüksek olan grup R1 (%49.6), en düşük grup ise R3'tü (%3,4). OKB pozitif hastalarda ise Reiber alanı sayıca en fazla olan grup R4 (%69.7), en düşük grup ise R2'ydi (%7.4).

Tablo 4.13. OKB durumu ile Reiber alanı arasındaki ilişkinin incelenmesi (n=1852)

	OKB negatif (n=1133) n (%)	OKB pozitif (n=719) n (%)	p
Reiber Alan^a			-
R1	562 (49.6)	100 (13.9)	
R2	295 (26.0)	53 (7.4)	
R3	39 (3.4)	65 (9.0)	
R4	237 (20.9)	501 (69.7)	

^aKi kare analizinin varsayımı karşılanmadığı için p değeri verilememiş, sadece sıklık ve yüzde değerleri verilmiştir.

Şekil 4.2'de ise OKB durumuna göre Reiber alanların yüzde dağılımı gösterilmiştir.

**Şekil 4.2.** OKB durumuna göre Reiber alanların yüzde dağılımı

MS grubunda OKB durumu ile Reiber alanı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. OKB negatif hastalarda R1 oranı (%56.2) OKB pozitif hastalara göre (%9.6) anlamlı olarak daha yüksektir ($p < .001$).

Tablo 4.14. Multipl Skleroz grubunda OKB durumuna göre Reiber alanlarının karşılaştırılması (N=607)

	OKB negatif (n=105)	OKB pozitif (n=502)	p
Reiber Alan			<.001
R1	59 (56.2)	48 (9.6)	
R2	16 (15.2)	19 (3.8)	
R3	6 (5.7)	37 (7.4)	
R4	24 (22.9)	398 (79.3)	

MS dışı DMH grubunda OKB negatif hastalar arasında Reiber alanının oranları incelendiğinde en yüksek oran R1’de (%47.2), en düşük oran ise R3’teydi (%4.8). OKB pozitif hastalarda ise en yüksek oran R4 (%69.6), en düşük oran ise R3’teydi (%3.6).

Tablo 4.15. Multipl skleroz dışı demiyelinizan hastalık (MS dışı DMH) grubunda OKB durumuna göre Reiber alanlarının karşılaştırılması (N=181)

	OKB negatif (n=125)	OKB pozitif (n=56)	p
Reiber Alan^a			-
R1	59 (47.2)	10 (17.9)	
R2	23 (18.4)	5 (8.9)	
R3	6 (4.8)	2 (3.6)	
R4	37 (29.6)	39 (69.6)	

^aKi kare analizinin varsayımı karşılanmadığı için p değeri verilememiş, sadece sıklık ve yüzde değerleri verilmiştir.

Enflamatuar hasta grubunda OKB durumu ile Reiber alanlarının arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. OKB negatif hastalar arasında en yüksek oranı R2’de (%38,6), OKB pozitif hastalar arasında ise en yüksek oran R4’de (%42,4) yer almıştır. OKB negatif hastalarda R3 oranı (%4.5) OKB pozitif hastalara göre (%25.4) anlamlı olarak daha düşüktür (p<.001).

Tablo 4.16. Enflamatuar grubunda OKB durumuna göre Reiber alanların karşılaştırılması (N=191)

	OKB negatif (n=132)	OKB pozitif (n=59)	p
Reiber Alan			<.001
R1	47 (35.6)	7 (11.9)	
R2	51 (38.6)	12 (20.3)	
R3	6 (4.5)	15 (25.4)	
R4	28 (21.2)	25 (42.4)	

Non-enflamatuar hasta grubunda OKB negatif hastalar arasında Reiber alanının oranları incelendiğinde en yüksek oran R1’de (%55.3), en düşük oran ise R3’teydi (%2.4). OKB pozitif hastalarda ise en yüksek oran R1’de (%40.5) en düşük oran ise R3’teydi (%10.8).

Tablo 4.17. Non-enflamatuar grubunda OKB durumuna göre Reiber alanların karşılaştırılması (N=664)

	OKB negatif (n=590)	OKB pozitif (n=74)	p
Reiber Alan^a			-
R1	326 (55.3)	30 (40.5)	
R2	137 (23.2)	10 (13.5)	
R3	14 (2.4)	8 (10.8)	
R4	113 (19.2)	26 (35.1)	

^aKi kare analizinin varsayımı karşılanmadığı için p değeri verilememiş, sadece sıklık ve yüzde değerleri verilmiştir.

Periferik nöropati grubunda OKB negatif hastalar arasında Reiber alanı oranları incelendiğinde en yüksek oran R1’de (%39.2), en düşük oran ise R3’teydi (%3.9). OKB pozitif hastalarda ise en yüksek oran R4’te (%46.4) en düşük oran ise R3’teydi (%10.7).

Tablo 4.18. Periferik nöropati grubunda OKB durumuna göre Reiber alanlarının karşılaştırılması (N=209)

	OKB negatif (n=181)	OKB pozitif (n=28)	p
Reiber Alan^a			-
R1	71 (39.2)	5 (17.9)	
R2	68 (37.6)	7 (25.0)	
R3	7 (3.9)	3 (10.7)	
R4	35 (19.3)	13 (46.4)	

^aKi kare analizinin varsayımı karşılanmadığı için p değeri verilememiş, sadece sıklık ve yüzde değerleri verilmiştir.

4.7. Hastaların BOS İndekslerine göre Reiber alanlarının karşılaştırılması

Tablo 4.19’da gösterildiği gibi “Patern 1, 2, 3” grubunda Reiber alanı oranları incelendiğinde en yüksek oran R1’de (%71.6), en düşük oran ise R3’teydi (%0). “Patern 4, 9, 10, 12, 13, 14” grubunda en yüksek oran R4’te (%76.4), en düşük oran ise R1’deydi (%2.3). “Patern 5” grubunda en yüksek oran R1’de (%58.3), en düşük

oran ise R3'teydi (%0). "Patern 6, 7, 8" grubunda en yüksek oran R2'de (%99.2), en düşük oran ise R3 ve R4'teydi (%0). "Patern 11" grubunda en yüksek oran R4'te (%100), en düşük oran ise R1, R2 ve R3'teydi (%0). "Patern 15, 16" grubunda en yüksek oran R2'de (%100), en düşük oran ise R1,R3 ve R4'teydi (%0).

Tablo 4.19. Hastaların BOS İndekslerine göre Reiber alanlarının karşılaştırılması (N=1852)

	Patern 1, 2, 3	Patern 4, 9, 10, 12, 13, 14	Patern 5	Patern 6, 7, 8	Patern 11	Patern 15,16	p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Reiber alan ^a							-
R1	615 (71.6)	18 (2.3)	28 (58.3)	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	
R2	158 (18.4)	63 (8.0)	1 (2.1)	119 (99.2)	0 (0)	7 (100)	
R3	0 (0)	104 (13.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
R4	86 (10.0)	600 (76.4)	19 (39.6)	0 (0)	33 (100.0)	0 (0)	

^aKi kare analizinin varsayımı karşılanmadığı için p değeri verilememiş, sadece sıklık ve yüzde değerleri verilmiştir.

MS grubunda BOS indeksleri arasında 13, 14, 6, 8, 15 ve 16 olan hasta izlenmedi. "Patern 1, 2, 3" grubunda Reiber alanı oranları incelendiğinde en yüksek oran R1'de (%71.3), en düşük oran ise R3'teydi (%0). "Patern 4, 9, 10, 12,13,14" grubunda en yüksek oran R4'te (%87.6), en düşük oran ise R1'deydi (%0.5). "Patern 5" grubunda en yüksek oran R1'de (%66.7), en düşük oran ise R2 ve R3'teydi (%0). "Patern 6, 7, 8" grubunda en yüksek oran R2'de (%100), en düşük oran ise R1, R3 ve R4'teydi (%0). "Patern 11" grubunda en yüksek oran R3'te (%100), en düşük oran ise R1, R2 ve R4'teydi (%0).

Tablo 4.20. Multipl Skleroz grubunda hastaların BOS İndekslerine göre Reiber alanlarının karşılaştırılması (N=607)

	Patern 1, 2, 3	Patern 4, 9, 10, 12	Patern 5	Patern 7	Patern 11	Patern 15,16	p
Reiber Alan^a							-
R1	97 (71.3)	2 (0.5)	8 (66.7)	0 (0)	0 (0)	-	
R2	18 (13.2)	9 (2.1)	0 (0)	8 (100)	0 (0)	-	
R3	0 (0)	43 (9.9)	0 (0)	0 (0)	17 (100)	-	
R4	21 (15.4)	380 (87.6)	4 (33.3)	0 (0)	0 (0)	-	

^aKi kare analizinin varsayımı karşılanmadığı için p değeri verilememiş, sadece sıklık ve yüzde değerleri verilmiştir.

MS dışı DMH grubunda yer alan hastalarda “Patern 1, 2, 3” grubunda Reiber alanı oranları incelendiğinde en yüksek oran R1’de (%75.9), en düşük oran ise R3’teydi (%0). “Patern 4, 9, 10, 12, 13, 14” grubunda en yüksek oran R4’te (%76.5), en düşük oran ise R1’deydi (%2.5). “Patern 5” grubunda en yüksek oran R1’de (%77.8), en düşük oran ise R2 ve R3’teydi (%0). “Patern 6, 7, 8” grubunda en yüksek oran R2’de (%100), en düşük oran ise R1, R3 ve R4’teydi (%0). “Patern 11” grubunda en yüksek oran R3’te (%100), en düşük oran ise R1, R2 ve R3’teydi (%0).

MS dışı DMH grubunda patern 8, 13, 14, 15 ve 16’da yer alan hasta yoktu.

Tablo 4.21. Multipl skleroz dışı demiyelinizan hastalık (MS dışı DMH) grubundaki hastaların BOS İndekslerine göre Reiber alanlarının karşılaştırılması (N=181)

	Patern 1, 2, 3	Patern 4, 9, 10, 12	Patern 5	Patern 6, 7	Patern 11	Patern 15,16	p
Reiber Alan^a							-
R1	60 (75.9)	2 (2.5)	7 (77.8)	0 (0)	0 (0)	-	
R2	10 (12.7)	9 (11.1)	0 (0)	9 (100)	0 (0)	-	
R3	0 (0)	8 (9.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	
R4	9 (11.4)	62 (76.5)	2 (22.2)	0 (0)	3 (100)	-	

^aKi kare analizinin varsayımı karşılanmadığı için p değeri verilememiş, sadece sıklık ve yüzde değerleri verilmiştir.

Enflamatuar hastalık grubunda yer alan hastalarda “Patern 1, 2, 3” grubunda Reiber alanı oranları incelendiğinde en yüksek oran R1’de (%56.5), en düşük oran ise R3’teydi (%0). “Patern 4, 9, 10, 12, 13, 14” grubunda en yüksek oran R4’te (%50.0), en düşük oran ise R1’deydi (%5.1). “Patern 5” grubunda en yüksek oran R3’te (%60.0), en düşük oran ise R2 ve R3’teydi (%0). “Patern 6, 7, 8” grubunda en yüksek oran R2’de (%100), en düşük oran ise R1, R3 ve R4’teydi (%0). “Patern 11” grubunda en yüksek oran R4’te (%100), en düşük oran ise R1, R2 ve R3’teydi (%0). “Patern 15, 16” grubunda en yüksek oran R2’de (%100), en düşük oran ise R1, R3 ve R4’teydi (%0).

Enflamatuar hasta grubunda Bos indekslerinden 13, 14 ve 16’ya ait hasta yer almadı.

Tablo 4.22. Enflamatuar hasta grubunda hastaların BOS İndekslerine göre Reiber alanlarının karşılaştırılması (N=191)

	Patern 1, 2, 3	Patern 4, 9, 10, 12	Patern 5	Patern 6, 7, 8	Patern 11	Patern 15	p
Reiber Alan^a							-
R1	48 (57.8)	4 (5.1)	2 (40.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
R2	30 (36.1)	14 (17.9)	0 (0)	18 (100)	0 (0)	1 (100)	
R3	0 (0)	21 (26.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
R4	(6.0)	39 (50.0)	3 (60.0)	0 (0)	6 (100)	0 (0)	

^aKi kare analizinin varsayımı karşılanmadığı için p değeri verilememiş, sadece sıklık ve yüzde değerleri verilmiştir.

Nonenflamatuar hastalık grubunda yer alan hastalarda “Patern 1, 2, 3” grubunda Reiber alanı oranları incelendiğinde en yüksek oran R1’de (%75.7), en düşük oran ise R3’teydi (%0). “Patern 4, 9, 10, 12, 13, 14” grubunda en yüksek oran R4’te (%67.4), en düşük oran ise R1’deydi (%5.1). “Patern 5” grubunda en yüksek oran R1’de (%58.8), en düşük oran ise R3’teydi (%0). “Patern 6, 7, 8” grubunda en yüksek oran R2’de (%100), en düşük oran ise R1, R3 ve R4’teydi (%0). “Patern 11” grubunda en yüksek oran R4’te (%100), en düşük oran ise R1, R2 ve R3’teydi (%0). “Patern 15, 16” grubunda en yüksek oran R22de (%100), en düşük oran ise R1, R3 ve R4’teydi (%0).

Nonenflamatuar hasta grubunda Patern 6, 8, 13, 14 ve 16’da hasta yer almadı.

Tablo 4.23. Non-enflamatuar grubunda hastaların BOS indekslerine göre Reiber alanlarının karşılaştırılması (N=664)

	Patern 1, 2, 3	Patern 4, 9, 10, 12	Patern 5	Patern 7	Patern 11	Patern 15	p
Reiber Alan^a							-
R1	339 (75.8)	7 (5.1)	10 (58.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
R2	73 (16.3)	16 (11.6)	1 (5.9)	54 (100)	0 (0)	3 (100)	
R3	0 (0)	22 (15.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
R4	35 (7.8)	93 (67.4)	6 (35.3)	0 (0)	5 (100)	0 (0)	

^aKi kare analizinin varsayımı karşılanmadığı için p değeri verilememiş, sadece sıklık ve yüzde değerleri verilmiştir.

Periferik nöropati grubunda yer alan hastalarda “Patern 1, 2, 3” grubunda Reiber alanının oranları incelendiğinde en yüksek oran R1’de (%60.2), en düşük oran ise R3’teydi (%0). “Patern 4, 9, 10, 12, 13, 14” grubunda en yüksek oran R4’te (%48.1),

en düşük oran ise R1'deydi (%5.6). "Patern 5" grubunda en yüksek oran R4'te (%80.0), en düşük oran ise R2 ve R3'teydi (%0). "Patern 6, 7, 8" grubunda en yüksek oran R2'de (%96.8), en düşük oran ise R3 ve R4'teydi (%0). "Patern 11" grubunda en yüksek oran R4'te (%100), en düşük oran ise R1, R2 ve R3'teydi (%0). "Patern 15, 16" grubunda en yüksek oran R2'de (%100), en düşük oran ise R1, R3 ve R4'teydi (%0).

Periferik nöropati hasta grubunda Patern 8, 13, 14 ve 16'da hasta yer almadığı görüldü.

Tablo 4.24. Periferik nöropati grubundaki hastaların BOS indekslerine göre Reiber alanlarının karşılaştırılması (N=209)

	Patern 1, 2, 3	Patern 4, 9, 10, 12	Patern 5	Patern 6, 7	Patern 11	Patern 15	p
Reiber Alan^a							-
R1	71 (62.3)	3 (5.6)	1 (20.0)	1 (3.2)	0 (0)	0 (0)	
R2	27 (23.7)	15 (27.8)	0 (0)	30 (96.8)	0 (0)	3 (100)	
R3	0 (0)	10 (18.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
R4	16 (14.0)	26 (48.1)	4 (80.0)	0 (0)	2 (100)	0 (0)	

^aKi kare analizinin varsayımı karşılanmadığı için p değeri verilememiş, sadece sıklık ve yüzde değerleri verilmiştir.

5. TARTIŞMA

MS, SSS'nin kronik demiyelinizan bir hastalığıdır. Genç yetişkinlerde yaygın bir dizabilite nedenidir ve dünya genelinde 2 milyondan fazla insanı etkilediği bilinmektedir (60). MS ve diğer nörolojik hastalıklarda tanı konulmasına katkı sağlamak için ek laboratuvar tetkiklerinin kullanılmasının değerlendirilmesi maksadıyla çalışmamızı gerçekleştirdik.

Çalışmamızda toplam 2273 hasta sonucu değerlendirildi. Birden fazla sayıda LP yapılan hastaların OKB, Reibergram ve BOS analizleri için ilk sonuçları değerlendirmeye alındı. 2273 sonucun detaylı analizinde 2152 hastada bir, 97 hastada iki, 20 hastada üç, 4 hastada ise dört LP olduğu görüldü ve hepsi için OKB analizleri yapıldı. Bu hastalarda birden fazla LP yapılma nedeni kesin tanıya ulaşmaktı.

Çalışmamızda tanı grupları ile OKB sınıfları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ($p < 0,001$). En yüksek OKB negatiflik oranı non-enflamatuar grupta (%88,9) ve tanısı bilinmeyen hasta gruplarında görüldü (%88,9). En yüksek OKB pozitiflik oranı ise MS grubunda (% 82,7) izlendi. MS hastalarının ağırlıklı olarak OKB pozitif olduğu, MS dışı DMH, enflamatuar, non-enflamatuar ve PNP olanların ise ağırlıklı olarak OKB negatif olduğu belirlendi. Zhang ve ark. yaptığı bir çalışmada da, çalışmamıza benzer şekilde MS hastalarına göre SSS enflamatuar hastalıklarında ve SSS non-enflamatuar hastalıklarında daha düşük oranda OKB pozitifliği görülmüştür ve en düşük oranda OKB pozitifliği de SSS non-enflamatuar hastalık grubunda görülmüştür (61). BOS'da OKB pozitifliği batı ülkelerinde %80-%95 civarında olup, Asya ülkelerinde bu oran %21-%77 arasında değişmektedir (45). Bu farklılıkta etnik kökenin ve coğrafi konumun etkili olduğu düşünülmektedir (62). Ülkemizden yapılan çalışmalarda OKB pozitiflik oranı %82,4 (54) ve %85,7 (63) olarak bildirilmiş olup bizim sonuçlarımız da bu çalışmalar ile benzer görülmüştür. Hastalar arasında en yüksek IgG indeks değeri MS hasta grubuna aitti (0,93). IgG indeks değeri en düşük olan grup ise nonenflamatuar hasta grubuydu (0,59). Qalb değerleri en düşük olarak MS hasta grubunda (3,77), en yüksek olarak enflamatuar hasta grubunda (6,30) saptandı. MS ve MS dışı DMH grubunun Qalb değeri, enflamatuar, nonenflamatuar ve PNP grubuna

göre anlamlı olarak düşüktü. Pınarve ark. daha önce yapmış olduğu çalışmanın sonuçlarında da, Qalb değeri en yüksek olan hasta grubu MS, IgG indeks değeri en düşük hasta grubu da nonenflamatuvar hasta grubu olarak tespit edilmiştir (54). Çalışmamızdaki Qalb ve IgG değerlerimiz bu çalışma ile benzerdir. KBB bozukluğuna işaret eden Qalb değeri bizim çalışmamızda olduğu gibi, daha önce yapılan bazı çalışmalarda da MS hastalarında daha düşük bulunmuştur (5).

MS hasta grubunda OKB pozitif hastaların 348'i (%69,3), OKB negatif hastaların da 66'sı (%62,9) kadındı. OKB pozitif MS hastalarının 154'ü (% 30,7), OKB negatif hastaların 39'u (%37,1) erkek idi. MS hasta grubunda OKB durumu ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p < 0.05$). MS hasta grubunda OKB durumuna göre yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. OKB negatif olanların yaş ortalamalarının [36 (19-67)] pozitif olanlara göre [34 (18-75)] anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p = 0,039$) (Tablo 4.3). İdman ve ark. yaptıkları çalışmada bizim çalışmamızın sonuçlarının tam tersi olarak, OKB pozitif hastalarda kadın/erkek oranı belirgin olarak yüksek saptanmış, yine aynı çalışmada OKB pozitif hastalar ile negatif hastalar arasında yaş ortalaması açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (63). Karrenbauer ve ark. MS hastalarında yaptığı bir çalışmada, bizim bulgularımıza benzer şekilde OKB negatif hastaların OKB pozitif hastalardan yaş olarak daha büyük oldukları tespit edilmiştir (64).

NMO hasta sayımız 23'tü. NMO hastalarında 18 hastada OKB negatifti. Kırk yedi ON hastasının 5'inde (%10.6) OKB pozitifliği. NMO hastalarında pozitiflik oranı % 21,7'ydi. Literatürde de NMO hastalarında OKB pozitiflik oranı %20-%30 arasında bildirilmektedir (65).

Optik nörit hastalarında OKB pozitifliği 17–51% arasında bildirilmekte olup (66) bizim sonucumuz ortalamadan biraz daha düşüktü (%9.6). 10 Nörobeçet hastasının 1 tanesinde (%10) OKB pozitifliği saptandı. Nörobeçet hastalarında OKB pozitifliğinin nadir görüldüğü daha önce birkaç çalışmada da bildirilmiştir. Nörobeçet hastalarında OKB pozitifliği %15 civarındadır (67). Akman-Demir ve ark. 200 Behçet

hastasının dahil ederek yaptıkları çalışmada OKB pozitifliği %16 olarak bulunmuştur (68).

Çalışmamızda 10 Sjögren hastasının 4'ünde %40 oranında OKB pozitifliği saptanmıştır. Sjögren hastalarında yapılan bir çalışmada SSS tutulumu olan 8 hastanın 2'sinde %25 oranında OKB pozitifliği saptanmıştır (69). Bizim Sjögren hasta sayımız 11'di ve 5'inde (%45,4) OKB pozitifliği görüldü.

Hastalarda Q albümin değerinin yaş ve cinsiyete göre dağılımına baktığımızda, kadınlarda Q albümin değeri MS, MS dışı DMH, enflamatuar, nonenflamatuar ve PNP gruplarında erkeklere göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0.01$). Castellazzi ve ark. enflamatuar, nonenflamatuar ve tanısı net olmayan nörolojik hastalığa sahip hastalar ve MS hastalarını dahil ederek yaptıkları bir çalışmada çalışmamıza benzer şekilde yaş ile Qalb değerinin pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (70).

MS, MS dışı DMH, nonenflamatuar ve PNP gruplarında OKB pozitiflik durumunda hastaların yüksek oranda R4 alanında, OKB negatif olması halinde de R1 alanında yer aldıkları görüldü. Enflamatuar hasta grubunda ise OKB negatif hastaların yüksek oranda R2 alanında olduğu, OKB pozitiflik halinde R4 alanında yer aldığı, nonenflamatuar grupta ise negatiflik ve pozitiflik durumunda R1 alanında yer aldıkları belirlendi. Pınar ve ark. yaptıkları çalışmada da nonenflamatuar ve PNP hasta gruplarında OKB pozitiflik halinde hastaların yüksek oranda R2 alanında olduğu zilenmiştir (54).

Hastalarımızı ayrıca Ziadie ve ark. geliştirdikleri BOS indekslerine göre (56) değerlendirdiğimizde MS, MS dışı DMH, enflamatuar, nonenflamatuar ve PNP gruplarında, Patern 4, 9, 10, 12, 13, 14 alanında yer alan hastaların ağırlıklı olarak R4 alanında, Patern 1, 2, 3 alanında yer alan hastaların ise ağırlıklı olarak R1 alanında yer aldığı gözlemlendi. BOS indeksleri ile karşılaştırdığımızda hastalarımız, intratekal sentezin var olup olmadığına göre değerlendirildiğinde yüksek oranda Reiber alanı ile paralellik göstermiştir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bildiğimiz kadarı ile çalışmamız literatürde BOS indeksleri ile Reiber alanlarını karşılaştıran ilk çalışmadır. Bu çalışma ile MS ve diğer nörolojik hastalıklarda OKB pozitifliği ve Reibergram değerlendirmeleri ve BOS indeksleri birlikte karşılaştırılmıştır. Nörolojik hastalıklarda ve MS hastalığında oligoklonal bant verileri tanısız anlamda karışıklığa neden olabilmektedir. MS tanısında ve diğer nörolojik hastalıklarda klinik bulgulara ek olarak yardımcı tanı yöntemlerinden olan laboratuvar verilerini kullanmak, tanı koymakta kolaylık sağlayabilir. Hastaların BOS sonuçlarında, OKB durumları ile birlikte BOS indeksleri ve Reibergram değerlendirmelerinin yer alması, günlük pratikte klinisyenlere yol gösterici olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Deisenhammer F, Bartos A, Egg R, Gilhus NE, Giovannoni G, Rauer S, et al. EFNS Task Force, Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13: 913–922.
2. Domingues RB, Peres, GB, Moura-Leite FB, Soares CS. Quantitative and qualitative evaluation of IgG synthesis in 8,947 cerebrospinal fluid samples. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial.* 2020;56:e1462020.
3. Mayringer I, Timeltaler B, Deisenhammer F. Correlation between the IgG index, oligoclonal bands in CSF, and the diagnosis of demyelinating diseases. *Eur J Neurol.* 2005; 12:527–30.
4. Karamehic J, Delic–Sarac M, Subasic D, Jukic T, Coric J, Panjeta M, Drace Z, Zecevic L, Mutevelic S, Dzananovic N, Grcic N, Kesmer A. Reibergram and Oligoclonal Bands in Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Med Arh.* 2012;66(4):222–5.
5. Akaishi T, Narikawa K, Suzuki Y, Mitsuzawa S, Tsukita K, Kuroda H. et al. Importance of the quotient of albumin, quotient of immunoglobulin G and Reibergram in inflammatory neurological disorders with disease-specific patterns of blood-brain barrier permeability. *Neurol Clin Neurosci.* 2015;3:94–100.
6. Asgari M, de Zelicourt DA, Kurtcuoglu V. Barrier dysfunction or drainage reduction: differentiating causes of CSF protein increase. *Fluids Barriers CNS.* 2017;14:14.
7. Telano LN, Baker S. Physiology, cerebral spinal fluid. In: *StatPearls.* Treasure Island: StatPearls Publishing; 2020.
8. Greenwood, D.J. Begley, M.B. Segal editors, *New Concepts of a Blood–Brain Barrier*, Plenum Press, New York; 1995; 209-217.
9. Bernardo-Castro S, Sousa JA, Brás A, Cecília C, Rodrigues B, Almendra L, et al. Pathophysiology of blood-brain barrier permeability throughout the different stages of ischemic stroke and its implication on hemorrhagic transformation and recovery. *Front Neurol.* 2020;11:594672
10. Gawdi R, and Emmady, P.D. 2021. Physiology, Blood Brain Barrier, in *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
11. Daneman R, Prat A. The blood-brain barrier. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015;7:a020412–a020412.
12. Quintana FJ. Astrocytes to the Rescue! Glia Limitans Astrocytic Endfeet Control CNS Inflammation. *J Clin Invest.* 2017;127(8):2897–9.

13. Khwaja FW, Van Meir EG. Proteomic discovery of biomarkers in the cerebrospinal fluid of brain tumor patients. Van Meir EG, editor. *CNS cancer: Models, markers, prognostic factors, targets and therapeutic approaches*. 1st ed. New York: Humana Press (Springer. 2009; 577–614.
14. Rosenberg, GA. Neurological diseases in relation to the blood-brain barrier. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2012; 32: 1139–1151
15. Profaci CP, Munji RN, Pulido RS, Daneman R. The blood-brain barrier in health and disease: important unanswered questions. *J Exp Med.* 2020;217:e20190062.
16. Weber RZ, Grönnert L, Mulders, G, Maurer MA, Tackenberg C, Schwab ME, et al. Characterization of the Blood Brain Barrier Disruption in the Photothrombotic Stroke Model. *Front. Physiol.* 2020; 11: 586226
17. Prakash R, Carmichael ST. Blood-brain barrier breakdown and neovascularization processes after stroke and traumatic brain injury. *Curr Opin Neurol.* 2015; 28:556–64.
18. Laterra J, Keep R, Betz LA, Goldstein G. Blood–cerebrospinal fluid barrier. Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, et al., editors. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*. 6th ed. Lippincott-Raven, Philadelphia; 1999.
19. Cipolla MJ. The cerebral circulation. *Colloquium Series on Integrated Systems Physiology: from Molecule to Function* (2nd ed.). London: Morgan & Claypool, 2016, p. 1–67.
20. Lun, M.P., Monuki, E.S., and Lehtinen, M.K. (2015). Development and functions of the choroid plexus-cerebrospinal fluid system. *Nat. Rev. Neurosci.* 16, 445–457. 21. Wildemann B, Oschmann P, Reiber HO (2010) *Laboratory diagnosis in neurology*, 1st edn. Thieme, Stuttgart Wildemann B, Oschmann P, Reiber H. *Laboratory diagnosis in neurology*. Stuttgart, New York: Thieme; 2011.
22. Wildemann B., Reiber H., Oschmann P. *Laboratory diagnosis in neurology*. Thieme, 2009.
23. Reiber H. CSF flow — Its influence on CSF concentration of brain-derived and blood-derived proteins. In: Teelken A, Korf J, editors, *Neurochemistry*, New York: Plenum, 1997, pp. 51–72.
24. Jeejeebhoy KN. Nutritional assessment. *Gastroenterol Clin North Am.* Jun 1998; 27(2): 347–369.
25. Pupim, L.B. Assessment of Protein and Energy Nutritional Status. In *Nutritional Management of Renal Disease*; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2013; pp. 137–158.
26. Dormenval, V., et al., Associations between malnutrition, poor general health and oral dryness in hospitalized elderly patients. *Age and ageing*, 1998. 27(2): p. 123- 128.

27. Oettl K, Stadlbauer V, Petter F, Greilberger J, Putz-Bankuti C, Hallstrom S, et al. Oxidative damage of albumin in advanced liver disease. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1782:469–473.
28. Lang, J., et al., Association of serum albumin levels with kidney function decline and incident chronic kidney disease in elders. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2018. 33(6): 986-992.
29. Reiber, H. & Peter, J. B. Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. *J. Neurol. Sci.* 2001;184;101–122.
30. Thompson EJ, Keir G. Laboratory investigation of cerebrospinal fluid proteins. *Ann Clin Biochem*. 1990; 27(5): 425-35.
31. Reiber H. Cerebrospinal fluid - physiology, analysis and interpretation of protein patterns for diagnosis of neurological diseases. *Mult Scler*. 1998; 4(3): 99-107.
32. Reiber H. Knowledge-base for interpretation of cerebrospinal fluid data patterns. *Essentials in neurology and psychiatry*. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016; 74(6): 501-12.
33. Tourtellotte W. On cerebrospinal fluid immunoglobulin-G (IgG) quotients in multiple sclerosis and other diseases. A review and a new formula to estimate the amount of IgG synthesized per day by the central nervous system. *J Neurol Sci*. 1970; 10(3): 279-304.
34. Reiber H, Felgenhauer K. Protein transfer at the blood cerebrospinal fluid barrier and the quantitation of the humoral immune response within the central nervous system. *Clin Chim Acta*. 1987; 163(3): 319-28.
35. Andersson M, Alvarez-Cermeño J, Bernardi G, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;(7); 57: 897-902.
36. A.J. Dorta-Contreras Reibergrams, useful tools for neuroimmunological studies *Physiol. Mini-Rev*. 2019: (12); 26-39
37. Reiber H. The discrimination between different blood-CSF barrier dysfunctions and inflammatory reactions of the CNS by a recent evaluation graph for the protein profile of CSF. *J Neurol*. 1980; 224: 89-99.
38. Reiber H, Thompson EJ, Grimsley G, Bernardi G, Adam P, Monteiro de Almeida S, et al. Quality assurance for cerebrospinal fluid protein analysis: international consensus by an Internet-based group discussion. *Clin Chem Lab Med*. 2003;41:331–7.
39. Reiber H. Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF)—a concept common to normal blood–CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases. *J Neurol Sci* 1994 ;122:189–203.
40. Identification and management of subclinical disease activity in early multiple sclerosis: a review D Ontaneda, T Chitnis, K Rammohan, AZ Obeidat *Journal of Neurology*, 2023. Springer.

41. Solomon A.J., Naismith R.T., Cross A.H. Misdiagnosis of multiple sclerosis: Impact of the 2017 McDonald criteria on clinical practice. *Neurology*. 2019;92:26–33.
42. Deisenhammer F., Zetterberg H., Fitzner B., Zettl U.K. The Cerebrospinal Fluid in Multiple Sclerosis. *Front. Immunol.* 2019;10:726. doi: 10.3389/fimmu.2019.00726.
43. Callander M., Haghghi S., Landtblom A.M., Ahlgren C.E., Nilsson S.I., Rydberg L., et al. Multiple sclerosis immunopathic trait and HLA-DR(2)15 as independent risk factors in multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* 2007;13:441–445.
44. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: A consensus statement. *Arch Neurol* 2005; 62: 865–870.
45. Link H, Huang Y-M. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: An update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol.* 2006;180:17–28.
46. Carta S, Ferraro D, Ferrari S, Briani C, Mariotto, S. Oligoclonal bands: clinical utility and interpretation cues. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2022;59(6):391–404.
47. Jin H, Lu Q, Gao F, Hao H. Application of oligoclonal bands and other cerebrospinal fluid variables in multiple sclerosis and other neuroimmunological diseases: A narrative review. *Ann. Transl. Med.* 2023; 11: 282.
48. Stangel M, Fredrikson S, Meinl E, et al. The utility of cerebrospinal fluid analysis in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2013;9:267-76.
49. Pars K, Pul R, Schwenkenbecher P, et al. Cerebrospinal Fluid Findings in Neurological Diseases Associated with Sjögren's Syndrome. *Eur Neurol* 2017;77:91-102.
50. Ernerudh J, Olsson T, Lindström F, et al. Cerebrospinal fluid immunoglobulin abnormalities in systemic lupus erythematosus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:807-13.
51. Bourahoui A, De Seze J, Guttierrez R, et al. CSF isoelectrofocusing in a large cohort of MS and other neurological diseases. *Eur J Neurol* 2004;11:525-9.
52. Weerasuriya A, Mizisin AP. The blood-nerve barrier: structure and functional significance. *Methods Mol Biol* 2011;686:149-73.
53. Jo JC, Yoon DH, Kim S, et al. Clinical significance of the appearance of abnormal protein band in patients with multiple myeloma. *Ann Hematol* 2014;93:463-9.
54. Pinar A, A Tuncer Kurne, I Lay, Acar NP, Karahan S, Karabudak R, Akbiyik F. Cerebrospinal fluid oligoclonal banding patterns and intrathecal immunoglobulin synthesis: Data comparison from a wide patient group. *Neurol. Sci. Neurophysiol.* 2018; 35: 21–28.

55. Pannewitz-Makaj K, Wurster U, Jendretzky KF, Gingele S, Suhs KW, Stangel M, et al. Evidence of oligoclonal bands does not exclude non-inflammatory neurological diseases. *Diagnostics (Basel)*. 2020;11(1):37.
56. Ziadie M, Wians FH. A guide to the interpretation of CSF indices. *Lab. Med.* 2005; 36: 558–62.
57. Peter JB, Bowman RL, Boman Jr. RL, et al. Blood or plasma contamination of CSF: Effect on CNS IgG synthesis rate and IgG index [abstract]. *Amer J Clin Pathol.* 1987; 87:422.
58. Syndulko K, Tourtellotte WW, Conrad AJ, et al. Multiple Sclerosis Study Group, Alpha Interferon Study Group, Azathioprine Study Group. Trans- blood-brain-barrier albumin leakage and comparisons of intrathecal IgG synthesis calculations in multiple sclerosis patients. *J Neurimmunol.* 1993;46:185-192.
59. Souverign JHM, Smith WG, Peet R, et al. Intrathecal IgG synthesis: Its detection by isoelectric focusing and IgG index. *J Neurol Sci.* 1989;93:211-220.
60. Bölük C, Börü ÜT, Taşdemir M, Gezer T. Epidemiology of multiple sclerosis in Turkey; a ten-year trend in rural cities. *Turk J Neurol*, 2021;27(1),41-5.
61. Zhang X, Hao H, Jin T, Qiu W, Yang H, Xue Q et al. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in Chinese patients with multiple sclerosis: the prevalence and its association with clinical features. *Frontiers in Immunology.* 2023;14:1280020.
62. Peña-Sánchez M, Lestayo O´Farril Z, Valido Luna L, González-García S, Betancourt Loza M, Hernández-Díaz ZM, et al. CSF oligoclonal band frequency in a Cuban cohort of patients with Multiple Sclerosis. Comparison with Latin American countries and association with latitude. *Mult Scler Rel Dis.* 2020;45:102412.
63. İdiman E, Ozakbas S, Dogan Y, Kosehasanogullari G. The significance of oligoclonal bands in multiple sclerosis: Relevance of demographic and clinical features, and immunogenetic backgrounds. *Journal of Neuroimmunology.* 2009;212(1–2):121–4.
64. Karrenbauer VD, Bedri SK, Hillert J, Manouchehrinia A. Cerebrospinal fluid oligoclonal immunoglobulin gamma bands and long-term disability progression in multiple sclerosis: a retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2021;11:14987.
65. Costello F. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Continuum.* 2022; 28 (04): 1131-1170.
66. Smith CH. Optic neuritis. Miller NR, Newman NJ, Biouesse V, Kerrison JB(Eds.), Walsh & Hoyt's clinical neuroophthalmology (ed 6), Williams & Willkins, Baltimore, MD (2005), pp. 293-347.
67. Siva, A. Common Clinical and Imaging Conditions Misdiagnosed as Multiple Sclerosis: A Current Approach to the Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Neurol. Clin.* 2018; 36:69–117.

68. Akman-Demir G. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. *Brain*. 1999; 122(11):2171–2182.
69. Pars K, Pul R, Schwenkenbecher P, et al. Cerebrospinal fluid findings in neurological diseases associated with Sjögren's syndrome. *Eur Neurol*. 2017; 77(1–2): 91-102.
70. Castellazzi M, Morotti A, Tamborino C, Alessi, F, Pilotto S, Baldi E, et al. Increased age and male sex are independently associated with higher frequency of blood-cerebrospinal fluid barrier dysfunction using the albumin quotient. *Fluids Barriers CNS*. 2020; 17:14.



8. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onay Formu



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 - 1904

Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 25 EKİM 2022 SALI
Toplantı No : 2022/17
Proje No : GO 22/1078 (Değerlendirme Tarihi: 25.10.2022)
Karar No : 2022/17-22

ASLI GİBİDİR

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Meryem Aslı TUNCER'in sorumlu araştırmacı olduğu, Öğr. Gör. Dr. İrfan YAVAŞ, Uzm. Dr. Gülgün UNCU ile birlikte çalışacakları ve Doç. Dr. Burcu Gökçe ÇOKAL'ın yüksek lisans tezi olan, GO 22/1078 kayıt numaralı "Multipl Skleroz ve Diğer Nörolojik Hastalıklarda Beyin Omurilik Sıvısının Analizi" başlıklı proje önerisi araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 01 Mart 2013 - 30 Eylül 2022 tarihleri arasındaki arşiv kayıtlarının 26 Ekim 2022 - 26 Ekim 2025 tarihleri arasında geçerli olmak üzere incelenmesi etik açıdan uygun bulunmuştur. Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

- | | |
|--|---|
| 1. Prof. Dr. Nüket Paksoy ERİBAYDAR (Başkan) | 8. Prof. Dr. Hande Güney DENİZ (Üye) |
| İZİNLİ | |
| 2. Prof. Dr. G. Burça AYDIN (Üye) | 9. Doç. Dr. Betül Çelebi SALTİK (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Özgür UYANIK (Üye) | 10. Doç. Dr. Merve BATUK (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Ayşe Kin İŞLER (Üye) | 11. Doç. Dr. Gülten KOÇ (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Sibel PEHLİVAN (Üye) | 12. Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR (Üye) |
| 6. Prof. Dr. Burcu Balam DOĞU (Üye) | 13. Dr. Öğr. Üyesi Burcu Ersöz ALAN (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Tolga YILDIRIM (Üye) | 14. Av. Buket ÇINAR (Üye) |

Ek 2. Orjinallik Raporu

MULTİPL SKLEROZ VE DİĞER NÖROLOJİK HASTALIKLARDA BEYİN OMURİLİK SIVISININ ANALİZİ

Yazar BURCU GÖKÇE ÇOKAL

Gönderim Tarihi: 15-Ara-2023 10:02AM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 2259684940

Dosya adı: tez_15_2.docx (660.61K)

Kelime sayısı: 9257

Karakter sayısı: 54078

MULTİPL SKLEROZ VE DİĞER NÖROLOJİK HASTALIKLARDA BEYİN OMURİLİK SIVISININ ANALİZİ

ORJİNALLİK RAPORU

%8	%5	%2	%4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Hacettepe University Öğrenci Ödevi	%3
2	acikerisim.harran.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%1
3	Ziadie, Mandolin, and Frank H. Wians. "A Guide to the Interpretation of CSF Indices", Laboratory Medicine, 2005. Yayın	%1
4	openaccess.hacettepe.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
5	Submitted to Harran Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
6	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
7	Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
8	academic.oup.com İnternet Kaynağı	<%1

Ek 3. Dijital Makbuz

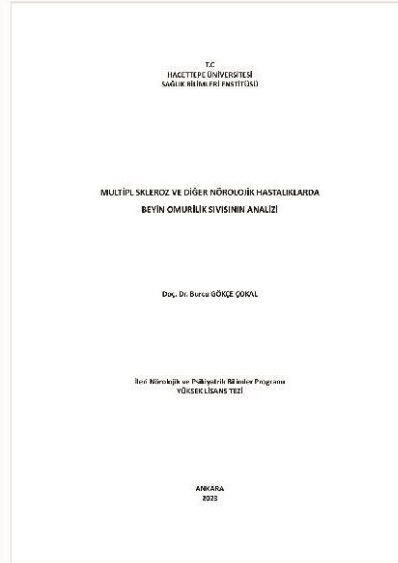


Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: BURCU GÖKÇE ÇOKAL
Ödev başlığı: MULTİPL SKLEROZ VE DİĞER NÖROLOJİK HASTALIKLARDA BE...
Gönderi Başlığı: MULTİPL SKLEROZ VE DİĞER NÖROLOJİK HASTALIKLARDA BE...
Dosya adı: tez_15_2.docx
Dosya boyutu: 660.61K
Sayfa sayısı: 40
Kelime sayısı: 9,257
Karakter sayısı: 54,078
Gönderim Tarihi: 15-Ara-2023 10:02ÖÖ (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 2259684940



9. ÖZGEÇMİŞ

Doç. Dr. Burcu GÖKÇE ÇOKAL



