

# MS ARAŞTIRMALARI DERNEĐI

E-BÜLTEN NİSAN 2021

Editörler

Doç. Dr. Bilge Piri Çinar  
Doç. Dr. Özlem TaŐkaplıođlu

## Çalıştayın Ardından



### Biyobelirteç - Biyomarker

Doç. Dr. Serkan Demir

### Biyobanka

Dr. Öğr. Görevlisi Tuncay Gündüz

### Görüntülemeye Yeni Biyobelirteç Adayları

Doç. Dr. A. Kasım Kılıç

### Optik Koherans Tomografi

Doç. Dr. Özlem Ethemoglu

### Multipl Sklerozda Yeni Biyobelirteç Adayları

Uzm. Dr. İpek Güngör Dođan

ÇalıŐtaydan Röportajlar



Dr. Öğr. Üyesi Sedat Ően



Dr. Sinem Özçelik



Prof. Dr. Erdem Tüzün



Doç. Dr. Serkan Demir

# MS

## ARAŞTIRMALARI DERNEĞİ

NİSAN  
2021

## İçindekiler

<b>Editörden</b>	04-05
Doç. Dr. Bilge Piri Çınar - Doç. Dr. Özlem Taşkapılıoğlu	
<b>Biyobelirteç - Biyomarker</b>	06-07
Doç. Dr. Serkan Demir	
<b>Biyobanka</b>	08-09
Dr. Öğr. Görevlisi Tuncay Gündüz	
<b>Görüntülemeye Yeni Biyobelirteç Adayları</b>	10-11
Doç. Dr. A. Kasım Kılıç	
<b>Optik Koherans Tomografi</b>	12-13
Doç. Dr. Özlem Ethemoğlu	
<b>Multipl Sklerozda Yeni Biyobelirteç Adayları</b>	14-15
Uzm. Dr. İpek Güngör Dođan	



### 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.

### Doç. Dr. Özlem Taşkapılıoğlu'nu yakından tanıyalım.

Hacettepe Tıp Fakültesi İngilizce Tıp Bölümü'nde 1998 yılında tıp doktoru olarak mezun oldum. Nöroloji uzmanlığı eğitimimi Kasım 1999-Nisan 2004 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda tamamladıktan sonra aynı klinikte nöroloji uzmanı olarak çalışmaya devam ettim. 2010 yılında üç ay süre ile Ulm Üniversitesi Nöroloji Kliniği'nin BOS Tanı Laboratuvarı'nda bilgi ve görgü arttırmak üzere bulundum.

2011-2014 yılları arasında yardımcı doçent, 2014-2017 yılları arasında doçent ünvanı ile çalıştığım Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'dan istifa ederek ayrıldım. Haziran 2017'den itibaren Bursa Acıbadem Hastanesi'nde nöroloji uzmanı olarak çalışmaktayım.

Özel ilgi alanlarım epilepsi, multipl skleroz ve diğer demiyelinizan hastalıklar, baş ağrısı ve nörolojik hastalığı olan kişilerin yaşam kalitelerinin artırılmasıdır.

### Sevgili MS Araştırmaları Derneği Takipçileri,

Multipl Skleroz Araştırmaları Derneği olarak, düzenli aralarla çıkardığımız, süreli yayın haline gelen bültenlerimize devam ediyoruz. Atamızın, "Türk Milletinin istikbalini bugünkü çocukların isabetli görüşü ve yorulmak istemeden olmaya çalışma azmi ile büyük ve parlak olacaktır." sözünde bahsettiği güvene layık olmak üzere çalışmaya ve üretmeye devam ediyoruz. Yeniliklerle dolu Nisan ayı bültenini, "yinelik" değil 'yenilik' kavramını anlamlı kılan tüm dünya çocuklarına armağan ettiği 23 Nisan'da sizlerle buluşturuyoruz.

27 Şubat 2021'de çevrimiçi olarak gerçekleştirilen 4. Multipl Skleroz Çalıştayın'da konuşma ve derinleşme fırsatı bulduğumuz **Biyobelirteçler** bu ayki bültenin temasını oluşturdu.

Klinik, serolojik, radyolojik, diğer görüntüleme yöntemleri gibi biyobelirteçleri pratik hayatta ve akademik çalışmalarımızda sıkça kullanıyoruz. Yeni biyobelirteçler tanımlanmaya, var olanlar da standardize edilmeye devam ediyor.

Bültenimizde çok değerli meslektaşlarımız, biyobelirteç kavramını, biyobankayı, radyolojik, moleküler-genetik biyobelirteçleri ve farklı bir görüntüleme yöntemi olarak "gözleri beynin aynası haline getiren" optik koherans tomografiyi özetlediler.

Değerli katkıları için çok teşekkür ederiz ve hepinize keyifli okumalar dileriz...

#### Doç. Dr. Bilge Piri Çınar

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi  
Nöroloji Anabilim Dalı

#### Doç. Dr. Özlem Taşkapılıoğlu

Bursa Acıbadem Hastanesi  
Nöroloji Kliniği

## Biyobelirteç - Biyomarker

Daha güzel adıyla biyolojik işaretler bazı biyolojik durum veya koşulların ölçülebilir göstergesidir. Birçok bilimsel alanda kullanılmaktadır. Genellikle kan, idrar ve yumuşak dokulardan elde edilirler.

Birçok süreç hakkında fikir verirler.

- Biyolojik süreçler
- Patojenik süreçler
- Terapötik girişime farmakolojik tepki

### Tarihçe

"Biyolojik belirteç" terimi 1950'lerde konuşulmaya başlanmıştır. "Biyobelirteç" teriminin yaygın kullanımı 1980'lerin başlarına kadar uzanmaktadır. İlk çalışmalar çevre kirliliği üzerine iken 1994 yılında Depledge, bir biyobelirteci vücut dokuları veya sıvılarında ölçülebilir biyokimyasal, hücresel, fizyolojik veya davranışsal değişiklik veya bir veya daha fazla kimyasalın maruziyetini / veya etkilerini ortaya çıkaran maddeler olarak tanımlamıştır. 1996'da Van Gestel ve Van Brummelen, bir biyobelirteci bir biyoindikatörden açık bir şekilde ayırt etmek için yeni bir tanımlama yapma ihtiyacı duymuş olup, tanım gereği bir biyobelirteç yalnızca ksenobiyotiklere bireysel maruziyetten kaynaklanan ölümcül olmayan biyokimyasal değişiklikleri tanımlamak için kullanılmalıdır diye belirtilmiştir.

1997'de Ulusal Sağlık Enstitüsü, biyobelirteç çalışmalarının etik boyutlarını düzenleyecek kılavuzlara ve mevzuat geliştirmeye ihtiyaç olduğunu öne sürmüştür. 1998'de Ulusal Sağlık Biyobelirteçleri Tanımları Çalışma Grubu bir biyobelirteci "normal biyolojik süreçlerin, patojenik süreçlerin veya terapötik bir müdahaleye farmakolojik yanıtların bir göstergesi olarak objektif olarak ölçülen ve değerlendirilen bir özellik" olarak tanımlamıştır. 2000 yılında ise De Lafontaine, biyobelirteç terimini "kirlenici maddelere maruz kalan organizmalardaki biyokimyasal ve / veya fizyolojik değişiklik (ler) olarak tanımlamıştır.

### Dijital Biyobelirteç

Çoğunlukla akıllı biosensörler tarafından toplanan yeni ortaya çıkan bir biyobelirteç alanıdır. (İvmeölçer verileri ve kalp hızı gibi hayati parametreleri ve aynı zamanda konuşmayı izlem vb). Yeni nesil dijital biyobelirteçler, örneğin cilt üzerinde ter analizi (internet destekli Sudoroloji) tarafından kaydedilen yeni, invazif olmayan, moleküler dijital biyobelirteçler giderek daha fazla mevcuttur. Dijital biyobelirteçler sorumlu hekim ile kolaylıkla paylaşılabilir ve yapay zeka kullanılarak yeni teşhis yaklaşımları geliştirilebilir.

### Tıp Alanında Biyobelirteç

Klinik uygulamalarına göre 3 ana şekilde kategorize edilirler.

1. Moleküler biyobelirteçler
2. Hücresel biyobelirteçler
3. Görüntüleme biyobelirteçleri

Her 3 biyobelirteç türü, tedavi kararlarının daraltılması veya yönlendirilmesinde klinik bir role sahiptir ve prediktif, prognostik veya tanıs olmanın bir parçasıdır.

### Prediktif Belirteçler

- Klinik sonuçları tahmin etmenin bir yöntemi olarak hizmet edebilir.
- Tahmine dayalı biyobelirteçler ideal tedavileri optimize etmeye yardımcı olmak için kullanılır.
- Genellikle belirli bir terapiden yararlanma olasılığını gösterir

### Prediktif biyobelirteçlerin yaygın örnekleri,

1. Meme kanserinde ER, PR ve HER2 / neu gibi genler,
2. Kronik miyeloid lösemide BCR-ABL füzyon proteini,
3. GIST tümörlerinde c-KIT mutasyonları
4. NSCLC'de EGFR1 mutasyonlarıdır.

Örneğin, patolojiye özgü moleküler biyobelirteçler, bireysel bir tedavi yanıtının değerlendirilmesi için kullanılır. Bu, hem geriye dönük çalışmalarda eğilimleri görmek hem de sonuçları tahmin etmek için biyobelirteçleri kullanmak için ikili bir yaklaşım sunar, metastatik kolorektal kanser tahmini biyobelirteçleri, hastanın hayatta kalma oranlarını değerlendirmenin ve iyileştirmenin bir yolu olarak hizmet edebilir. Duruma göre, hastaları kanser tedavi planlarından kaynaklanan gereksiz toksisiteden kurtarmanın bir yolu olarak hizmet edebilir.

### Diagnostik Belirteçler

- Kanıt odaklıdır
- Teşhisi daraltmada rol oynayabilir
- Spesifik tanı koydurucu

Biyobelirteç, organ işlevini veya sağlığın diğer yönlerini incelemek için bir araç olarak eklenen izlenebilir bir madde olabilir. Örneğin, rubidyum klorür, kalp kası perfüzyonunu değerlendirmek için radyoaktif bir izotop olarak kullanılır.

Tıpta yaygın olarak kullanılan biyobelirteçlere bir örnek prostata özgü antijendir (PSA). Bu belirteç, potansiyel olarak kanseri gösteren hızlı değişikliklerle prostat boyutunun bir göstergesi olarak ölçülebilir.



Bir immün hastalık tanısı konulabilir veya konulmasına yardımcı olabilir. NMO IgG, Oligoklonal Bantlar.

Tespiti belirli bir hastalık durumunu gösteren bir madde de olabilir, örneğin bir antikoron varlığı bir enfeksiyonu gösterebilir. VZV IgM, EBV IgM vb.

Bir kalp krizinden sonra, bir atağın tam olarak ne zaman meydana geldiğini ve ne kadar şiddetli olduğunu belirlemek için bir dizi farklı kardiyak biyobelirteç ölçülebilir.

Bir prognostik biyobelirteç, tedaviden bağımsız olarak hastaların genel sonucu hakkında bilgi sağlar. (IgG index, Serum - BOS nörofilamanlar vb.)

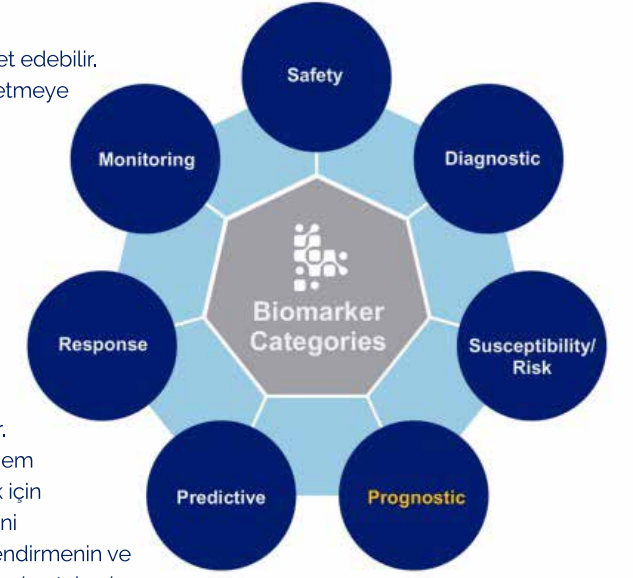
Şu an her hastanın beyin dokusunu biyopsi ile değerlendirme şansımız olmadığına göre mevcut tanıları bazı kriterler dahilinde koyuyoruz.

Aslında kriter varlığı tam tanı koydurucu belirteçlerin yokluğu sebebi ile geliştirilmiştir.

Halen bir hastanın hangi tedaviye ne oranda cevap vereceğine yani tedavi etkinliğine yönelik sadece tahminde bulunabiliyoruz.

Ya da başlangıç aşamında IgG index ve Nörofilamanların seviyesi ile hastalık aktivitesi hakkında fikir sahibi olabiliyoruz.

Bu sebeple biyobelirteçler kesinlikle tanı ve tedavi takibinde çok ama çok önemli ve de gereklidir.



## Doç. Dr. Serkan Demiri yakından tanıyalım.

1982 yılında İzmir'de doğdu. İlk ve orta öğretimini İzmir'de yine lise öğretimini İzmir Maltepe Askeri Lisesi'nde bitirerek 2000 senesinde GATA Tıp fakültesine başladı.

2006 senesinde mezun olduktan sonra Diyarbakır 2.Hava Kuvvet Komutanlığında zorunlu kıta tabipliği görevini tamamlayarak 2009 senesinde GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi'nde Nöroloji uzmanlık eğitimine başladı.

2013 senesinde uzman olarak aynı hastaneye atandı. Değişen adı Sultan Abdülhamid Han Eğitim Araştırma Hastanesi'nde 2019 senesinde doçent unvanı alarak akademik kariyerine ilk adımını attı.

2020 senesinde SBÜ Şehit Prof. Dr. İhan Varank Sancaktepe EA Hastanesine kurucu klinik şefi olarak atandı. Nöroimmunoloji, MS ve Serebrovasküler hastalıklar ilgi alanları olmakla birlikte özellikle bu alanlarda çalışmalarına devam etmektedir.

Evlü ve 2 kız çocuğu babasıdır.

## Biyobanka

Tarihte saklanan, çoğaltılan ve dünyaya dağıtılan ilk biyolojik örnek, 1951 yılında Henrietta Lacks'den alınan kanser hücreleridir. Hücre soyu biyobankası olarak isimlendirilen bu yöntem daha sonra, doku, kan, DNA, RNA, protein ve hücresel komponentlerin izole edilerek saklandığı yöntemler eklenmiştir. Omik bilimlerinin (genomik, transkriptomik, proteomik, metabolomik vb) gelişimi ise biyobankalara olan ihtiyacı artırmıştır. Son olarak, büyük datayı manipüle edebilen teknolojilerin (veritabanları, siber güvenlik sistemleri), biyolojik örnekleri otomatik işleyen aygıtların ve internetin gelişimi, biyobankaların yaygınlaşması ve erişimin artmasını sağlamıştır.

Biyobankalar, tedavi amaçlı (kordon kanı/kök hücre), adli amaçlı ya da araştırma amaçlı olarak kullanılabilir. Araştırma amaçlı biyobankalar ise **topluma özgü biyobankalar** (Herhangi bir kriter olmadan tüm toplumdan örnek toplayan biyobankalar - Birleşik Krallık, Danimarka, ve Estonya biyobankaları), **hastalık temelli biyobankalar** (özel hastalık gruplarından alınan örneklerin saklandığı bankalar- MS, ALS, Parkinson vb), veya **doku bankaları** (hastane ortamında özel bir çalışma için alınan örneklerin saklandığı bankalar) olarak sınıflandırılabilir. Ayrıca bir doku örneği üzerinde yapılmış olan çalışma sonucunda elde edilen veriler veritabanına kaydedilip, daha sonra başka bir araştırmacının kullanımına dijital olarak ta sunulabilir (**sanal biyobanka**).

Tıp ve biyoloji araştırmalarında biyobankaların sunduğu olanaklar gerçekten olağanüstüdür ancak beraberinde bazı sorunlar da ortaya çıkar. En önemlisi, biyolojik örneğin toplanması, bankaya kabulü, saklanması, uzun dönem depolanması, kalite kontrolü, nakledilmesi, ve nihayetinde yok edilmesi basamaklarından oluşan **"biyolojik örneğin yaşam döngüsünün"** farklı biyobankalar arasında

Başka önemli bir sorun ise etik problemlerdir. Biyobankaya alınan örneğin kime ait olduğu sorusu tartışmalıdır. Artık günümüzde çoğu biyobanka kendisini örneğin emanetçisi olarak tanımlamaktadır. Çünkü uluslararası insan hakları bildirgesine göre "hiçbir insan başka bir insana sahip olamaz". Ayrıca kişiye ait genetik ve diğer bilgilerin korunamaması ciddi sorunlara yol açabilir. Örnek alınırken donörden alınacak onam çok ayrıntılı olmalıdır. Bazı biyobankalar, "bundan sonra yapılacak bütün araştırmalar" ibaresi ile donörden onam almak yolunu tercih ederler (genişletilmiş bilgilendirilmiş onam).

değişkenlik gösterebilmesidir. Böyle bir heterojenite kaçınılmaz olarak bilimsel araştırmalardaki bulgular arasında da farklılık ve değişkenliklere yol açar. Bu nedenle biyobankalar arasında standardizasyonu sağlamak için pek çok girişim yapılmış ve kılavuzlar yayınlanmış olsa da (Amerikan ulusal kanser biyobankası - 2012, <http://biospecimens.cancer.gov/resources/SOPs>, ISO 20387 (ISO 20387:2018 "Biobanking—General requirements for biobanking") halen bu konuda gelişmeye ihtiyaç vardır.

## Dr. Öğr. Görevlisi Tuncay Gündüz'ü yakından tanıyalım.

1978 yılında Karabük doğumludur.

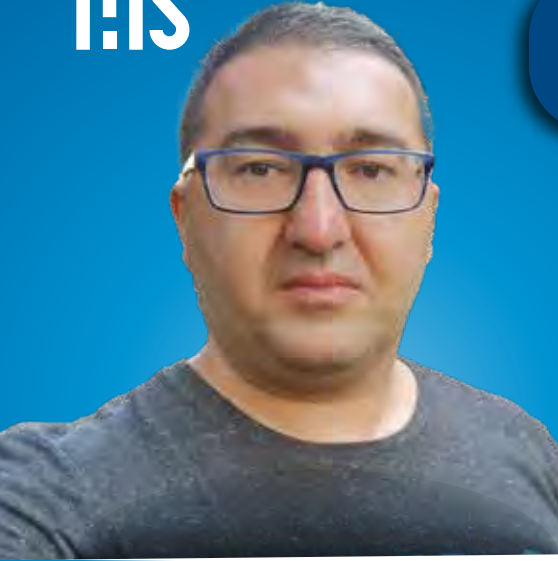
1994 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde öğrenime başlamış, 2001 yılında mezun olmuştur.

2007 yılında İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında Nöroloji ihtisasına 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 bildirileri mevcuttur.

Evlü ve bir çocuk babasıdır.

Sonuç olarak, tıp ve biyoloji araştırmalarında ve toplum sağlığında vazgeçilmez olan biyobankalar, gelişen örnek işleme ve bilişim teknolojileri ile sürekli evrilmektedir. Önemli faydaları yanında insan hakları açısından da ciddi sorunlara neden olabilmektedir. Şu dönemde, örnek işleme teknolojileri, biyobankaların faydaları ve biyoetik sorunlar alanlarında kanıt seviyesi yüksek araştırmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.



## Görüntüleme Yeni Biyobelirteç Adayları

Multipl Skleroz (MS) tanısında noninvaziv yöntemlerin önemi büyüktür. Görüntüleme yöntemlerinin özellikle de manyetik rezonans görüntüleme (MRG) nin tanı koymanın yanısıra, tedavi takibi ve yanıtını değerlendirme, oluşabilecek komplikasyonları saptama, inflamatuvar ve/veya dejeneratif süreçleri değerlendirebilme konularında objektif değerlendirmeler yapabilme fırsatı vermektedir. Bu aşamada biyobelirteç tanımının önemi ortaya çıkmaktadır. Radyolojik yeni biyobelirteçler açısından kullanılan MRG yöntemleri önem kazanmaktadır. Multipl sklerozun konvansiyonel ve klasik MRG bulguları yerleşim yeri (periventriküler, jukstakortikal/kortikal, spinal, infratentorial) ve lezyon şekli (ventriküle dik, ovoid, Gadolinium tutma (açık/kapalı halkasal, homojen, heterojen), kara delik görüntüsü, santral ven işareti, atrofi) şeklinde klinik ortamlarda değerlendirilmektedir. Bu bulgulara ilaveten yeni MRG (Na-MRG, SWI, SWAN-Venule, DIR, PSIR, SPIR, MP2RAGE, DTI, NODDI vb) kesitleri, ileri MRG görüntülemeleri (fonksiyonel MRG, Mr spektroskopisi, MTR vb), yüksek alan gücüne sahip görüntülemeler (4,5 T, 7T MRG), miyelin görüntüleme (MWF/MWI, PET, UTE, UTE-STAIR, UTE-MTR) gibi uygulamalarla hastalık aktivitesi, lezyon doğası (asemptomatik/inflamatuvar), daha hassas olarak plak tespiti, aktif kronik lezyon ayırımı, kortikal/intrakortikal lezyon/volüm görüntüleme, talamik ve derin gri cevher lezyon/atrofi kantitatif değerlendirme, miyelin görüntüleme (volümetrik analiz, demiyelinizasyon/ remiyelinizasyon), mikroglial aktivasyonu değerlendirme veya özüllülüğü öngörebilme gibi alanlarda tanısasal, prediktif, monitorizasyon, prognostik, güvenlik ve riski öngören radyolojik biyobelirteç özellikleri tanımlanabilir.

Örneğin asemptomatik beyaz cevher lezyonları ve MS plakları 3 boyutlu olarak şekillendirildiğinde, MS plaklarının yüzey morfolojileri daha heterojen kompleks ve asimetrik olduğu gösterilmiştir. Ayrıca metabolik inaktif plakların daha kompleks yüzeye sahip oldukları da bir fMRI çalışması ile teyit edilmiştir. Hastalık seyirinde ve tedavi kararında önemli rolü olan servikal plakları tespit için MP2RAGE kesitlerin MAGNIMS kriterleri, STIR kesit ve T2 ağırlıklı kesitlere göre daha yüksek sayıda lezyonu gösterdiği bildirilmiştir. Yapılan bir PET çalışmasında serebellar nöroinflamasyon değerlendirilmiş MS hastalarında tüm serebellar bölgelerde anormal aktivite gözlenmiştir ve kognitif ve nörolojik özür ile korelasyonu saptanmıştır.

Santral ven işareti ve demir halka görüntüsünün tanı ve inflamasyondaki rolü bilinmektedir. SWI kesit kullanılarak yapılan bir çalışmada hastaların MS dönüşüm riskinin santral ven sayısı ve demir halka görüntü sayısı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. İlaveten kortikal lezyonların özüllülükle korelasyonu bilinmekte olup, bir diğer çalışmada IR-SWIET kesit ile kortikal ve subpiyal lezyonlar MP2RAGE, FLAIR ve DIR kesitlere göre daha fazla oranda gösterilebilmiştir. Akson ve miyelin kaybının biyobelirteci olabileceği düşünülen G oranı

(Miyelin volüm fraksiyonu/aksonal volüm fraksiyonu) lezyonlarda normal görünen beyaz cevhere göre daha yüksek olduğu, özüllülüğün ise normal görünen beyaz cevherdeki miyelin fraksiyonu ve aksonal volum fraksiyonu ile korele olduğu gösterilmiştir. Aksonal hasarı ve demiyelinizasyonu gösteren difüzyon temelli bir teknik olan DTI da sekonder progresif MS (SPMS) hastalarında korpus kallozumda radial difüzyonun (RD) arttığı, aksonal difüzyonun (AD) değişmediği ve bu hastalarda artmış RD nin miyelin kaybını gösterdiği tespit edilmiştir. 7T MRG kullanılarak 3D T2 FLAIR, 3D T1MEMPRAGE kullanılarak lezyon lokalizasyonları değerlendirildiğinde RRMS hastalarında lezyonların dış subpiyal yüzeyde iken, SPMS hastalarında daha santrale yakın ve beyin lezyonlarının da SPMS hastalarında daha ventriküle yakın olma eğiliminde olduğu görülmüştür. Santral ven işareti MS tanısı destekleyen önemli radyolojik bulgulardan olup SWAN ile beyaz cevher lezyonlarının %86 sında santral ven işareti olduğu gözlenmiştir. Yine bir DTI çalışmasında Klinik İzole Sendromdan MS e dönüşümü tahmin etmede beyaz cevher ve normal görünen beyaz cevher fraksiyonel anizotropi (FA) Kurtosis oranlarında %93 duyarlık %72 özgülük tespit edilmiştir. Bir PET çalışmasında izleyici maddenin RRMS ve SPMS kortikal lezyonlarda anormal yüksek, SPMS de ise normal görünen korteksde de artış olduğu gözlenmiştir ve yüksek kortikal inflamasyonu olan hastalarda klinik kötü gidiş ve intrakortikal lezyon yükü ile korele olduğu saptanmıştır. Kronik aktif MS lezyonlarında artmış mikroglia ve makrofaj aktivasyon varlığı QSM ve PET çalışması ile gösterilmiş ve hiperintens rimi olanlarda artmış izleyici alımı olduğu, kronik lezyon olup rimi olanlarda ise persistan inflamatuvar aktivitenin olduğu gösterilmiştir. Leptomeningeal kontrastlanmayı değerlendiren 7T MRG kullanılarak bir diğer çalışmada iki çeşit noduler ve yaygın dolduran tarzda kontrastlanan hastaların daha yaşlı ve kortikal gri cevher volümlerinin daha az olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise, leptomeningeal kontrastlanma ile kortikal lezyon arasında ilişki olmadığı daha çok dejenerasyonla ilişkili olabileceği öngörülmüştür. Progresyon ve inflamasyon arasındaki ilişki değerlendiren bir PET-MRG çalışmasında MS hastalarında NAWM'de ve Talamusta artmış doğal immün yanıt, ataksız hasta grubunda var olan inflamasyon ile de progresyon arasında ilişki gösterilmiştir. Demiyelinizasyon ve remiyelinizasyonu kantitatif olarak göstermek için yapılan 7T MRG çalışmasında (UTE-MTR, STE-MT) remiyelinizasyon bulguları ile histopatoloji arasında korelasyon olduğu ve remiyelinizasyon takibinde kullanılabileceği gösterilmiştir. Progresif Multifokal Lökensefalopati (PML) özellikle bazı MS tedavi ajanları kullanılarak en çok korkulan yan etkidir ve yapılan 4 hastalık SWI çalışmasında PML lezyonlarında beyaz cevhere bitişik korteks ve/veya U liflerinde hipointensite görüntüsünün PML yi oldukça desteklediği görülmüştür. Kortikal lezyonlar başka bir 7T MRG çalışmasında 3D T1 ve 3D T2 ağırlıklı kesitler kullanılarak karşılaştırılmış ve 3D T1 kesitin T2 kesitine göre anlamlı olarak daha yüksek oranda kortikal lezyon saptadığı gösterilmiştir. IR-ZTE ile beyaz cevher volumetrik miyelin görüntülemesi ex vivo miyelin konsantrasyonları, kadaverik beyinde ve in vivo MS hastalarında değerlendirilmiş ve miyelin konsantrasyonu arttıkça sinyal yoğunluğunu doğrusallığının arttığı ve MS hastalarında yüksek kontrast görüntüleme sağladığı bildirilmiştir.

OCT ve OCT anjiyografi (OCTA) diğer güncel MS takip metotları olup OCTA da volumetrik damar yoğunluğu değişiklikleri progresyonu izlemede biyobelirteç olabilecek potansiyeldedir. OCT pRFNL değişikliği, GC IPL volumu hastalık süresi ve EDSS ile korelasyon gösterdiği ve inflamasyon ve/veya dejenerasyon belirteci olarak kullanılabileceği bildirilmiştir.

Radyolojik yöntemler özellikle MRG ve PET teknikleri, kesitler, ileri MRG teknikleri, yazılımlar MS lezyonlarını, inflamatuvar durumu, demiyelinizasyon/remiyelinizasyonu değerlendirme, prognostifikasyon, özüllülük öngörme vb parametreleri değerlendirmede ve biyobelirteç oluşturmada oldukça büyük önem ve potansiyel taşımaktadır. Bununla birlikte kullanılan bu yöntemler manyetik alan gücü değiştiğinde bile etkilenebilme ve suboptimal değerlendirmelere yol açabilme riski bulundurmaktadır. Bu kadar çok değerlendirme yöntemi ve çeşitliliği standardizasyon problemini ve dolayısı ile verimlilik ve etkinliği etkileme riskini beraberinde getirmektedir. Ancak yapay zeka ve derin öğrenme (deep learning) uygulamalarındaki tecrübeler arttıkça dezavantajlar yerini etkin ve verimli sonuçlara bırakacaktır.

### Referanslar:

1. Newton BD, Wright K, Winkler MD, Bovis F, Takahashi M, Dimitrov IE, Sormani MP, Pinho MC, Okuda DT. Three-Dimensional Shape and Surface Features Distinguish Multiple Sclerosis Lesions from Nonspecific White Matter Disease. *J Neuroimaging*. 2017 Nov;27(6):613-619. doi: 10.1111/jon.12449.
2. Sivakolundu DK, Hansen MR, West KL, Wang Y, Stanley T, Wilson A, McCreary M, Turner MP, Pinho MC, Newton BD, Guo X, Rypma B, Okuda DT. Three-Dimensional Lesion Phenotyping and Physiologic Characterization Inform Remyelination Ability in Multiple Sclerosis. *J Neuroimaging*. 2019 Sep;29(5):605-614. doi: 10.1111/jon.12633.
3. Gaitán MI, Yañez P, Paday Formenti ME, Calandri I, Figueiredo E, Sati P, Correale J. SWAN-Venule: An Optimized MRI Technique to Detect the Central Vein Sign in MS Plaques. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020 Mar;41(3):456-460. doi: 10.3174/ajnr.A6437.
4. Guglielmetti C, Boucneau T, Cao P, Van der Linden A, Larson PEZ, Chaumeil MM. Longitudinal evaluation of demyelinated lesions in a multiple sclerosis model using ultrashort echo time magnetization transfer (UTE-MT) imaging. *Neuroimage*. 2020 Mar;208:116415. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.116415.
5. Demortière S, Lehmann P, Pelletier J, Audoin B, Callot V. Improved Cervical Cord Lesion Detection with 3D-MP2RAGE Sequence in Patients with Multiple Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020 Jun;41(6):1131-1134. doi: 10.3174/ajnr.A6567.
6. Kaunzner UW, Kang Y, Zhang S, Morris E, Yao Y, Pandya S, Hurtado Rua SM, Park C, Gillen KM, Nguyen TD, Wang Y, Pitt D, Gauthier SA. Quantitative susceptibility mapping identifies inflammation in a subset of chronic multiple sclerosis lesions. *Brain*. 2019 Jan 1;142(1):133-145. doi: 10.1093/brain/awy296.
7. Herranz E, Louapre C, Treaba CA, Govindarajan ST, Ouellette R, Mangeat G, Loggia ML, Cohen-Adad J, Klaviter EC, Sloane JA, Mainero C. Profiles of cortical inflammation in multiple sclerosis by 11C-PBR28 MR-PET and 7 Tesla imaging. *Mult Scler*. 2020 Oct;26(12):1497-1509. doi: 10.1177/1352458519887320.
8. Collorone S, Cawley N, Grussu F, Prados F, Tona F, Calvi A, Kanber B, Schneider T, Kipp L, Zhang H, Alexander DC, Thompson AJ, Toosy A, Wheeler-Kingshott CAG, Ciccarelli O. Reduced neurite density in the brain and cervical spinal cord in relapsing-remitting multiple sclerosis: A NODDI study. *Mult Scler*. 2020 Nov;26(13):1647-1657. doi: 10.1177/1352458519885107.
9. Cordon B, Vilades E, Orduna E, Satue M, Perez-Velilla J, Sebastian B, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE, Garcia-Martin E. Angiography with optical coherence tomography as a biomarker in multiple sclerosis. *PLoS One*. 2020 Dec 8;15(12):e0242326. doi: 10.1371/journal.pone.0242326.

## Optik Koherans Tomografi

Optik Koherans Tomografi (OCT) retinayı invivo kesitsel değerlendiren non-invaziv bir inceleme yöntemidir. Optik koherans tomografi, retina gibi dokuların yüksek çözünürlüklü (5 mikronluk kesitler) çapraz kesitli veya üç boyutlu görüntülerini oluşturmak için yakın kızılötesi ışık kullanan bir görüntüleme tekniğidir. OCT ile elde edilen retinal sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlık değeri ile histolojik olarak değerlerin kalitatif olarak benzer sonuçlar verdiğini göstermiştir.

Retina, miyelin içermediğinden OCT ölçümleri miyelin ve miyelini etkileyen patolojik süreçlerin etkisinde kalınmadan değerlendirme yapılmasını sağlar. Retinal sinir lifi tabakasının kalınlığının ölçümü aksonal kayıp gelişimini ve progresyonu yansıtmaktadır. **Nöro-aksonal dejenerasyon, inflamasyon ve demiyelinizasyonun bir sonucu olarak MS'te özürüllük ilerlemesinin temel nedeni olarak kabul edilmektedir.**

Optik sinirler içinde, akut enflamatuvar aksonal transeksiyon ve / veya trofik destek kaybı, mitokondriyal disfonksiyon ve kronik aksonal demiyelinizasyon veya yaralanmaya bağlı iyonik dengesizlik, optik sinirlerin kurucu liflerinin retrograd dejenerasyonu ile sonuçlandığı varsayılmakta ve MS'de RSLT ve hemen altında yer alan ganglion hücre katmanında (GCL) gözlenen atrofinin nedeni olarak gösterilmektedir.

**Ganglion hücre tabakası ve iç pleksiform katmanın (GCIPL) birleşik bir ölçüsü, MS'de geleneksel pRNFL kalınlık ölçümlerinden daha üstün güvenilirlik (görsel işlev ve özürüllükte) göstermektedir.**

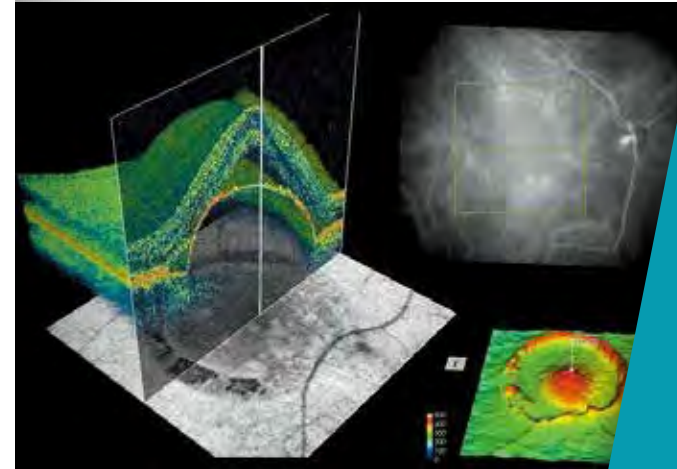
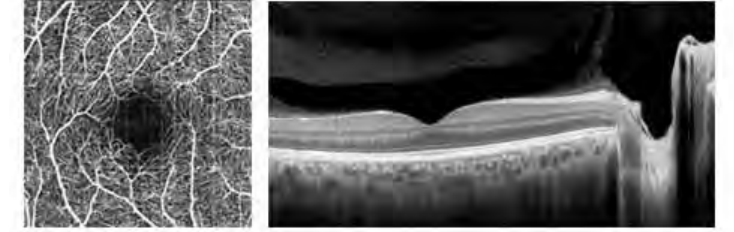
Retina aksonal ve nöronal hasar, ON başlangıcından sonra hızla gelişir. ON başlangıcından sonra OCT ile ganglion hücre tabakası kalınlığının değerlendirilmesi, kalıcı görme bozukluğunun öngürücü bir görüntüleme belirteci olarak kullanılabilirliği ile ilgili çok sayıda çalışma bildirilmiştir. Yine yakın zamanda yapılan bir çalışmada **ON geçiren gözde geçirmeyen göze göre RSLT ve GCIPL kalınlığı anlamlı olarak daha az olduğu ve özellikle GCIPL kalınlığının geçirilmiş ON saptamakta oldukça sensitif olduğu saptanmıştır.**

GCIPL incelenmesi tüm beyni ve özellikle MS'te zamanla gri madde atrofisini yansıtır. GCIPL incelenmesinin, manyetik rezonans görüntülemeye (MRI) yeni T2 lezyonları ve kontrast arttırıcı lezyonların yanı sıra özellikle MS hastalığı seyrinin erken dönemlerinde klinik relapslar ve özürüllük ilerlemesi sergileyen hastalarda da ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Hastalığın başlangıcında daha içte yer alan iç nükleer tabaka (INL) kalınlığının, özellikle relapsing remitting MS (RRMS) 'de, sakatlığın ilerlemesini, klinik relapsları ve takip sırasında yeni T2 ve kontrast arttırıcı MRI lezyonlarını öngördüğü gösterilmiştir. Bu bize **retinadaki subklinik inflamatuvar süreci** göstermektedir.

Hastalık modifiye edici tedavilerin (DMT'ler) retina tabakası kalınlığı ölçümleri üzerindeki farklı etkilerini değerlendiren çok sayıda çalışma vardır. MS'te immün tedaviye yanıtı izlemede OCT'nin rolü, yeni, daha büyük boyutlu çalışmalar tarafından güçlü bir şekilde desteklenmektedir. **DMT hastalarında NEDA-3 kriterlerine ulaşan hastalarda INL'lerinde bir azalma yaşarken, tedavi edilmeyen hastalarda ve sağlıklı kontrollerde INL hacmi değişmeden kalmıştır.** Bu nedenle, multipl sklerozlu hastalarda etkili bir tedavi yanıtı, immünomodülatör ajanın etki tarzından bağımsız olarak 6 ay sonra INL hacminde bir azalma ile ilişkilendirilmektedir.

**Bu bulgular MS progresyonunun izlenmesinde OCT'nin umut verici rolünü göstermektedir.** Güvenlik, uygulanabilirlik, makul maliyet, klinik ve paraklinik hastalık ölçümleri, aktivite / ilerleme ve terapötik etkinlik ile korelasyon iyi bir biobelirteçte olmasını istediğimiz özelliklerdir ve OCT de bunları karşılamaktadır. RSLT ve GCIPL'nin MS'den etkilendiği ve fiziksel engellilik, bilişsel bozukluklar ve ayrıca MRG'de serebral atrofi gibi klinik ve paraklinik parametrelerle ilişkili olduğu açıktır.



*Tüm bu sonuçlar, OCT ile ölçülen retinadaki değişikliklerin, genel aksonal kayıp ve nörodejenerasyonun bir göstergesi olduğunu göstermektedir.*

## Doç. Dr. Özlem Ethemoğlu'nu yakından tanıyalım.

1995 yılında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nde başladığı tıp eğitimini 31.07.2001'de tamamladı ve tıp doktoru ünvanı aldı. 2002 yılında İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde başladığı nöroloji uzmanlık eğitimini, Doç. Dr. Fatma Nalan Kayrak'ın danışmanı olduğu, "Selektif migdalohipokampektomi operasyonu geçiren mesial temporal lob epilepsili hastaların klinik patolojik özellikleri ile hipokampal sklerozda p glikoprotein ekspresyonu ilişkisi" başlıklı tezi ile 28.09.2006 tarihinde olarak tamamladı. 2015 yılında doktor öğretim üyesi olarak başladığı Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'ndaki görevinde, 2019 doçent ünvanı aldı. Halen aynı klinikte çalışmaktadır. İlgili alanları, epilepsi, demiyelinizan hastalıklar, nörorehabilitasyondur.



## Multipl Sklerozda Yeni Biyobelirteç Adayları

Multipl Skleroz'u (MS) hastalık seyrinden daha erken bir dönemde teşhis etmek ve hastalık aktivitesini kontrol altına almak biz klinisyenler için idealize bir fikirdir. Ancak MS; histopatolojik ve radyolojik olarak, klinik görünüm ve progresyon fazında yanı sıra tedavi yanıtı açısından heterojenite gösteren bir hastalıktır. Bu noktada, **biyobelirteçler**; MS geliştirecek bireylerin belirlenmesi, MS hastalarında prognoz tahmini, belirli tedavilere daha iyi yanıt verecek hastaların tanımlanması gibi çok önemli amaçlara hizmet etmektedirler. Bir biyobelirtecin **ideal** olabilmesi içinse şüphesiz çokça kontrol noktası olması gerekir ki MS Çalıştay'ında bu noktaların her birine meslektaşlarımız tarafından vurgu yapıldı. İdealize olmayan bir biyobelirtecin -yani kötü bir biyobelirtecin- **kötü bir ilaç kadar kötü** olabileceğinin altı çizildi.

Günümüze kadar, MS alanında klinik pratiğe giren moleküler biyobelirteç sayısının az olması da işte bu titizlikten ileri gelmektedir. Halihazırda MS tanısı, ayırıcı tanısı ve prognozunun yanı sıra tedavi yanıtının izlenmesi ve yan etki riskinin değerlendirilmesinde faydalandığımız bazı yerleşik biyobelirteçler: **Oligoklonal bantlar, IgG indeksi, MRZ reaksiyonu, NMO IgG, MOG IgG, IFN ve Natalizumab'a karşı gelişen nötralize edici antikorlar, Anti-JCV antikor** olarak özetlenebilir. Öte yandan günlük pratiğe girmeye çalışan kuvvetli adaylar da vardır ki bunların başında **Nörofilament hafif zincirin (NfL)** olduğunu söylemek yanlış olmaz.

Sempozyumda, kendisine bugün için dar bir alan bulan, ancak gelecek sempozyumlarda potansiyeli üzerine daha çok tartışmaya sebep olacak **Kodlamayan RNA'lar** ailesi de yer aldı.

### Nedir bu kodlamayan RNA'lar?

• İnsan genomunun %75'inden fazlası seçici olarak kopyalandığı halde, transkriptlerin yalnızca küçük bir kısmı nihai protein ürünlerine dönüştürülür.

• Protein kodlama kapasitesine sahip olmayan transkriptlerin geri kalanına ise **kodlamayan RNA (ncRNA)** denilir.

**Kodlamayan RNA'lar, uzunluklarına bağlı olarak iki ana kategoriye ayrılır.**

• **Küçük kodlamayan RNA'lar (Small Non-coding RNA: sncRNA)**, 200 nükleotidden daha kısadır ve büyük oranda **mikroRNA'lar (miRNA)** ve **küçük nükleolar RNA'ları (snRNA)** içermektedir.

• **Uzun kodlamayan RNA'lar (Long Non-coding RNA: lncRNA)** ise; 200 nükleotidden daha uzun ve kodlama potansiyeli olmayan farklı RNA moleküllerini içeren bir gruptur.

Kodlamayan RNA'ların, yüzlerce hedef genin ekspresyonunu epigenetik, transkripsiyonel ve transkripsiyon sonrası seviyelerde düzenlediği düşünülmektedir. Dolayısıyla; hücre gelişimi, farklılaşması, proliferasyonu ve apoptosiz yolaklarında düzenleyici role sahip olmaları kaçınılmazdır. Öte yandan düzensiz ekspresyonlarının da birçok hastalık patogeneğinde yer aldığı bildirilmektedir.

Literatürde sadece demiyelinizan patolojilere yönelik 600'den fazla miRNA çalışması olduğu görülmektedir. Bu çalışmalarda miRNA'nın ekspresyon seviyelerinin; klinik izole sendrom, MS ve MS alt tiplerinde (relapsing remitting MS, primer progresif MS, sekonder progresif MS), sağlıklı kontrollere ve diğer nörolojik hastalıklara kıyasla farklı davrandığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar, miRNA'ların **tanısal ve prognostik belirteç** olarak hizmet etme potansiyelini ortaya koymaktadır. Öte yandan, aktif MS lezyonlarında önemli ölçüde eksprese edilen miRNA'ların **invivo** olarak sessizleştirilmesi, deneysel otoimmün ensefalomyelit modellerinde semptomların azalması ile sonuçlanmaktadır. Bu sonuçlar ise, miRNA'ların **terapötik** alanda hizmet etme potansiyelini destekleyici niteliktedir. Bu anlamda öne çıkan miRNA'lar: miR-142-3p, miR-146a/b, miR-145, **miR-155**, miR-22, miR223/-3p, **miR-326**, miR-584, miR320a, miR-25-3p ve miR-191-5p'dir.

Öte yandan; literatür verilerindeki bir takım tutarsızlıklar, miRNA'ların MS'teki fonksiyonel rollerinin anlaşılmasını güçleştirmektedir. Bu tutarsızlıkların başlıca nedenleri şunlardır:

- Çoğu çalışmada küçük hasta kohortlarının kullanılması; hastaların, hastalığın evresi, relaps, remisyona, remisyona erken ve geç fazı gibi dönemler için homojenize edilmemesi,
- Farklı çalışmalarda farklı numunelerin çalışılması (örn. periferik kan veya izole hücreler),
- Farklı teknolojik mikroarray platformlarının ve verileri analiz etmek için farklı analitik prosedürlerin veya istatistiksel yöntemlerin kullanılması.

Sonuç olarak; kodlamayan RNA'ların gelişim, hastalık ve diğer hücresel süreçlerdeki rolleri ve işlevlerini ortaya koyacak daha birçok **sistemik çalışmaya** ve **in vivo karakterizasyona** ihtiyaç olduğu açıktır. Biyoformatik gelişiminin hızlandırılması için gereken veritabanlarının da hızla oluşturulması gerekliliği, çalıştayımızın çok sayıda mesajından sadece birisi olmuştur.

### Referanslar:

1. Gul M, Jafari AA, Shah M, Mirmoenei S, Haider SU, Moinuddin S, Chaudhry A. Molecular Biomarkers in Multiple Sclerosis and Its Related Disorders: A Critical Review. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 21;21(17):6020.
2. Sapko K, Jamroz-Wiśniewska A, Marciniak M, Kulczyński M, Szczepeńska-Szerej A, Rejdak K. Biomarkers in Multiple Sclerosis: a review of diagnostic and prognostic factors. *Neurol Neurochir Pol.* 2020;54(3):252-258.
3. Ziemssen T, Akgün K, Brück W. Molecular biomarkers in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation.* 2019 Dec 23;16(1):272.
4. Martinez B, Peplow PV. MicroRNAs in blood and cerebrospinal fluid as diagnostic biomarkers of multiple sclerosis and to monitor disease progression. *Neural Regen Res.* 2020 Apr;15(4):606-619.
5. Pilet E, Zheleznyakova GY, Kular L, Jagodic M. Small non-coding RNAs as important players, biomarkers and therapeutic targets in multiple sclerosis: A comprehensive overview. *J Autoimmun.* 2019 Jul;101:17-25.

Çalıştayın misyonuna ulaşmasında emeği geçen tüm meslektaşlarıma; öğrenmeye devam etmemiz, bildiklerimizi paylaşmamız, nihayetinde tartışmamız ve üretmemiz için şartları olgunlaştıran başta Serkan Özakbaş hocamız olmak üzere, tüm MS Araştırmaları Derneği ekibine teşekkürlerimle.



# MS

ARAŞTIRMALARI  
DERNEĞİ

NİSAN  
2021



msrastirmalaridernegi



msrastirmalari



msrastirmalaridernegi

[www.msrastirmalaridernegi.com](http://www.msrastirmalaridernegi.com)