



Eve Gidecek Mesajlar Devam...

Doç Dr. Nuray BİLGE
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı, Erzurum



Prof. Dr. Rana Karbudak
**genç nörologların
toplantıya katkıları ve
katılımının önemini
vurguladı.**



12. Nöroimmünoloji Okulu 2. gün sözel
bilsiri oturumları ile başladı, sonrasında
açılış yapıldı ve 6 oturum, 2 uydu
sempozyumu yapıldı.

OTURUM 6: RIS HALA RIS MİDİR RIS'TEN ÖTE MİDİR?

Ris: Herhangi bir klinik bulgu olmaksızın, MRG'de MS ile uyumlu tipik topografik bölgelerde lezyonların olması

RİS– 2009 tanı kriterleri

Barkhof MRI – aşağıdakilerden ≥ 3

- 1 Gd+lezyon veya ≥ 9 T2 lezyon
- ≥ 1 Juxtacortical lezyon
- ≥ 1 Infratentorial lezyon
- ≥ 3 Periventricular lezyon

1 spinal kord lezyonu infratentoryel lezyon yerine geçer

RIS -2023 tanı kriterleri

- 2009 RIS kriterleri dolduramayan ama uygun yerleşimde en az bir T2 lezyonu olanlardan; aşağıdakilerden 2' sini dolduran kişilerde de RIS tanısı+
- BOS OKB+
- Spinal lezyon+
- İzleyen MRG incelemelerinde en az bir yeni lezyon gelişmesi/Gad+ lezyon görülmesi (DIT)

2025 tanı kriterleri RİS

Mekanda yayılım + zamanda yayılım = MS

Mekanda yayılım + OKB = MS

Mekanda yayılım + ≥ 6 CVS = MS

- RIS'li kişilerin;10. yılda % 51'i MS'e dönüşüm
 - 37 yaş küçük
 - OKB +
 - Spinal lezyon
 - İnfratentoryal lezyon MS'e dönüşüm riskini artırmakta
- **RIS'te DMF tedavisi = ARISE:** MS'e dönüşüm plasebo grubuna %80 az
- **RIS'te Teriflunomid tedavisi = TERİS:** MS'e dönüşüm plaseboya göre %72 az



- **RİS tedavi edilmeli mi?**

Tedavi uyumu, yan etkisi, mali konular, etik konular, risk analizi.....

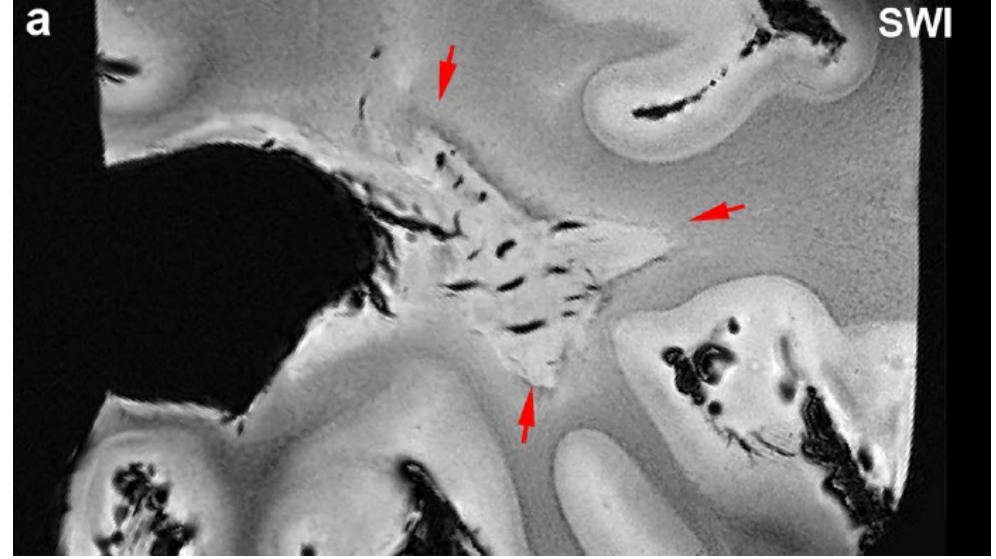
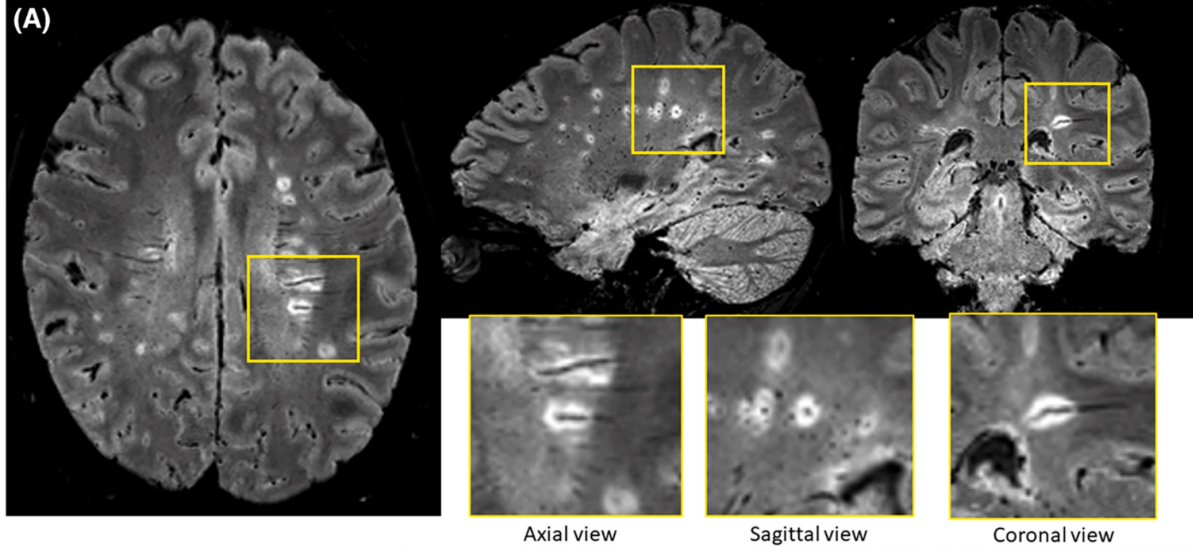
Prof.Dr.Aksel Siva;

“RİS MS’dir ancak her MS tedavi edilmek zorunda değildir!”

OTURUM 7: YENİ TANI KRİTERLERİ

2024 McDonald Yeni Tanı Kriterleri Değişiklikler

- **Optik sinir 5. topografi** (*MRG, VEP, OCT*)
 - **Mekanda yayılım** (2 / 5 topografik lezyon = mekanda yayılım)
 - **Kappa serbest hafif zincir (κ -FLC)** (*%90 duyarlılık ve özgüllükle, OKB benzer yüksek tanısal doğruluk, intratekal sentezi değerlendirmek için KFLC indeksi kullanılabilir. Negatif KFLC sonucunda OKB testi mutlaka yapılmalıdır!*)
 - **Santral ven işareti** (*MS tanısı için CVS gösterilmesi zorunlu değildir*)
 - **Paramanyetik rim lezyonu** (*MS'te devam eden mikrogliyal/makrofaj aktivitesi gösteren, sınırlarında demir birikimi olan lezyonlardır*)
 - **>50 yaş ve/veya vasküler risk faktörleri veya baş ağrısı** (*Spinal kord lezyonu, Pozitif BOS, ≥ 6 CVS olması tercih edilmeli*)
 - **Pediyatrik MS** (*<12 yaş bütün hastalara >12 yaş atipik hastalara MOG IgG testi, ADEM atak başlangıcından >90 gün sonra ikinci bir atak ya da yeni tipik lezyon*)
 - **PPMS** (*En az 12 aylık progresyon gerekli, En az 2 spinal kord lezyonu = mekanda yayılım*)
 - **RIS**
- **Tanı kriterlerini uygulamadan önce daha iyi bir açıklamanın olmaması koşulu halen önemini korumaktadır.**



PRL ile birlikte aynı lezyonda central vein sign (**CVS**) de saptandığında, tanısal **özgüllük %100**'e ulaşır. Bu kombinasyon, özellikle ayırıcı tanıda MS dışı nedenleri dışlamada büyük değer taşır

2024 McDonald Yeni Tanı Kriterlerine göre MS tanısı

➤ **Mekanda yayılım + zamanda yayılım = MS**

Mekanda yayılım + OKB / Kappa FLC = MS

➤ **Tipik semptom (1 atak) + >4 topografi lezyon = MS**

Zamanda yayılım mutlaka gerekli değil

➤ **Tipik semptom+ mekanda yayılım+ ≥6 CVS veya BOS veya zamanda yayılım = MS**

➤ **Tipik semptom (1 atak) + 1 topografi lezyon + (6 CVS veya 1 PRL)+ (zamanda yayılım veya OKB) = MS**

OTURUM 8

Prognostik ve Tanısal Biobelirteçler

Prognostik Biobelirteçler

- **Aksonal dejenerasyon – NFL, NFH**

NFL: Nöroaksonal hasar belirteci

Atak sayısı, lezyon yükü, EDSS, atrofi, kognitif etkilenme ile ilişkili

- **Glial aktivasyon – YKL-40(CHI3L1), GFAP, sTREM2, SERPINA3**

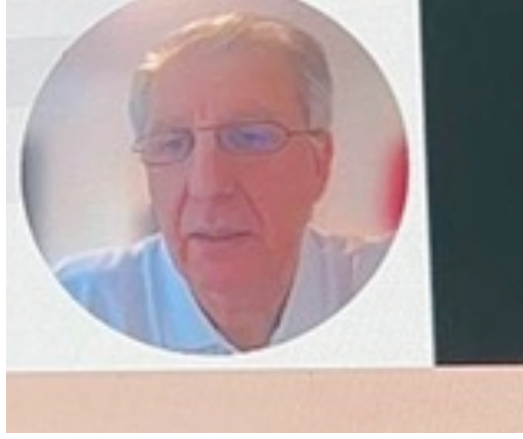
GFAP: EDSS progresyonu ve PIRA ile ilişkili

BOS GFAP düzeyi serum düzeyine göre gelişecek engelliliği daha iyi gösterir.

GFAP progresif MS'de PIRA belirlemede, NFL'den daha başarılı → inaktif progresyon

Atak sayısını öngörmede NFL daha başarılı → aktif progresyon

- **B lenfosit – OKB IgM, KFLC**
BOS OKB IgM: PPMS’de aktif inflamasyon belirteci
RRMS’de atak sayısı, yeni T2 lezyon ve RAW ile ilişkili
KFLC: Yüksek duyarlılık, hızlı ve kolay yöntem, kantitatif sonuç
Ancak OKB’nin yerine geçmez; birlikte kullanımı önerilir!
- **Sinaptik yıkım-plastisite belirteçleri - Kompleman, BDNF, sinaps proteinleri, Nörogranin, GAP-43, SNAP-25, sinaptotagmin**
- **Adaptif immünite – CXCL13, lenfosit**
- **Gelecek Yönelimler**
miRNA, ekzosomlar, mikrobiyom, bakteriyel ürünler



MS'te OKB de, BOS ta görülen bantlar kaybolur mu?

Prof. Dr. Hayrettin Tumanı:

“Zaman içinde tedavi sonrası kaybolduğunu bildiren bazı yayınlar olsada aslında kaybolmuyor titresini düşüyor yada kontrastlanması azaldığı için göremiyoruz, bu durumda KFLC bakılabilir“

MERCK- UYDU SEMPOZYUMU

Mavenclad Dünya ve Türkiye İzlenimleri

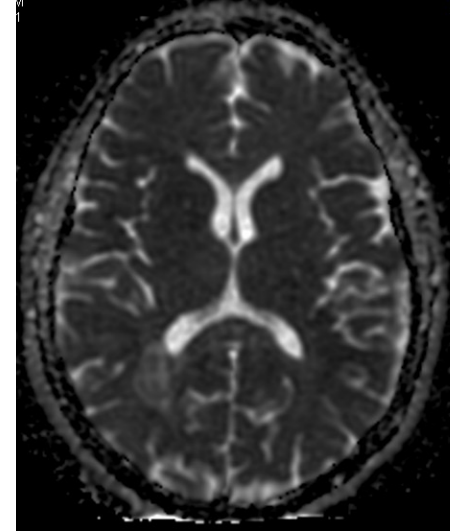
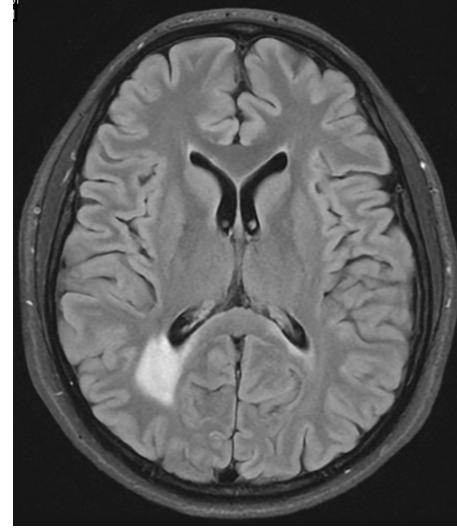
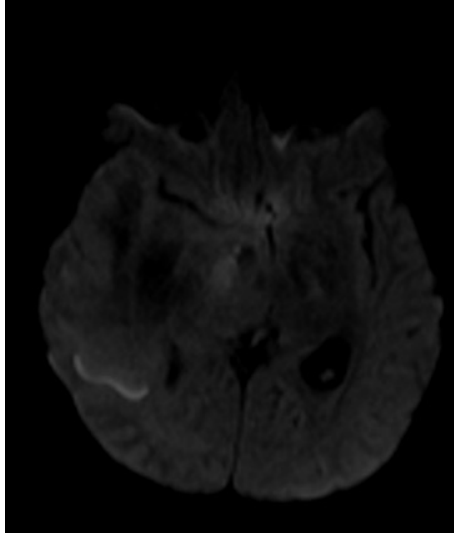
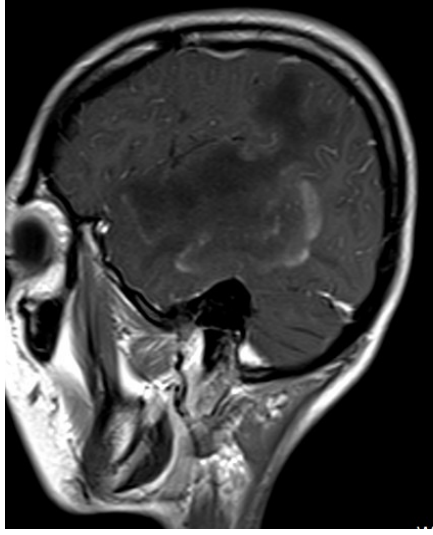
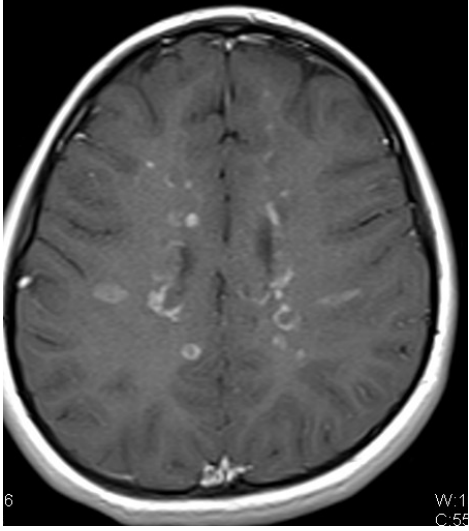
- **Kladribin (2 yılda total doz; 3,5 mg/kg)**
- İmmün-Rekonstitüsyon Tedavisi (IRT)
- B ve T lenfositleri etkilenir, doğal bağışıklık hücreleri etkilenmez
- ARR oranında 2 yılda , %58 azalma, 2 yıllık NEDA 3 oranı %47
- Grade 3/4 lenfopeni oranları düşük düzeyde kalmıştır (actrims/ectrims 2023)
- **10 yıla kadar takipte, Kladribin Tablet ile enfeksiyon riski herpes zoster hariç plasebo ile benzer bulunmuştur**
- **Çalışma bulguları kladribin tabletin RMS'li hastaların tedavi algoritmasında erken dönemde kullanıldığında daha etkili olduğu görüşünü desteklemekte (İtalya gözlem çalışması 2023)**
- Hastalar, kladribin tablet tedavisi sırasında ve son dozdan sonra ≥ 6 ay boyunca etkili kontrasepsiyon kullanmalıdır,sonrasında gebe kalınabilir.

OTURUM 9: MS'te Remiyelinizasyon

MS'te Remiyelinizasyon Mekanizmaları

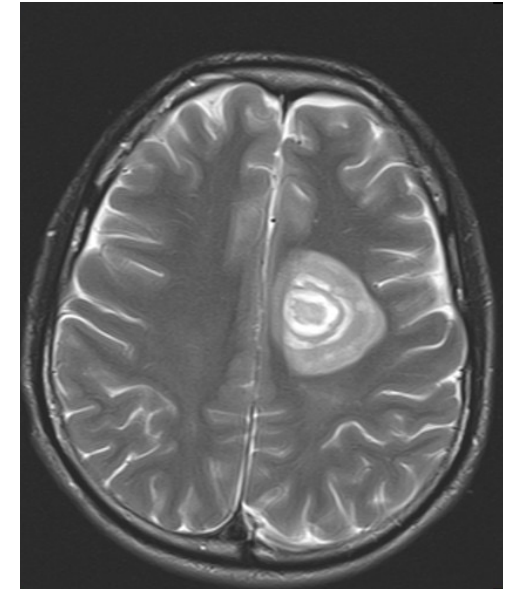
- MSS'deki remiyelinizasyon süreci, **oligodendrosit progenitör hücrelerinin** aktivasyonu ile başlar.
- Önceden var olan oligodendrositler, internod üretimini artırarak remiyelinizasyona katkıda bulunabilir.
- **Remiyelinizasyonda oluşan miyelin kılıflarının, gelişim döneminde oluşan orijinal kılıflara kıyasla daha ince ve daha kısa!**
- **Yaşla birlikte remiyelinizasyon süreci yavaşlar.** Bu yavaşlamanın beyaz cevherde, gri cevhere kıyasla daha hızlı meydana geldiği düşünülmektedir
- **Notch yolu;** OPC farklılaşmasını negatif yönde düzenler
- **LINGO1**, yalnızca MSS de seçici olarak ifade edilen glikoproteindir. Oligodendrosit farklılaşmasını da inhibe ettiği bulunmuştur. **Anti-LINGO1** antikoru ile tedavi edilen farelerde, hızlandırılmış MSS remiyelinizasyonu rapor edilmiştir

Demiyelinizasyon ve remiyelinizasyonun radyolojik özellikler



- Tipik demyelizan lezyon: Açık halka bulgusu,
- Tümeaktif lezyonlarda açık halka bulgusunu daha tipik görüyoruz
- En tipik demyelizan lezyonun BALO,
- Kontrastlanan kenarda difüzyon kısıtlılığı görülebilir
- Periventriküler lezyonlarda T2'de hiperintens, difüzyonda iç halka görülür.

İnflamasyon = kontrastlanma (KBB) bozulması değil,
KBB sağlam olsa dahi derin ve sinsi bir inflamasyon bulunabilir.



MRG'de Remyelinasyon Gösterilebilir mi?

-Remyelinasyon VAR'dır.

-MS lezyonları, son lezyon fenotipine ulaşana kadar çoklu de- ve remiyelinizasyon dalgalarına maruz kalır.

-Remyelinize lezyonlar konvansiyonel MRG ile gösterilemez.

-Remyelinize lezyonlar konvansiyonel MRG'de aktif, inaktif, kronik aktif lezyonlar ile benzer görülür.

-Remyelinasyon bazı ileri kantitatif MRG yöntemleri ile (postmortem kanıt ile valide) gösterebilir.

-İleri çalışmalar için en az 3 Tesla MR tarayıcısı gerekir.

OTURUM 10:

-Proteomics ile Bağışıklık Sisteminin Gizemlerini Keşfetmek

-Multipl Skleroz Tanısında ve Tedavi Yanıtının Belirlenmesinde Multiomik Yaklaşımlar

Multiomik, birden fazla 'omik' verinin entegre analizidir.

Amaç: Canlı sistemlerdeki karmaşık ilişkileri daha kapsamlı şekilde ortaya koymak.

Genomik: DNA dizilimi ve genetik varyasyonlar

Transkriptomik: RNA düzeyinde gen ekspresyonu

Proteomik: Hücredeki proteinlerin türleri ve miktarları

Metabolomik: Hücredeki küçük moleküller/metabolitler

Epigenomik: DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları

Radyomik: Tıbbi Görüntülerin analizi

Sitomik: Hücrelerin analizi

Multiomik Veri Analizi Nasıl Yapılır?

- 1. Yüksek çözünürlüklü veri toplama (NGS, kütle spektrometresi vb.)
- 2. Biyoformatik araçlarla entegrasyon:
 - Makine öğrenmesi
 - Ağ analizi
 - Çok katmanlı veri modelleme
- Zorluklar: Veri uyumu, yorumlama

Journal of Molecular Neuroscience (2025) 75:58
<https://doi.org/10.1007/s12031-025-02347-2>

RESEARCH

**Sex Hormone-Related Pathogenic Genes in Multiple Sclerosis:
A Multi-omics Mendelian Randomization Study**

Jiting Qiu¹ · Yuwen Zhang^{2,3}



RESEARCH ARTICLE OPEN ACCESS

**Metabolomics of Multiple Sclerosis Lesions
Demonstrates Lipid Changes Linked to Alterations in
Transcriptomics-Based Cellular Profiles**

Ceramide artışı inflamasyonla ilişkili ve Fingolimod
ceramide düzeyini azaltıyor

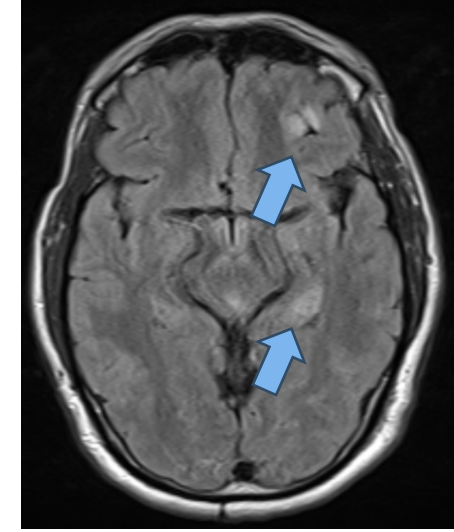
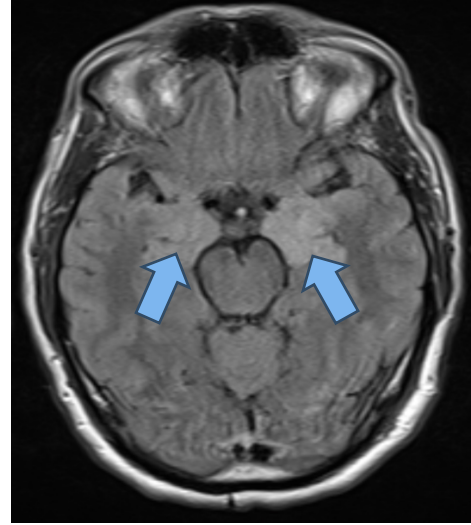
**668 Sex hormone ilişkili genlerin
Metilasyon, SNP, Ekspresyon, Proteomik**

DESMİN, MS patogenezinde rolü

OTURUM 11: OTOİMMÜN ENSAFALİTLER

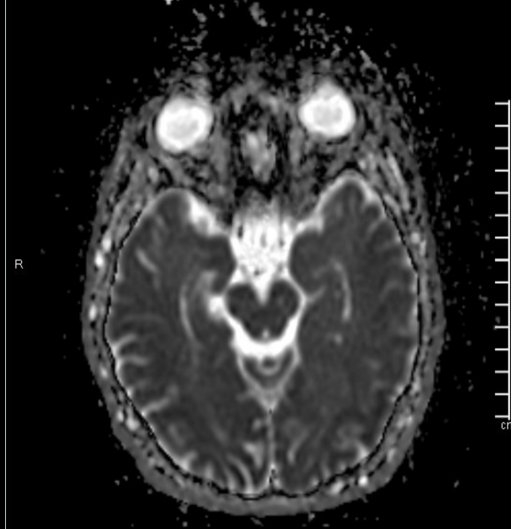
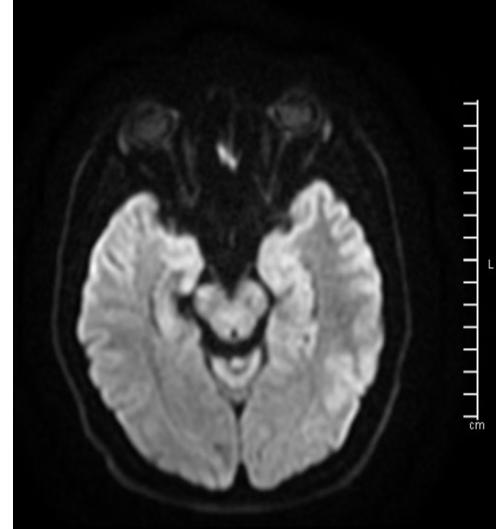
OLGU 1: Seronegatif Otoimmün Ensefalit Olgusu

- 50 yaş, erkek
- 2 gündür anlamsız konuşma, unutkanlık, nöbet
- Prednol 250 mg (iv), antiepileptik, asiviral ve seftiakson, prednol oral
- 1 yıllık süreçte ara ara unutkanlık dışında klinik stabil
- Malignite taraması normal
- Otoimmün ensefalit paneli normal**



OLGU 1: CASPR-2 İlişkili Otoimmün Ensefalit Olgusu

- 39 yaş, erkek
- Anlamsız konuşma, bilinç bulanıklığı, nöbet
- 5 gün pulse steroid fayda
- Eşlik eden malignite yok
- CASPR-2** Antikor pozitif
- 2 yıldır stabil

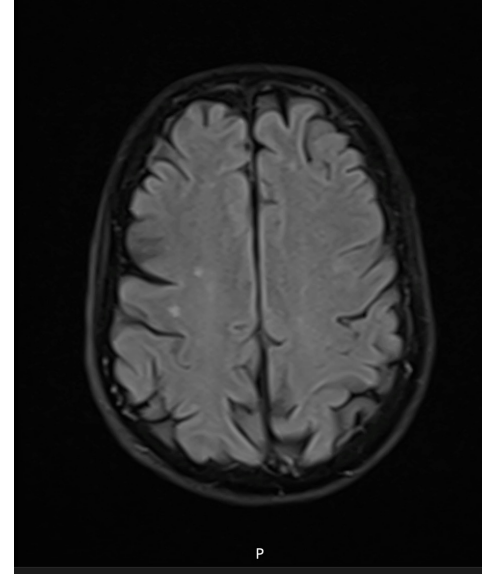


sol temporal lob mediyalinde hiperintens alan görüldü.

OLGU 3:

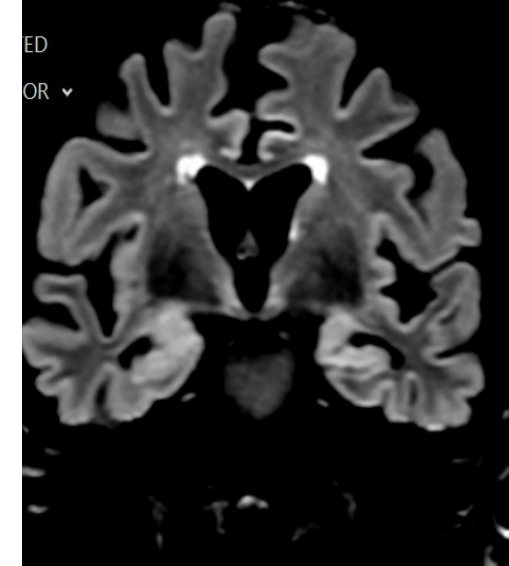
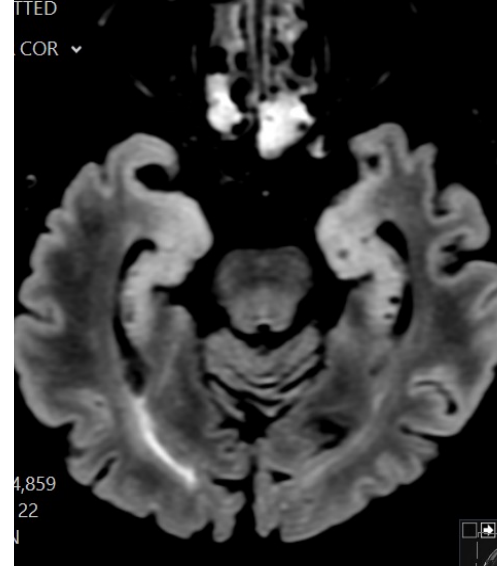
- 65 yaş, Kadın
- Bilinç bulanıklığı
- Mide ca tanılı, Akciğer met
- 2 gr/kg IVIG, aylık IVIG
- Tedavi ile düzelme

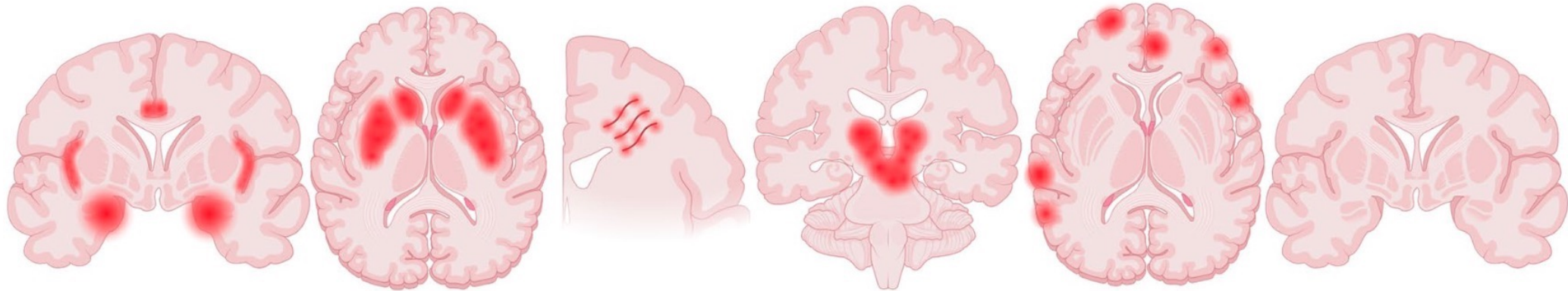
NMADR antikoru pozitif



OLGU 4: Anti-LGI1 ilişkili otoimmün ensefalit

- 89 yaş, kadın
- Uyku hali, konuşma bozukluğu, huzursuzluk, sol üst ekstremitede fokal nöbet
- Malignite taraması normal
- 250 mg/gün MP 10 gün, antiepileptik
- Anti-LGI1 antikoru pozitif**





limbic pattern
 e.g., anti-LG11
ddx: HSE, SREAT, LGG, post-ictal

striatal pattern
 e.g., anti-CV2/CRMP5
ddx: CJD

perivascular enhancement
 e.g., anti-GFAP
ddx: LYG, neurosarcoidosis

diencephalic/brainstem involvement
 e.g., anti-Ma2
ddx: Lysteria, Behcet, viral

cortical pattern
 e.g., anti-GABA_AR
ddx: infectious encephalitis, stroke

MRI-negative presentation
 e.g., anti-NMDAR

TEDAVİ



Cheng L, Jia B, Wang C, Fu Q, Zhou L. Immunotherapy for autoimmune encephalitis. *Cell Death Discov.* 2025;11(1):207. Published 2025 Apr 29.

- Otoimmün ensefalit idame tedavide kesin önerilen süre yok, klinik ve nükse göre değişmekle beraber ortalama 2 yıl devam edilebilir
- Ortalama 4 yıl malignite taraması önerilir.
- BOS da OKB pozitifliği tanıda yardımcı olabilir

OTURUM 12: MS'te İmmunmodölatör Tedavileri Nasıl Azaltalım, Nasıl Keselim?

Eskalasyon: Hastalığın daha aktif veya agresif hale gelmesi durumunda daha güçlü bir tedaviye geçişi ifade eder

De-eskalasyon nasıl yapılır?

- Yüksek etkili bir tedaviden daha az etkili ama güvenli bir ilaca geçiş
- Dozun azaltılması veya doz aralığının uzatılması
- Tedavinin geçici veya kalıcı olarak durdurulması
- Etkinlikte azalma, ilaç ilişkili yan etkiler, birey ilişkili yan etkiler, yaş alma??

REBOUND RİSKİ

Natalizumab: %10-30, tedavinin kesilmesinden 2-6 ay sonra

Fingolimod: %10-25, tedavinin kesilmesinden 1-4 ay sonra

Effectiveness of alternative dose fingolimod for multiple sclerosis

Erin E. Longbrake, MD, PhD, Daniel Kantor, MD, Siddharama Pawate, MBBS, Michael J. Bradshaw, MD, Gloria von Geldern, MD, Salim Chahin, MD, Anne H. Cross, MD, ... [SHOW ALL ...](#) , and Ilya Kister, MD | [AUTHORS INFO & AFFILIATIONS](#)

- Hastalarda alternatif fingolimod dozlamasına geçişin en yaygın nedenleri derin lenfopeni (%77), karaciğer fonksiyon bozuklukları (%9) ve enfeksiyonlar (%7)
- Alternatif dozlamada hastaların çoğu (%64) fingolimod'u gün aşırı aldı . Alternatif doz (14 ay) ile günlük doz arasında hastalık aktivitesi benzerdi

Ramos-Lopes ve ark. (2021)

Yöntem: Portekiz kohortunda gözlemsel çalışma.

Bulgular: Alternatif dozlama, lenfopeni gibi yan etkileri azaltırken, hastalık aktivitesinde anlamlı bir artış gözlenmedi.

Sonuç: Alternatif dozlama, yan etki yaşayan hastalarda etkili bir strateji olabilir.

Fingolimodu Günaşırı Kullanarak Kesmenin Multipl Sklerozdaki Rebound Hastalık Aktivitesi Üzerine Etkisi

Tuncay Gündüz ve ark.

RHA oranı GA grubunda (%5,2), B grubuna (%21,2) göre daha düşük bulunmuştur (OR=0,24; p=0,002)

Bulgularımız, gün aşırı azaltma yaklaşımının altı ay boyunca nökslerin ortaya çıkmasını önleyemeyeceğini, ancak potansiyel olarak şiddetini azaltabileceğini göstermektedir.

MS'te İmmunmodölatör Tedaviler Kesilebilir mi?

- Yaşla birlikte beyin rezerv kaybı MS ilerleyişini hızlandırabilir
- Yüksek etkili DMT'lerin faydalarının yaşla birlikte azalabileceğini gösteren kanıtlar vardır.
- İmmünoşenesans gibi yaşa bağlı bağışıklık sistemi değişiklikleri ile DMT riskleri yaşla birlikte artabilir (enfeksiyon ve kanser riski)
- Uzun dönem stabil ileri yaş MS hastalarında HMT'lerin fayda risk oranı yeniden değerlendirilmeli (>60-65 ?)
-

JAMA Neurology | **Original Investigation**

Discontinuation of First-Line Disease-Modifying Therapy in Patients With Stable Multiple Sclerosis The DOT-MS Randomized Clinical Trial

Eline M. E. Coerver, MD; Wing Hee Fung, MD; Janet de Beukelaar, MD, PhD; Willem H. Bouvy, MD, PhD; Leo R. Canta, MD; Oliver H. H. Gerlach, MD, PhD; Elske Hoitsma, MD, PhD; Erwin L. J. Hoogervorst, MD, PhD; Brigit A. de Jong, MD, PhD; Nynke F. Kalkers, MD, PhD; Zoé L. E. van Kempen, MD, PhD; Harry Lövenich, MD, PhD; Caspar E. P. van Munster, MD, PhD; Bob W. van Oosten, MD, PhD; Joost Smolders, MD, PhD; Anke Vennegeer, MD, PhD; Esther M. P. E. Zeinstra, MD, PhD; Mar Barrantes-Cepas, MSc; Gijs Kooij, PhD; Menno M. Schoonheim, PhD; Birgit I. Lissenberg-Witte, PhD; Charlotte E. Teunissen, PhD; Bastiaan Moraal, MD, PhD; Frederik Barkhof, MD, PhD; Bernard M. J. Uitdehaag, MD, PhD; Jop Mostert, MD, PhD; Joep Killestein, MD, PhD; Eva M. M. Strijbis, MD, PhD

Ancak veriler ileri yaş stabil MS hastalarında (5yıl) tedavi kesilmesinin hastalık aktivitesinin geri gelmesine yol açabileceğini göstermektedir

Uzun aralıklı Natalizumab ve B hücre aracılı tedavilere yaklaşım?

-Natalizumab

Tedaviyi sonlandırırken veya başka bir immünmodölatör tedaviye (IMT) geçerken; **rebound riskini en aza indirmek,**

-PML dahil riskleri yönetmek için;

“Doz Aralığını Açma” Stratejisi: Doz aralığını 4 haftadan 6-8 haftaya çıkarmak

> 2025 TR çok merkezli / radyolojik ve klinik gidişte farklılık yok.

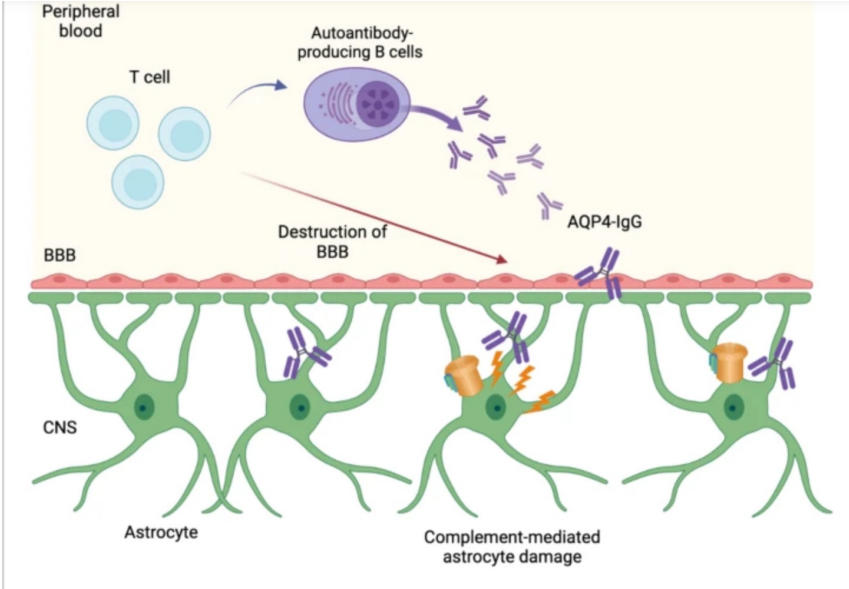
B HÜCRE TEDAVİLERİ

OCRELIZUMAB (Humanised) ⁹⁰	• IV 600mg 2/YIL ONAYLI
RITUXIMAB (Chimeric) ⁶⁵	• IV 500mg 2/YIL ONAYSIZ
OFATUMUMAB (Human) ¹⁰⁰	• SC 20mg 1/AY ONAYLI
UBLITUXIMAB (Chimeric) ⁶⁵	• IV 450 mg 2/YIL ONAY

- Anti CD20 ajanları; B-lenfositler üzerindeki CD20 antijenine bağlanır.
 - Antikor aracılı sitotoksisite (ADCC),
 - Kompleman aracılı sitotoksisite (CDC) ile B hücrelerinin yok olmasını sağlarlar.
- B hücre MAB tedavileri ile İnfüzyon öncesinde MS semptomlarının yeniden ortaya çıkmasıyla karakterize edilen **Wearing off fenomeni (WoP)** (yorgunluk, yürüme güçlüğü, ağrı, bilişsel bozulma), ortalama %54.7

UYDU SEMPOZYUMU

AQP4+ NMOSD'de Eculizumab Tedavisi: Güncel Yaklaşımlar ve Klinik Deneyimler



AQP4-IgG

C sistemini aktive eder.
Astroglial yıkım

Eculizumab (2019 NMO Onay)

Hedef: C5 proteini

-C5 normalde C5a ve C5b'ye ayrılır.

- **C5a** (proinflamatuvar ajan ve kemotaktik faktör) ve **C5b** (hücre ölümü) engellemesi sonucu engeller
 - Enflamasyon
 - Astroglial yıkımı
 - Nörodejenerasyon

- Uygulama: 4 x 900 mg/hafta iv - ilk 4 hafta
İdame 1200 mg iv- 2 hafta ara ile
- Meningokok ve kapsüllü mo enf risk artışı
- Meningokok aşısı, 14 gün önce antibiyotik tedavisi

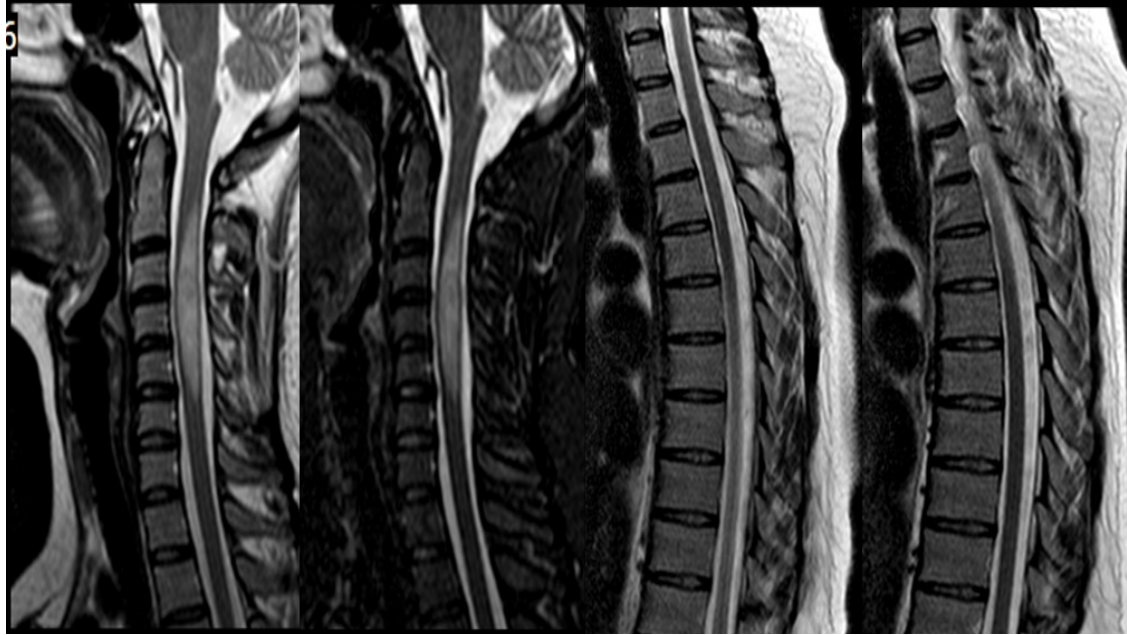
Eculizumab Use in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders

Routine Clinical Care Data From a European Cohort

Retrospektif 2014-2022 ECU tedavisi alan 52 AQP4-IgG+ NMOSD hastası

- Ataksızlık: %88 hasta
- EDSS stabil
- Meninkok aşısı ile ECU başlangıcı arasındaki 2 haftalık sürede yüksek sayıda atak izlendi (7 atak)
- Mekanizma? Aşılama ile otoimmün hastalık aktivasyonu- bilinen fenomen

- Son olarak CRION ön tanılı, 5 optik nörit atağı geçiren ve rituksimab tedavisinin 3. yılında doğum sonrası spinal atağı olan hastanın, daha önce negatif olan ancak son atak sonrası canlı hücre bazlı test ile NMO antikoru pozitif saptanan olgu sunumu yapıldı. Eculizumab tedavisi başlanan hasta, 2022-2024 ataksız takine devam edildiği bildirildi.



- Teşekkürler...