

MS

ARAŐTIRMALARI
DERNEĐİ

E-BÜLTEN **EKİM** 2020

**ECTRIMS
ACTRIMS
2020'DEN**
izlenimler

MS

ARAŐTIRMALARI
DERNEĐİ

EKİM
2020

İçindekiler

Editörden	04-05
Doç. Dr. Bilge Piri Çınar	
MS Virtual 2020'de Progresif Multipl Sklerozda Öne Çıkan Konular	06-07
Dr. Alp Sarıteke	
Multipl Sklerozlu Hastalarda Mikrobiyota	08-09
Dr. Öğr. Üyesi Cihat Uzunköprü	
ACTRIMS-ECTRIMS 2020 Ardından; Multipl Skleroz ve Prodromal Belitiler	10-11
Dr. Öğr. Üyesi Nuray Bilge	
NMO spektrum hastalıkları ve MOG ilişkili hastalık	12-13
Dr. Öğr. Görevlisi Tuncay Gündüz	
Multipl Sklerozda Biyomarker	14-15
Dr. Öğr. Üyesi Sedat Şen	



Doç. Dr. Bilge Piri Çınar'ı yakından tanıyalım.

28 Nisan 1981 yılında Giresun'da doğdu ve ilk ve orta öğretimini Giresun'da tamamladı. Liseyi Ordu Fen Lise'sinde yatılı olarak okuyan Bilge Piri Çınar, Üniversite sınavında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandı ve 2006 yılında mezun oldu.

Pratisyen hekim olarak 5 ay zorunlu hizmet görevini Giresun Dereli Sağlık Ocağı'nda gerçekleştirdi. Tıpta uzmanlık sınavı ile kazanmış olduğu Dokuz Eylül Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda asistanlığını 2013 yılında tamamladı. 2 yıl zorunlu hizmetini Nöroloji uzmanı olarak Giresun Devlet Hastanesi'nde tamamlamış olan Bilge Piri Çınar, Daha sonra 2 yıl süre ile Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde çalışmıştır. 2017 yılından itibaren Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda çalışmakta olup, MS ile ilgili akademik çalışmalarına burada devam etmektedir.

Değerli meslektaşlarımız;

Bir süre daha yüz yüze yapılacak toplantılarla bir araya gelemeyecek olmamız gerçeği, birçok endişeyi içerse de, online MS toplantılarına hem yurt içi hem de yurt dışında hız kesmeden devam ediyoruz. Çünkü bilimsel gelişmeler, yeni çalışmalar, yeni kavramlar, tedavi yaklaşımları ile ilgili güncel verilerle buluşmanın ve tartışmanın ne derece önemli olduğunun farkındayız.

Bu yıl, Washington'da yapılması planlanan 8. ECTRIMS/ACTRIMS ortak toplantısı, pandemi nedeniyle online olarak gerçekleştirildi. Dünya'nın hemen her yerinden, çok sayıda konuşmacı ve katılımcının bulunduğu ECTRIMS/ACTRIMS'te, ana oturum ve paralel oturumlarda MS ve ilişkili otoimmün hastalıklar ayrıntılı şekilde konuşuldu, tartışıldı. Bu oturumlara online olarak katılan ve dinlediklerini bizlerle paylaşan meslektaşlarımıza çok teşekkür ediyoruz. İlk olarak, Erzurum Atatürk Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı'ndan Dr Nuray Bilge, toplantıda oldukça ayrıntılı şekilde konuşulan MS'te prodrom dönemine ilişkin konuları bizler için derledi. İzmir Katip

Çelebi Üniversitesi Nöroloji Kliniği'nden Dr Cihat Uzunköprü, MS ve mikrobiyota ile ilgili konuşmacıların aktardıklarını bizler için özetledi. Son yıllarda hem klinik hem de akademik çalışmaların odak noktası haline gelen, MS ve ilişkili hastalıklarda biyomarkerler konuları ile ilgili oturumlardan edindiği izlenimlerini, bizlere Ondokuz Mayıs Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı'ndan Dr Sedat Şen aktardı. MS'te uzun yıllardır hem hastalar ve hekimler için belki de en önemli olan, hem de medikal tedavilerin ana hedeflerinden biri olan progresyon konusu, bu yıl ECTRIMS/ACTRIMS ortak toplantısı'nda farklı açılarla tartışıldı. MS'te progresyon ile ilgili oturumları, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'nden Dr Alp Sarıteke özetledi. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'ndan Dr Tuncay Gündüz, ECTRIMS/ACTRIMS ortak toplantısı'nda, NMOS ve MOGAD ile ilgili klinik seyir, biyomarker ve tedavi alanında güncel gelişmelerin anlatıldığı oturumlardaki izlenimlerini bizlerle paylaştı. Tüm yazarlarımıza, bültenimize değerleri katkıları için çok teşekkür ederiz.

Gazi Mustafa Kemal Atatürk'ün bizlere ışık tuttuğu yolda ilerlerken, dünyadaki bilimsel gelişmeleri yakından takip etmenin, tüm hekimlerin üzerine düşen bir görev olduğu düşüncesindeyiz. Bu bültenle, 29 Ekim Cumhuriyet Bayramımızı, MS Virtual 2020'deki son gelişmeleri sizlerle paylaşarak kutluyoruz. Keyifli okumalar dileriz....

Doç. Dr. Bilge Piri Çınar

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi
Uygulama ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği

MS Virtual 2020'de Progresif Multipl Sklerozda Öne Çıkan Konular

Multipl Skleroz (MS) hastalarında, kalıcı dizabilitenin çok büyük oranda progresif multipl skleroz (PMS) formlarında olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, MS hastalarında progresyon her yönü ile merak konusu olmuştur. PMS açısından bakacak olursak, **MS Virtual 2020'de de öncelikle progresyonu iyi anlama ve tanıma, tedaviye yönelik klinik çalışmalar ve progresyon için biyobelirteçler üzerinde durulduğunu gördük.**

Bilindiği üzere, PMS 2014 yılında Lublin tarafından yapılan sınıflama ile dört fenotipe ayrılmıştır. Bu sınıflamanın temelini "aktivite" ve "progresyon" oluşturmaktadır. Klinik relapslar ve/veya manyetik rezonans görüntülemesindeki (MRG) lezyonlar ile daha çok aktivite belirlenirken, klinik değerlendirme ile yapılan ölçüm ile de progresyon değerlendirilmektedir. Bu değerlendirmeler sonucunda PMS fenotipleri dört gruba ayrılmıştır: 1.Aktif – progresif 2.Aktif – non-progresif 3.Non-aktif – progresif 4.Non-aktif – non-progresif (stabil hastalık).

• **MS Virtual 2020'de PMS patofizyolojisi ve biyobelirteçler yönünden yapılan değerlendirmelere özet olarak bakalım...**

MS patofizyolojisinde her zaman bahsedilen inflamasyon ve dejenerasyon kavramlarından birlikte bahsedildi. İnflamasyon, aksonal dejenerasyon, mikroglial aktivasyon, mitokondriyal hasarlanma, oksidatif ürünler ve glutamat toksisitesi mekanizmalarının, progresyon üzerine etkilerinden bahsedildi. **Özellikle PMS patofizyolojisindeki kompartmantalize inflamasyona ve azalmış kompensasyon ve tamir mekanizmalarına yer verildi. Yaşlanmanın progresyon üzerine olabilecek tüm etkileri üzerinde duruldu. Bahsedilen tüm bu mekanizmaların, belki de tedavide hedeflenmesi gereken basamaklar olabileceği vurgulandı.**

Progresif hastalığa özgü biyobelirteçlerin araştırılmasının, klinik bulguların, fenotiplerin ve prediktörlerin daha netlik kazanmasının, yapılmakta ve yapılacak olan faz 2 ve faz 3 çalışmalarından elde edilecek bilgilerin, PMS hastalarının tedavisinde hedeflenen mekanizmaları belirlemede çok önemli olduğundan bahsedildi.

Biyobelirteçler, genel olarak dört başlık altında değerlendirildi. Bunlar MRG, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve serolojik, "biyolojik yaşlanma" ve dijital belirteçler/biyosensörler olarak sınıflandırıldı.

MR Spektroskopi ve PSIR (phase-sensitive inversion recovery) MR gibi ileri görüntüleme teknikleri ile erken servikal kord nörodejenerasyonunun ve buradaki gri madde hacminin azalmasının öneminden bahsedildi. BOS ve serum nörofilaman hafif zincir, serum glial fibriler asid protein (s-GFAP), BOS seramid, BOS kitinaz-3 (CHI3L1) düzeylerinin biyobelirteç olarak progresyon açısından öneminden ve özellikle nörofilaman hafif zincir düzeylerinin aktif progresif hastaların değerlendirilmesinde daha da yararlı olabileceği üzerinde duruldu.



Biyolojik yaşlanmanın, remiyelinizasyon kapasitesinin azalması ve immünolojik cevabın değişmesi gibi mekanizmalarla nörodejenerasyona yatkınlık yaratabileceği üzerinde duruldu.

Yaşlanmanın bir sonucu olan telomer hasarının da dizabilite ve progresyon ile olan ilişkisinden söz edildi. Biyolojik yaşlanma ve progresyon arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılmasının progresyon mekanizmalarını daha iyi anlamamıza ve dolayısıyla progresyona yaklaşımın daha net olabileceği görüşü üzerinde duruldu.

Dijital biyobelirteçler/biyosensörlerin progresyonu değerlendirmedeki rolleri ve günümüzdeki uygulanabilirliğinden bahsedildi.

• **Şimdi de MS Virtual 2020'de PMS için tedavi anlamında yapılan konuşma ve değerlendirmelere kısaca bakalım...**

Özetle;

progresyonun tüm yönleri ile daha iyi anlaşılmasının büyük önemi bulunmaktadır. MS Virtual 2020'de de; çalışmalar sonucunda elde edilen veriler ışığında MS'de progresyonun patofizyolojisi, tedavisi, biyobelirteçler ve yaşlanma ile olan ilişkisi üzerinde durulmuştur. **Günümüzde bir monoklonal antikor olan okrelizumab ile PPMS için tedavi seçeneğinin olması, hem hastalar hem de hekimler açısından büyük önem arz etmektedir.** Önümüzdeki günlerde, PMS'in yapılmakta ve yapılacak olan çalışmalar ile daha da iyi anlaşılması umut edilmektedir.

Dr. Alp Sarıteke'yi yakından tanıyalım.

Alp Sarıteke 1983 yılında Eskişehir'de doğmuştur. Lise eğitimini Uşak Anadolu Lisesi'nde tamamlamıştır.

2008 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun olmuştur.

2015 yılında İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniğinde ihtisasını tamamlayarak nöroloji uzmanı unvanını almıştır.

Halen İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniğinde nöroloji uzmanı olarak görev yapmaktadır.



Multipl Sklerozlu Hastalarda Mikrobiyata

Son 15 yıllık sürede mikrobiyata ile ilgili çalışmalar mevcut olup halen bilinmeyen yönleri mevcuttur. Bağırsak dışarıdan alınan gıdalar ile direk temas eden bir organdır. Bağırsaklar, otonomik sinir sistemi ile 'Bağırsak İlişkili Lenfoid Doku' adı verilen immün sisteme sahiptir ve mikrobiom ile iç içedir. Ayrıca submukozal pleksus ile miyenterik pleksus birleşerek Enterik Sinir Sistemini (ENS) oluşturmaktadır. Spinal korddan daha fazla sayıda nöron içermesi, duysal-motor-internöronlar ve interstisyel pacemaker hücrelerini içermesi, enteroglia hücreleri tarafından desteklenmesi gibi ENS'nin ilginç yanları da araştırmaya değer yönlerini oluşturmaktadır. **Sorulan önemli sorulardan biri ise; MS'in santral sinir sistemi dışında oluşan bir hastalık olup olmadığıdır. 2017 yılında yapılan bir çalışmada; biri MS olan diğeri ise sağlıklı olan 2 kardeşten alınan dışkı örnekleri ile farelerde EAE modeli oluşturulabildiği, sağlıklı kişiden alınan örnek ile oluşmaması ise sağlıklı kişinin florasında bulunan ve IL-10 üretimine neden olan Sutterella bakterisinin varlığına bağlanmıştır.** MP4 adı verilen ve myelin basic protein ile proteolipid proteinden oluşan bu madde ile uyarılmış B hücre ve antikor bağımlı olan EAE modelinde ise miyenterik pleksusun harap olduğu elektron mikroskop görüntüleri ile ortaya konmuştur. Buna ek olarak; **EAE modeli oluşturulan farelerde, hem akut hem de kronik fazda gastrointestinal geçiş zamanının belirgin şekilde azaldığı ve kalori alımının etkilendiği izlenmiştir.** MP4 ile immünize edilen farelerde ENS ye karşı antikor geliştiği, bu antikor ile de miyenterik pleksus hasarı ortaya çıktığı görülmüştür. Aynı zamanda bu antikolar ile ChAT (kolin asetil transferaz) pozitif nöronların inhibe olduğu, bu nöronların bağırsakta exitatör özelliği olması nedeniyle GİS geçiş zamanının yavaşladığı bilinmektedir. Bu çalışmaların bazı eksik yönleri mevcuttur. MS ve mikrobiyata ile alakalı çalışmalar daha çok küçük hasta gruplarından oluşmaktadır. Bu hastalar uzun süre hastalık modifiye edici ajanlara maruz kalmış, heterojen gruplardan oluşmuş ve çoğunluğu da RRMS hastalarını içermektedir. **Diğer önemli bir konu ise bu çalışmaların büyük oranda dışkı örneklerinden yapılmış olmasıdır. Gayta örnekleri yanı sıra sadece 1 tane duodenal mukoza örneği içeren çalışma mevcuttur.**

MS'li bireylerin mikrobiyata yapısı normal popülasyondaki kişilerden genel anlamda farklılıklar içermemektedir. MS'li bireyler ve kontrol gruplarında yapılan flora çalışmalarının bazılarında farklılıklar bulunsa da, çalışmaların daha büyük kısmında her 2 grupta da benzer flora elemanları mevcut olup, benzer sonuçlar pediatrik yaş gruplarında da

izlenmiştir. **2016 tarihli bir çalışmada, mikrobiyatada fusobacterianın olmaması durumunda hastaların daha hızlı relaps geliştirdiği saptanmıştır.** Pediatrik yaş grubunda yapılan başka bir çalışmada ise; 20 adet bakterinin relapse gelişim riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İmmün sistem yolları üzerine yapılan başka bir çalışmada ise 309 yolaktan 9'unun relaps gelişiminde etkili olduğu, bunlardan da 4'ünün metan gazı üretiminde görevli oldukları saptanmıştır. Son olarak; mikrobiom ile relapse arasında kısıtlı veriye dayalı da olsa ilişki olduğu, ancak dizabilite gelişimi ile ilişkisinin gösterilemediği vurgulanmaktadır.

Pediatrik yaş grubuna bakıldığında ise; mikrobiomun hastalık gelişimi üzerine olan etkilerinin incelendiği çalışmalar mevcuttur. Dışkı üzerine yapılan metagenomik analiz ile bağırsak mikrobiotasının MS gelişiminde potensiyel rolü araştırılmıştır. Kanada'da yapılan 20 MS hastası ile 20 kontrol grubunun dahil edildiği bu çalışmada; gen gruplarının fonksiyonel çeşitliliği ile hastalığın olup olmamasına göre ya da ilaç maruziyetine göre metabolik yolların durumu irdelenmiştir. **Fonksiyonel çeşitlilik açısından bakıldığında, MS hastaları ile kontrol grubu arasında herhangi bir fark saptanmazken ilaca maruziyetin de herhangi bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Metabolik yollara bakıldığında ise incelenen 5 yolağın da MS hastalarında sağlıklı kontrollere göre azaldığı görülmüştür. Homolaktik Fermentasyon Yolağı ve Peptidoglikan Maturasyon Yolağı adı verilen bu yolların antiinflamatuvar etkileri ve immün sistemin stimüle edilmesi gibi etkileri olup pediatrik yaş grubunda da etkilendikleri görülmektedir.**

Dr. Öğr. Üyesi Cihat Uzunköprü'yu yakından tanıyalım.

Cihat Uzunköprü 07/03/1984 yılında Aydın'da dünyaya gelmiştir.

Kütahya Fen Lisesinde lise öğrenimini tamamladıktan sonra Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2008 yılında mezun olmuştur.

Nöroloji uzmanlığı eğitimini Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD'da yaptıktan sonra İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde mecburi hizmetini yapmıştır.

2017 yılında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Nöroloji AD'da Doktor Öğretim Üyesi olarak atanmış olup halen bu görevi yürütmektedir.

İlgi alanları demyelinizan hastalıklar, baş ağrısı ve inmedir.

**Sonuç olarak;
MS'li bireylerde mikrobiyatının rolü olduğu düşünülmekte olup, sadece gayta örneklerinden ziyade bağırsak doku örneklemeleri ile yapılan ve daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalar ile relaps, dizabilite ve prognoz üzerine olan etkilerinin araştırıldığı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.**

ACTRIMS-ECTRIMS 2020 Ardından; Multipl Skleroz ve Prodromal Belitiler

Bu yıl **MS Virtual 2020** olarak da bilinen, 8. ACTRIMS-ECTRIMS 2020 kongresi 11-13 Ekim tarihlerinde online olarak gerçekleştirildi. ACTRIMS-ECTRIMS 2020'de MS' deki güncel gelişmeleri daha yakından takip etme fırsatı bulduk. ACTRIMS – ECTRIMS 2020 açılış genel oturum konferansı Kanada Nöroepidemioloji Araştırma Başkanı Prof.Dr. Helen Tremlett (Medicine (Neurology), University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada) tarafından sunuldu ve **"The MS Prodrome"** konu başlıklı sunum oldukça dikkat çekiciydi (8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS 2020. Presented September 11, 2020. Session number PL01). Bu sunum ışığında, MS'de prodromal belirtileri aşağıdaki gibi özetleyebiliriz.

Prodrom, bir hastalığın klasik başlangıcından önce ortaya çıkan erken bir dizi belirti veya semptom olarak tanımlanabilir. Prodromal faz, Parkinson hastalığı gibi diğer nörolojik durumlarda nispeten iyi tanınırken, MS prodromu yakın zamana kadar çok az dikkate alınmıştır. **MS gibi kronik bir nörolojik hastalık için prodromal faz, 'MS semptom başlangıcından' aylar veya yıllar önce olabilir.** Genel oturum konuşmasında Tremlett, ilk demiyelinizan olaydan önceki yıllarda, hastaların birden çok sağlık sorunu yaşama, hastaneye yatış ve doktor ziyaretlerinde artış olma olasılığının daha yüksek olduğunu gösteren mevcut kanıtları özetledi.

2017 yılında Kanada'da yapılan bir çalışmada, 14.428 MS hastası ve 72.059 eşleşen kontrol verilerinin analizi sonucunda, kontrollerle karşılaştırıldığında **MS'li hastalarda ilk demiyelinizan olaydan önceki 5 yıl içinde hastaneye yatış oranında % 75, doktor hizmeti kullanım oranında% 88 ve reçete sayılarında% 49 artış olduğu saptanmış.** Bu prodromal belirtiler arasında; mental sorunlar (% 50'lik bir artış), fibromiyalji, yorgunluk, ağrı, baş ağrısı, migren, uyku bozuklukları, üroloji ve dermatoloji başvurularında artış ile artan irritabl bağırsak sendromu yer almaktadır. Burada özellikle dermatoloji reçetelerinde artış olması beklenmedik bulgu olarak değerlendirildi. Araştırmacılar, relapsing remitting (RRMS) hastalarında, primer progresif (PP) gruba göre, dermatoloji başvurularının artmasının, RRMS formunun PPMS'de görülmeyen enflamatuar bileşen ile ilişkili olarak değerlendirdi. MS semptomunun başlamasından önceki 5 yıl içinde, PP için RR başlangıcına kıyasla % 48 daha az dermatolog ziyareti vardı. **Bu bulgular, spesifik olmayan, ancak ilgi çekici bir gözlem olarak; deri hastalığının immün düzensizliğin açık bir sonucu olabilir mi? sorusunu akla getirmektedir.**

10.000 MS hastası ve 39.000 eşleşen kontrolün birinci basamak doktorlarının kayıtlarından elde edildiği büyük bir İngiltere popülasyon çalışmasında, MS veya klinik olarak izole sendromun (KİS) ilk tanısından 10 yıl önce, kontrollere kıyasla daha fazla mide-bağırsak ve idrar sorunları, ağrı, anksiyete ve depresyon, uykusuzluk ve yorgunlukta artış olduğu bildirildi. 900 MS hastası ve 19.000 eşleştirilmiş kontrolü içeren ve erkeklerde yapılan bir Norveç askeri araştırmasında; **MS semptomları gelişmeden önceki 2 yıl içinde ve PPMS geliştirenlerde semptomlardan 20 yıl öncesine kadar bilişsel performansının düştüğünü buldu. Bu veri, PPMS'in ilk belirgin semptomlar gelişmeden on yıllar önce başlayabileceğini gösteriyordu.**

Sonrasında MS tanısı alan kadın hastalarda, hastalıktan 5 yıl öncesinde, daha az hamilelik oranları ve kontrasepsiyon için reçetelerin arttığı bildirildi. Bu durum, MS prodromal dönemde açıklanamayan semptomları olan kadınlarda, gebeliği geciktirme veya önleme şeklinde yaşam tarzı değişikliklerinin meydana geldiğini göstermektedir.

Bu yıl yayınlanan bir çalışmada, ilk demiyelinizan olaydan bir yıl önce anemi, 5 yıl öncede ağrı semptomunun arttığı bildirildi. Bununla birlikte; MS / KİS tanısı alan erkek hastalarda anemi, daha yaygındı. Ağrı semptomundaki artış yaşla birlikte daha artıyordu. Bu bulgular, cinsiyet ve yaşın MS'te prodromu etkileyebileceğini göstermektedir. **Pediyatrik MS hasta çalışmasında; MS'li çocukların annelerinin, çocukların ilk demiyelinizan olayından önceki 5 yılda, sağlık hizmeti ve ruh sağlığı hizmetlerini daha fazla kullandığı gösterilmiştir.**

Ayrıca, nöronal hasarın kan biyobelirteci olan nörofilaman hafif zincirinin (NfL), MS tanısından birkaç yıl önce yükseldiğine dair kanıtlara da değinildi.

MS prodromal dönemi; semptomları yakalamak ve biyobelirteç keşfi için fırsattır. MS vakalarının, yüksek riskli asemptomatik aile üyelerinde vibrasyon duyusunun azalması, Radyolojik olarak izole sendrom (RIS) vakalarında santral ven işareti, MS gelişimi için prodromal dönemde görülen bulgular arasındadır. **RIS hastaların %42 sinde başağrısı ve %6 anksiyetenin olması gibi RIS; muhtemel prodromal semptomları yakalamak için iyi bir tanımdır.**

Tekrar buluşmak dileği ile sevgiyle kalın.

Dr. Öğr. Üyesi Nuray Bilge'yi yakından tanıyalım.

1979 yılında Erzurum'da doğdum.

İlkokul, ortaokul ve lise öğrenimini Erzurum'da tamamladıktan sonra 2003 yılında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldum.

Mezuniyet sonrası Erzurum Dr. Filiz Dolunay Sağlık Ocağında pratisyen hekim olarak çalıştım. 2015 yılında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında Nöroloji ihtisasımı tamamladım. 2015-2017 yılları arasında Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesinde mecburi hizmetini yaptım.

2017 yılında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında Dr. Öğr. Üyesi olarak göreve başladım ve halen burada çalışmaktayım.

2015 yılından itibaren Multipl Skleroz ve ilişkili hastalıklarla özel olarak ilgilenmeye başladım. 2017 yılından itibaren MS polikliniği yapmaktayım.

Bir erkek çocuk annesiyim.

Hiç şüphe yok ki MS hastalığı, ilk ataktan veya engelliliğin ilerlemesinin başlangıcından çok önce başlar. Elimizdeki veriler, MS prodromunun varlığını göstermektedir ancak bu prodromal belirtiler MS için çok spesifik değildir. Belki yakın gelecekte MS için ayrı bir prodromal belirti yada belirtiler tanımlanacaktır. MS prodromunun daha iyi anlaşılması, hastalığın önlenmesi, tanınması ve yönetimi açısından önemlidir Bu konuda çok daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

NMO spektrum hastalıkları ve MOG ilişkili hastalık

Bu yıl ECTRIMS-ACTRIMS ortak toplantısında; NMO spektrum hastalıkları (NMOSH) ve MOG ilişkili hastalık (MOG-AD) konularında ilginç sunumlar yapıldı ve yeni bilgiler paylaşıldı. Güney Kore'den Ho Jin Kim; NMOSH ataklarının hastalara getirdiği yükten bahsetti. Buna göre; **bu dönemlerde, ağrı ve rahatsızlık (%76), anksiyete/depresyon (%71), hareket kısıtlılığı (%66), günlük aktivitelerde bozulma (%62) ve özbakım eksikliği (%33) ortaya çıkıyor ve hayat kalitesi ciddi şekilde etkileniyor. Hastalık, Asyalılar, Afro-Amerikan ve Afro-Avrupalılarda daha genç yaşta ve daha sık beyin tutulumu ile ortaya çıkıyor.** Ayrıca bu grupta daha sık ataklar ve daha erken disabilite gelişimi görülüyor.

Bilindiği gibi son dönemlerde NMOSH'de kullanılmak üzere, üç ilacın faz 3 randomize kontrollü çalışmaları tamamlandı.

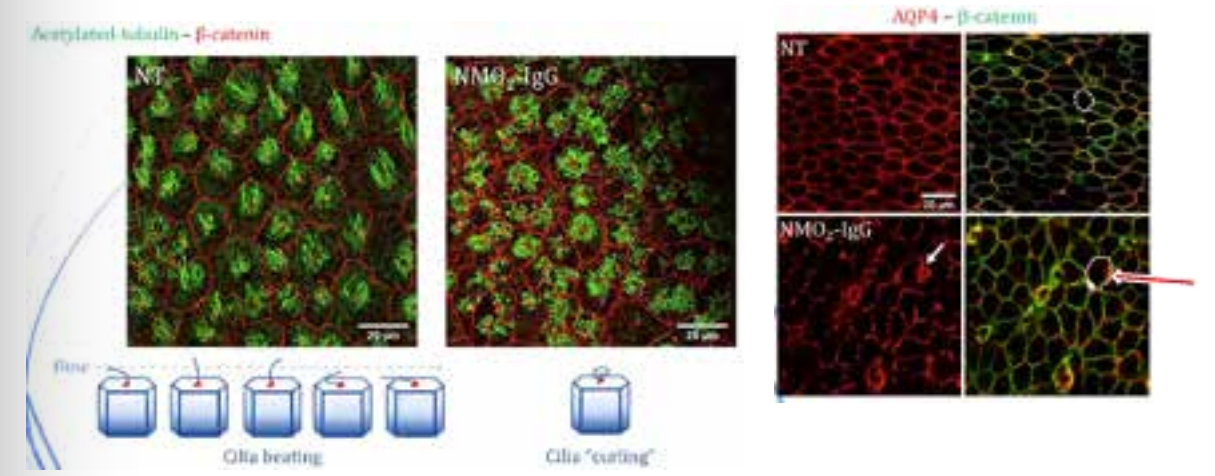
Ekulizumab (anti-C5), inebilizumab (anti-CD19) ve satralizumabın (anti-IL6) relapsları önlemede oldukça etkin olduğu görüldü. Bununla beraber Ho Jin Kim'e göre; akut ataklar için daha iyi tedavi stratejilerine (IVMP, plazmaferoz, IVIG dışında), relaps ve hastalık aktivitesini öngörebilecek biyobelirteçlere ve seronegatif NMOSH grubunun daha iyi tanımlanmasına ihtiyaç var.

Ekulizumab çalışmalarının (PREVENT ve OLE) etkinlik ve güvenilirlik verilerini Sean Pittock sundu. Buna göre ekulizumab antikor (+) hastalarda 3.7 yıl ataksızlık sağlıyor. Plasebo ile karşılaştırıldığında ciddi bir yan etki gözlenmemiş (En büyük endişe meningokok enfeksiyonu idi). Yine antikor (+) hastalarda satralizumab'ın etkinliğinin araştırıldığı SAKURA çalışmalarının sonuçlarına göre ise, satralizumab atağa kadar geçen süre analizinde, plaseboya göre %75 risk azalması sağladı (Plasebo kolunda 51 hastadan 25'i, Satralizumab kolunda 68 hastadan 12 si atak yaşadı).

Anti-aquaporin-4 antikorlarının saptanması, teknik şartlar söz konusu olduğunda zor olabilir. Artık ELISA gibi testlerin bu durumda oldukça yetersiz olduğu biliniyor. Brezilya'dan Douglas Sato anti-aqp-4 antikor testlerinin hassasiyet ve özgüllüğünün incelendiği verileri sundu. Buna göre, en iyi testin canlı hücre tabanlı olduğu görülüyor. Diğer yöntemler ise sırası ile; fikse edilmiş canlı hücre (ki şu anda en çok bu test kiti kullanılıyor), bir akım sitometri tekniği olan FACS, immunhistokimya ve ELISA.

NMOSH'nda hastalık aktivitesi ve tedavi yanıtı için biyobelirteç ihtiyacı halen devam ediyor. Japonya'dan Mitsuru Watanabe, bu amaçla serum NfL, GFAP ve S100B baktığı çalışmada, serum GFAP'ın gelecek relapsları öngördüğünü saptamış. NfL ve S100B ise aynı sonuçlar edilememiş. Sonuçta ise yazar, serum GFAP'ın NMOSH hastalık aktivitesi ve tedavi yanıtı monitorizasyonun takibinde kullanılabileceğini belirtiyor.

Son olarak Fransa'dan Maxime Bigotte, anti-aquaporin-4 IgG'nin olası yeni bir hücre hedefini bulduklarını açıkladı. Buna göre antikorun verildiği sıçanlarda ependimal hücrelerde şişme, aquaporin kanalında değişiklikler ve yüzey siliolarında yapısal ve fonksiyonel bozukluklar ortaya çıkıyor. Bu bulguların NMOSH hastalığının bildiğimiz patogenezi yeni açılımlar getireceği bildiriliyor.



Bilindiği gibi MOG antikor hastalığının patofizyolojisi, klinik spektrumu ve tedavisi sürekli gelişen bir konu. Bununla beraber son yıllarda hatırı sayılır veri birikmiş durumda. Bu bağlamda, Danimarka'dan Martin Weber, MOG-AD'da rituksimab etkinliğinin 121 hastada değerlendirildiği 13 ülkenin katıldığı uluslararası bir çalışmanın verilerini sundu. **Buna göre hastalık %70 ataklarla seyrediyor ve rituksimab atakları %37 azaltıyor ki bu NMOSH'ye oranla daha az. Bazı hastalarda etkili B hücre deplasyonu olmasına rağmen ataklar gelişmeye devam etmiş.**

İngiltere'den Jacqueline Palace, MOG-AD'ın anti-aqp-4 IgG (+) NMO'dan 2 kat daha fazla görüldüğünü ifade etti (prevalans milyonda 20). Bu hastalarda klinik fenotip daha geniş, ataklar daha iyi iyileşiyor, en sık optik nevit görülüyor, steroid yanıtı iyi ama rituksimab yanıtı iyi değil. Ayrıca standart immunsupresifler atakları azaltıyor ve IVIG işe yarıyor.

Anti-MOG antikor hastalık seyri sırasında negatifleşebiliyor. Barcelona'dan Alvaro Cobo Calvo'nun sunduğu çalışmada, MOG antikor ataksız giden hastaların %50 sinde 25 ayda, ataklarla gidenlerin %50 sinde 40 ayda negatifleşmiş. Ataksız çocuklarda antikor daha hızlı negatifleşiyor.

Şu anda MOG-AD için pek çok alanda yeni bilgiye ihtiyaç var. Ancak en önemlileri, klinik spektrum, MOG antikorlarının patojenik olup olmadığı, antikorların saptanması için testlerin standardizasyonu, en uygun uzun dönem tedavinin belirlenmesi olarak sıralanabilir.

**Dr. Öğr. Görevlisi
Tunçay Gündüz'ü
yakından tanıyalım.**

1978 yılında Karabük doğumludur.

1994 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde öğrenime başlamış, 2001 yılında mezun olmuştur.

2007 yılında İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında Nöroloji İhtisasına başlamış, uzmanlığını aldıktan sonra 2013 yılında Cizre Devlet Hastanesinde devlet hizmet yükümlülüğünü yapmış, 2015 yılında İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji AD, Multipl Skleroz ve demyelinizan hastalıklar biriminde çalışmaya başlamıştır.

Halen aynı klinikte görevini sürdürmektedir. Özellikle multipl skleroz ve nöro-Behçet alanında çeşitli yayınları, sözel ve poster bildirimleri mevcuttur.

Evlü ve bir çocuk babasıdır.

Multipl Sklerozda Biyomarker...

Multipl skleroz (MS), genç erişkinleri daha fazla etkileyen bir hastalıktır. Kronik bir hastalık olması nedeni ile uzun takip sürecinde, hastalığın seyri konusunda bilgiler verecek parametreler her zaman merak konusu olmuştur. MS profesyonelleri, tanı ve izlemde kendilerine yol gösterecek markerleri hep araştırmıştır. Bu amaçla kullanılan **en etkin markerlerden biri, beyin omurilik sıvısında (BOS) oligoklonal bant incelemesidir.** Son yıllarda, nöroflament hafif zincirin prognoz üzerine etkin bir parametre olabileceğine dair veriler elde edilmiştir. Buna ek olarak araştırılan birçok parametrede vardır. Ancak günümüz şartlarında kabul gören etkin bir marker yoktur.

MS virtual 2020'de, biyomarker oturumu oldukça verimli ve yeni bilgiler sunmayı hedefleyen bir yapıda, S. Gnanapavan ve P. Calabresi yönetiminde gerçekleşti. MS'te manyetik rezonans görüntüleme fenotipleri ve miRNA bulguları, nörodejenerasyon belirteçlerinden tau proteininin MS'te erken dönem fiziksel engellilik ile ilişkisi, radyolojik izole sendrom (RIS)'da enfeksiyon tetikleyici mekanizmanın, kan transkripsiyon profili üzerine etkisi ve serum glial fibriler asidik protein, S100B veya nöroflaman hafif zincirin nöromiyelitis optika spektrum hastalıklarında (NMOSH) nüks üzerine etkisi anlatıldı.

C.Hemond, "MRI Phenotypes and miRNA Signatures in MS" başlıklı konuşmasında; beyin atrofisinin, MS'te her dönemde görülebilen bir durum olduğundan bahsetti. Beyin hacminin, intrakranial hacim volümüne oranı ile bulunan beyin parankim fraksiyonu ile tanımlanan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) fenotipleri ile miRNA profillerinin, MS hastalarını sınıflandırmak ve immünolojik olarak karakterize etmek ile ilgili çalışmalarını paylaştı. 1088 hastanın analiz edildiği kesitsel çalışmada; T2 lezyon volümüne göre hastalar 4 gruba ayrılmış ve 5 yıllık takipte 153 hastanın MR verisi değerlendirilmiş. Çalışmada; hastaların %43'ünün düşük atrofi ve düşük lezyon yüküne sahip olan tip-1 gruptan olduğu, hastaların üçte birinin atrofi şiddeti ile lezyon yükü arasında ayrışma gösteren (tip2-Tip3) hastalar olduğu tespit edilmiş. 5 yıllık takiplerde tip 1 formun, daha çok tip 2 ve tip 3'e dönüştüğü, tip 2 formun ise tip 4'e en fazla dönüşüm gösterdiği tespit edilmiş. Tip 4, önemli ölçüde kötü engellilik skorları ile ilişkili bulunmuş. Genetik analizde, 4 fenotip arasında farklı şekilde ekspres edilen 16 miRNA elde edilmiş. Her bir fenotip farklı bir miRNA imzası göstermiş. Kan-beyin bariyeri patolojisini öngörme açısından miR-22-3p, miR-361-5p ve miR-345-5p'ların daha ön plana çıktığı sonucuna varılmış. Sonuçta, **MRG'de beyin atrofisi ve T2 lezyon volümü, birbirinden kısmi bağımsız şekilde özürülülük ile ilişkili parametreler olarak bulunmuş. MRG fenotipleri için farklı şekillerde ifade edilen serum miRNA'sının, kan beyin bariyeri patolojisini gösterebileceği, ancak bu konuda destekleyici ve geliştirici başka çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varılmış.**

E.Virgilio, konuşmasında BOS tau ve beta amiloid proteininin MS hastalığında engellilik üzerine etkisinden bahsetti. Hastaların özürülülük durumu, MS şiddet skoru ve yaşa bağlı MS şiddet skoru ile değerlendirilmiş. Tanı anında BOS tau düzeyleri yüksek olan hastaların MS şiddet skoru ve yaşa bağlı MS şiddet skoruna göre daha fazla özürülülük geliştiği ortaya konulmuş. Bunun yanı sıra, yüksek BOS tau düzeyi ve düşük ABeta düzeyi ile T2 lezyon yükü ve spinal kord tutulumu arasında ilişki bulunmuş, ancak bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüş. Sonuçta, **yaştan bağımsız olarak, BOS tau proteininin erken fiziksel engellilik ve kötü prognozu öngörebileceği, ancak bunun net olarak ortaya konabilmesi için uzun takip süresine sahip daha geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varılmış.**

M.Gurevich, konuşmasında, RIS hastalarında yüksek verimli RNA-Seq platformu kullanarak hastaların periferik kan mononükleer hücreleri analizini anlattı. Bu çalışma ile RIS'te MRG'de ilerleme durumunu ortaya koyabilmek hedeflenmiş. Çalışmaya 14 RIS hastası, 26 immünomodulator tedavi almayan klinik izole sendrom (KİS) hastası ve 16 sağlıklı kontrol alınmış. RNA-Seq teknolojisi kullanılarak periferik kan mononükleer hücre transkriptom analizi yapılmış. Diferansiye olarak elde edilen genler analiz edilmiş. Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında RIS hastalarında 455, KİS hastalarında da 125 diferansiye gen karakterize edilmiş. Transkripsiyon profili tüm deneklerde ortaya konulmuş ve karşılaştırma yapılmış. Transkripsiyon profilinde antiviral yanıt, antimikrobiyal yanıt, immün hücre trafiği, lökosit aktivasyonu, fagositlerin durumu, antijen sunucu hücreler ve mononükleer lökositlerin çekilmesi gibi değerlendirmeler yapılmış. Sonuçta, **RIS ve KİS hastalarında inflamatuvar yanıt ile ilişkili benzer kan transkripsiyon profili saptanmış. Bu durumun RIS'in, KİS'in erken bir aşaması olabileceği sonucunu düşündürmüştür.**

M.Watanabe, sunumunda serum glial fibriler asidik protein, S100B ve nöroflament hafif zincirin, NMOSH'de kullanımını anlattı. Serum nöroflament hafif zincir düzeyinin, MS'te nüks için gösterge olduğu, buna karşılık bu parametrelerin NMOSH'de prognostik biyobelirteç olup olamayacağı araştırılmış. Watanabe'nin konuşması, MS ve NMO hastaları üzerinde yapılan çalışmalarını içeriyordu. Çalışmaya 49 sağlıklı kontrol, 33 NMOSH hastası ve 49 MS hastası dahil edilmiş. 49 kontrol hastası serumu, 102 NMOSH hastası serumu ve 91 MS hastası serumu analiz edilmiş. NMOSH hastalarından alınan 42 ve MS hastalarından alınan 53 BOS örneği de analiz edilmiş. Hastaların remisyon döneminde olmalarına dikkat edilmiş. 10 yıllık takip süresi ile değerlendirilen parametreler için yüksek ve düşük olarak gruplar oluşturulmuş. Sonuçta, **yüksek glial fibriler asidik protein grubundaki hastaların, düşük olan gruba göre erken dönemde ve sık nüks yaşadığı saptanmış. S100B ve nöroflament hafif zincir seviyeleri relapslar ile ilişkili bulunmamış. Serum glial fibriler asidik protein NMOSH hastalarında prognostik bir belirteç olarak kullanılabilir sonucu elde edilmiş.**

Dr. Öğr. Üyesi Sedat Şen'i yakından tanıyalım.

1983 yılında Tokat'ta doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Tokat'ta tamamladım. 2000-2006 yıllarında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde eğitimime devam ettim.

Pratisyen Hekim olarak ilk görev yerim olan Tokat/Erbaa Doğanyurt Köyünde 2006-2008 yılları arasında çalıştım. 2008-2009 yıllarında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı. 2009-2014 yılları arasında da Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda Araştırma görevlisi olarak çalıştım.

Uzmanlık sonrası ilk mecburi hizmet yerim Yozgat Devlet Hastanesi, sonrasında da Samsun Vezirköprü Devlet Hastanesi nöroloji kliniğinde çalıştım. Ağustos 2018 tarihinde Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında Doktor Öğretim Görevlisi olarak atandım. Eylül 2019 tarihinden bu yana aynı merkezde Doktor Öğretim Üyesi olarak görev yapmaktayım.

Demiyelinizan santral sinir sistemi hastalıklarının bilineni kadar bilinmeyenleri de oldukça fazladır. Oligoklonal bant incelemesi, MS tanısında oldukça yol göstericidir. Aynı zamanda KİS'ten klinik kesin MS'e dönüşüm aşamasında da klinisyen için yol gösterici bir marker olarak kullanılmaktadır. Ancak uzun dönem hastalık prognozu hakkında klinisyene sunduğu bilgiler yetersizdir. Bir diğer biyobelirteç olan nöroflament hafif zincir düzeyi seçilmiş hasta gruplarında nüks ve hastalık progresyonu hakkında bilgiler verebilir. Ancak klinisyene sunduğu bilgiler ile tetkike ulaşım ve uygulama durumu karşılaştırıldığında mevcut ihtiyacı tam olarak karşılamamıştır. Demiyelinizan hastalıklar için tanı, takip ve tedavi yanıtı gibi klinik parametreleri değerlendirecek yeni ve güvenilir markerlere ihtiyaç devam etmektedir.

MS

ARAŐTIRMALARI
DERNEĐİ

EKİM
2020



[msrastirmalaridernegi](https://www.instagram.com/msrastirmalaridernegi)



[msrastirmalari](https://www.facebook.com/msrastirmalari)



[msrastirmalaridernegi](https://www.twitter.com/msrastirmalaridernegi)

www.msrastirmalaridernegi.com