

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
SİNİR BİLİMLERİ ANA BİLİM DALI



AKUT VE KRONİK İNFLAMATUAR DEMİYELİNİZAN
POLİNÖROPATİLERDE BAZI NÖROİNFLAMATUAR
BİYOMARKERLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

SİNİR BİLİMLERİ DOKTORA TEZİ

ÜMİT ATASEVER

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Canan AKÜNAL

İKİNCİ TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Hayriye SOYTÜRK

BOLU, OCAK 2025

KABUL VE ONAY SAYFASI

Ümit ATASEVER tarafından hazırlanan “**Akut ve Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Polinöropatilerde Bazı Nöroinflamatuvar Biyomarkerların Karşılaştırılması**” adlı tez çalışması jürimiz tarafından Disiplinlerarası Sinir Bilimleri Ana Bilim Dalı’nda Doktora Tezi olarak oy birliğiyle kabul edilmiştir.
2/01/2025

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Doç. Dr. Canan AKÜNAL
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Prof. Dr. Erol AYZAZ
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Doç. Dr. Şule AYDIN TÜRKOĞLU
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Prof. Dr. Şerif DEMİR
Düzce Üniversitesi

.....

Üye
Doç. Dr. Salih Tunç KAYA
Düzce Üniversitesi

.....

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Onayı

Prof. Dr. İbrahim KÜRTÜL
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzu ve Şablonuna uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
 - Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
 - Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
 - Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
 - Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,
- aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Teze ilişkin 01/01/2025 tarihinde Turnitin adlı intihal tespit programından enstitü müdürlüğünce belirlenen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan benzerlik raporuna göre, tezin benzerlik oranı %7 olarak tespit edilmiştir.

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi (BAİBÜ) Klinik Araştırmaları Etik Kurulundan 2023/569 sayısı ile etik izin alınmıştır.

.....
ÜMİT ATASEVER

ÖZET

**AKUT VE KRONİK İNFLAMATUAR DEMİYELİNİZAN
POLİNÖROPATİLERDE BAZI NÖROİNFLAMATUAR
BİYOMARKERLARIN KARŞILAŞTIRILMASI
DOKTORA TEZİ
ÜMİT ATASEVER
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
SİNİR BİLİMLERİ ANA BİLİM DALI
SİNİR BİLİMLERİ DOKTORA PROGRAMI
(TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR CANAN AKÜNAL)
(İKİNCİ DANIŞMAN: DR. ÖĞR. ÜYESİ HAYRİYE SOYTÜRK)
BOLU, OCAK - 2025
XIV + 103 sayfa**

Sunulan çalışmada, BAİBÜ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji kliniğine başvurmuş ve akut veya kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (AİDP veya KİDP) tanısı almış hastaların beyin omurilik sıvısı (BOS) örneklerinden nöronal inflamasyonla ilişkilendirilen bazı biyomarkerların (nörofilament hafif zincir [NfL], nörofilament ağır zincir [NfH], sfingomiyelin [SM], glial fibriler asidik protein [GFAP], beyin türevli nörotrofik faktör [BDNF]) oranı saptanarak, bu oranların çeşitli demografik faktörler, kan değerleri ve elektrofizyolojik (EMG) verilerle ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

BAİBÜ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji polikliniğine Aralık 2023-Ekim 2024 tarihleri arasında başvuran ve tanı amaçlı lomber ponksiyon (LP) yapılarak BOS alınan hastaların dosyaları geriye dönük incelenerek 20 AİDP, 18 KİDP ve sağlıklı kontrol grubu olarak 15 Psödötümör serebri (PTS) hastasının örnekleri ve verileri çalışmaya dahil edilmiştir.

AİDP grubuna ait BOS NfL, NfH, GFAP, SM ve BDNF düzeyleri PTS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek çıktı ($p<0,05$). KİDP grubuna ait BOS NfL, GFAP ve SM düzeyleri PTS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek çıktı ($p<0,05$). KİDP grubunda BOS NfH ve BDNF düzeyleri ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark yoktu. AİDP grubunun BOS NfH ve BDNF düzeyleri KİDP grubuna göre anlamlı derecede yüksek çıktı ($p<0,05$).

Bu sonuçlardan yola çıkarak AİDP ve KİDP hastalarında; ikincil proksimal aksonal hasara bağlı olarak BOS'ta NfL, NfH ve GFAP seviyelerinin yükseldiğini, SM'nin miyelin yıkımı ve yeniden yapılanmasının bir göstergesi olabileceğini ve BDNF'in remiyelinizasyonu iyileştirmeye yönelik telafi edici etkisini desteklediğimizi söyleyebiliriz. Sonuç olarak AİDP ve KİDP hastalıklarının erken teşhis ve ayırıcı tanısında bu beş biyomarkerin umut vadeden hedefler olabileceği önerilmektedir.

ANAHTAR KELİMELE: Akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati, Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati, Biyobelirteç, Beyin omurilik sıvısı

ABSTRACT

COMPARİSON OF SOME NEUROİNFLAMMATORY BİOMARKERS İN ACUTE AND CHRONİC İNFLAMMATORY DEMYELİNATING POLYNEUROPATHİES

PHD THESIS

ÜMİT ATASEVER

BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY

INSTITUTE OF GRADUATE STUDIES

DEPARTMENT OF NEUROSCIENCE

(SUPERVISOR: ASSOC. PROF. DR. CANAN AKÜNAL)

(CO-SUPERVISOR: ASSİST. PROF. DR. HAYRİYE SOYTÜRK)

BOLU, JANUARY 2025

XIV + 103 pages

The present study aimed to determine the levels of certain biomarkers associated with neuronal inflammation, including neurofilament light chain (NfL), neurofilament heavy chain (NfH), sphingomyelin (SM), glial fibrillary acidic protein (GFAP), and brain-derived neurotrophic factor (BDNF), in cerebrospinal fluid (CSF) samples obtained from patients diagnosed with acute or chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP or CIDP) who presented to the Neurology Clinic of BAİBÜ Education and Research Hospital. Additionally, the study sought to investigate the relationships between these biomarker levels and various demographic factors, blood parameters, and electrophysiological (EMG) data.

Medical records of patients who presented to the Neurology Clinic of BAİBÜ Education and Research Hospital between December 2023 and October 2024 and underwent lumbar puncture (LP) for diagnostic purposes were retrospectively reviewed. CSF samples and clinical data of 20 AIDP patients, 18 CIDP patients, and 15 patients with pseudotumor cerebri (PTS), included as the unhealthy control group, were analyzed.

The CSF levels of NfL, NfH, GFAP, SM, and BDNF in the AIDP group were significantly higher than those in the PTS group ($p<0.05$). In the CIDP group, CSF NfL, GFAP, and SM levels were significantly elevated compared to the PTS group ($p<0.05$), while no significant difference was observed in CSF NfH and BDNF levels between the CIDP and PTS groups. Furthermore, the AIDP group had significantly higher levels of NfH and BDNF in CSF compared to the CIDP group ($p<0.05$).

These findings suggest that in AIDP and CIDP patients, the elevation of CSF NfL, NfH, and GFAP levels may be associated with secondary proximal axonal damage. Additionally, SM could serve as an indicator of myelin breakdown and remodeling, while the compensatory effect of BDNF may support remyelination. In conclusion, these five biomarkers may represent promising targets for the early diagnosis and differential diagnosis of AIDP and CIDP.

KEYWORDS: Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy, Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, Biomarker, Cerebrospinal fluid

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	ix
KISALTMA ve SEMBOLLER LİSTESİ	x
TEŞEKKÜR	xiv
1. GİRİŞ.....	1
1.1 Guillain–Barré Sendromu (GBS)	6
1.1.1 Epidemiyolojisi.....	7
1.1.2 Patogenezi.....	9
1.1.3 Patofizyolojisi.....	11
1.1.4 Klinik Özellikleri.....	15
1.1.5 GBS Alt Tipleri	18
1.1.5.1 Akut İnflamatuar Demiyelinizan Polinöropati (AİDP).....	18
1.1.5.2 AMAN ve AMSAN	20
1.1.5.3 Miller-Fisher Sendromu (MFS)	23
1.1.6 Tanı ve Ayırıcı Tanı	23
1.1.6.1 Laboratuvar Çalışmaları.....	25
1.1.6.2 BOS Analizleri	26
1.1.6.3 Sinir İletim Çalışmaları	26
1.1.6.4 Nörogörüntüleme	27
1.1.7 Tedavi	27
1.2 Kronik İnflamatuar Demiyelinizan Polinöropati (KİDP)	30
1.2.1 Epidemiyolojisi.....	31
1.2.2 Patofizyolojisi.....	32
1.2.3 Klinik Özellikleri.....	35
1.2.4 KİDP Varyantları.....	37
1.2.4.1 Tipik KİDP	37
1.2.4.2 Atipik KİDP	39
1.2.5 Tanı ve Ayırıcı Tanı	40
1.2.5.1 Sinir İletim Çalışmaları	42
1.2.5.2 BOS İncelemesi.....	43
1.2.5.3 Nörogörüntüleme	43
1.2.6 Tedavi	44
1.2.7 Prognoz.....	46
1.3 Psödotümör Serebri (PTS).....	47
1.4 Nörofilament Hafif Zincir (NfL) ve Nörofilament Ağır Zincir (NfH)	50
1.5 Beyin Türevli Nörotrofik Faktör (BDNF)	52

1.6 Glial Fibriler Asidik Protein (GFAP)	53
1.7 Sfingomiyelin (SM)	55
2. MATERYAL ve YÖNTEM.....	57
2.1 Hastaların Seçimi ve Çalışma Gruplarının Oluşturulması.....	57
2.2 Hastalardan BOS Numunelerinin Alınması ve Saklanması	58
2.3 ELISA Yöntemi ile BOS Numunelerinin Çalışılması	58
2.4 Mevcut Kan ve BOS Değerlerinin Çalışmaya Dahil Edilmesi.....	59
2.5 Mevcut EMG Verilerinin Çalışmaya Dahil Edilmesi.....	59
2.6 İstatistiksel Analiz	60
3. BULGULAR	61
3.1 Gruplara Ait Sosyodemografik Bilgiler.....	61
3.2 Tüm Grupların Normallik Varsayımı Analizi	61
3.3 Cinsiyet Değişkeni Mann-Whitney U Testi Sonuçları	62
3.4 Tüm Gruplara Ait Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	64
3.5 Tüm Gruplara Ait Korelasyon Analizi Sonuçları	69
4. TARTIŞMA	72
5. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	83
KAYNAKLAR	86
EKLER.....	103

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1. Enfeksiyonlar, anti-gangliosid antikorları ve GBS'nin klinik seyri arasındaki ilişki	12
Şekil 1.2. Guillain-Barré sendromunda otoimmün yanıt	14
Şekil 1.3. GBS varyantları ve klinik bulguları.....	17
Şekil 1.4. AİDP ve AMAN patogenezi.....	22
Şekil 1.5. KİDP'de bağışıklık yanıtı ve inflamatuvar süreçler	34
Şekil 1.6. Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropatiye terapötik yaklaşım	45
Şekil 1.7. BOS ve kanda, nöroaksonal hasar sonucu nörofilament salınımı ...	51
Şekil 1.8. Schwann hücrelerinin periferik sinir sistemindeki rejeneratif akson yönlendirme üzerindeki koruyucu etkisi	53
Şekil 1.9. Glial fibriler asidik protein izoformları ve astrosit hasarı sonrası GFAP salınımı	54
Şekil 1.10. Sfingomiyelin metabolizmasındaki önemli adımlar.....	56
Şekil 2.1. Reaktif hazırlığı	58
Şekil 2.2. ELİSA çalışma protokolü	59
Şekil 3.1. Katılımcılara ait sosyodemografik bilgiler	61
Şekil 3.2. Cinsiyet gruplarına ait IgG index ve homosistein seviyeleri.....	63
Şekil 3.3. Cinsiyet gruplarına ait BOS SM seviyeleri	63
Şekil 3.4. Cinsiyet gruplarına ait sural sinir latansı değerleri	64
Şekil 3.5. Tanı gruplarına ait serum glukoz ve BOS glukoz seviyeleri.....	66
Şekil 3.6. Tanı gruplarına ait QAlbümün ve CRP seviyeleri	66
Şekil 3.7. Tanı gruplarına ait BOS protein seviyeleri.....	67
Şekil 3.8. Tanı gruplarına ait BOS NfH ve BOS NfL seviyeleri.....	68
Şekil 3.9. Tanı gruplarına ait BOS SM ve BOS GFAP seviyeleri.....	68
Şekil 3.10. Tanı gruplarına ait BOS BDNF seviyeleri.....	69
Şekil 3.11. Tüm gruplarda BOS SM ve QAlb, serum glukoz, BOS protein XY dağılımı.....	69
Şekil 3.12. Tüm gruplarda BOS NfL ve QAlb, serum glukoz, BOS protein XY dağılımı.....	70
Şekil 3.13. Tüm gruplarda BOS GFAP ve QAlb, serum glukoz, BOS protein XY dağılımı.....	71

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1.1. Guillain-Barré sendromu için Brighton tanı kriterleri	25
Tablo 1.2. KİDP klinik özellikleri	37
Tablo 1.3. Psödotümör serebri sendromu tanısı için gerekli kriterler	49
Tablo 3.1. Normallik varsayımı analizi	62
Tablo 3.2. Tüm gruplara ait mevcut BOS ve serum değerlerinin karşılaştırılması	64
Tablo 3.3. Tüm gruplara ait BOS biyomarker değerlerinin karşılaştırılması...	67



KISALTMA ve SEMBOLLER LİSTESİ

AİDP	: Akut İnflamatuvar Demiyelinizan Polinöropati
AKT	: Protein Kinaz B
AMAN	: Akut Motor Aksonal Nöropati
AMSAN	: Akut Motor ve Duyusal Aksonal Nöropati
AQP4	: Akuaporin 4
BDNF	: Beyin Türevli Nörotrofik Faktör;
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CaMK	: Kalmodulin Bağımlı Protein Kinaz
CerS	: Seramid Sentaz
CISP	: Kronik İmmün Duyusal Poliradikülopati
CMAP	: Bileşik Kas Aksiyon Potansiyeli
CREB	: cAMP Yanıt Elemanı Bağlayıcı Protein
DADS	: Distal Edinsel Demiyelinizan Simetrik Nöropati
EAN	: Deneysel Otoimmün Nöropati
EBV	: Epstein-Barr Virüsü
EFNS/PNS	: European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society
ELISA	: Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Analizi
EMG	: Elektromiyografi
ERK	: Hücre Dışı Sinyal ile Düzenlenen Kinazlar
GBS	: Guillain-Barre Sendromu
GFAP	: Glial Fibriler Asidik Protein

GM-CSF	: Granülosit-Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
IFNγ	: İnterferon Gamma
IgG	: İmmünoglobulin G
IgM	: İmmünoglobulin M
IL-10	: İnterlökin 10
IL-6	: İnterlökin 6
IL-8	: İnterlökin 8
IP3	: İnositol Trisfosfat 3
IRAK	: İnterlökin-1 Reseptörüne Bağlı Kinaz
IVIg	: İntravenöz İmmünoglobulin
IκB	: B Hücrelerindeki Kappa Hafif Polipeptit Gen Artırıcısının İnhibitörü
KBB	: Kan Beyin Bariyeri
KIDP	: Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Polinöropati
LP	: Lomber Ponksiyon
MAC	: Membran Atak Kompleksi
MADSAM	: Multifokal Edinsel Demyelinizan Duysal ve Motor Nöropati
MAG	: Miyelin İlişkili Glikoprotein
MAPK	: Mitojen ile Aktive Olan Protein Kinaz
MFS	: Miller Fisher Sendromu
MMN	: Multifokal Motor Nöropati
MMSE	: Mini Mental Durum Testi

MoCA	: Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
Nf	: Nörofilament
NfH	: Nörofilaman Ağır Zinciri
NfL	: Nörofilaman Hafif Zinciri
NF-κB	: Nükleer Faktör Kappa B
NGF	: Sinir Büyüme Faktörü
NK	: Doğal Öldürücü Hücre
p75NTR	: p75 Nörotrofin Reseptörü
PI3K	: Fosfoinositid 3 Kinaz
PKC	: Protein Kinaz C
PLC-γ	: Fosfolipaz C Gamma
PTS	: Psödötümör Serebri
QA1b	: Albumin Kat Sayısı
S1P	: Sfingozin 1-Fosfat
SC	: Schwann Hücresi
SCIg	: Subkutan İmmünoglobulin
SK	: Sfingozin Kinaz
SM	: Sistemik Mastositoz
SMS	: Sfingomiyelin Sentaz
SPSS	: Sosyal Bilimler için İstatistik Programı
Th	: Yardımcı T hücreleri

TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
tPA	: Doku Plazminojen Aktivatörü
TRAF6	: Tümör Nekroz Faktörü Reseptörüne Bağlı Faktör 6
Trk	: Tirozin Kinazı Aktive Eden



TEŞEKKÜR

Doktora tez aşamamda bana yol gösteren, her türlü desteği sağlayan, akademik tecrübeleriyle beni yetiştiren ve bu süreçlerde manevi desteğini esirgemeyen çok değerli danışmanım Sayın Doç. Dr. Canan AKÜNAL ve çok değerli ikinci danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Hayriye SOYTÜRK hocalarıma saygılarımı sunar ve sonsuz teşekkür ederim.

Bu doktora programına başlamama vesile olan, doktora sürecim boyunca yardımını ve desteğini esirgemeyen hem akademik hem de manevi yönden gelişmemi sağlayan, hocadan ziyade bir baba şefkatiyle yaklaşan çok kıymetli anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Erol AYAZ hocama saygılarımı sunar ve sonsuz teşekkür ederim.

Doktora çalışmamda danışmanlarım kadar katkısı olan, beni kendi doktora öğrencilerinden ayırmayan, tüm sorularımı sabırla cevaplayan ve yardımını asla esirgemeyen çok değerli Nöroloji AD öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Şule AYDIN TÜRKOĞLU hocama saygılarımı sunar ve sonsuz teşekkür ederim.

Ayrıca desteklerinden dolayı BAİBÜ Nöroloji AD'na, sevgili DEHAM çalışanlarına, tez projemi destekleyen BAİBÜ Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimi'ne ve tabi ki her zaman yanımda olan canım aileme sonsuz teşekkür ederim.

.

1. GİRİŞ

Polinöropatiler (periferik nöropatiler), yetişkinlerde ve özellikle yaşlılarda periferik sinir sisteminin en sık görülen bozukluğudur ve yaşa bağlı olarak tahmini prevalansı %5-8 arasındadır (Eggermann vd., 2018). Polinöropati belirtileri, duyuusal, motor veya otonom sinir liflerinin etkilenmesine bağlı olarak kategorize edilebilir. Duyusal lifler, vibrasyon hissi ve propriosepsiyonu ileten geniş çaplı lifleri ve ağrı ve sıcaklık hissini ileten küçük çaplı lifleri içerir. Her iki modalite de incelenmelidir çünkü bunların göreceli bozulmaları neden hakkında ipuçları verir (Sousa-Valente ve Brain, 2018). Polinöropatilerin altta yatan nedene bağlı olarak birçok türü bulunmaktadır. Bunlar; genetik, metabolik, immün aracılı, alkole bağlı ve idyopatik gibi çeşitli sınıflandırmalarla tanımlanmaktadır (Mirian vd., 2023; Shastri vd., 2023). İmmün aracılı nöropatiler, bağışıklık sisteminin düzensizliğine bağlı olarak periferik sinir sistemini (PSS) etkileyen heterojen bir hastalık grubudur. Hastalığın seyri değişkendir; akut, subakut, kronik veya atak ve düzelme karakteristiğine sahip olabilir. Bu tür periferik nöropatiler genellikle ilerleyici kas zayıflığı ile karakterize edilir, bunlara duyuusal eksiklikler eşlik eder ve PSS'deki otoantijenlere karşı immün tepkiden kaynaklanabilir. Guillain-Barre sendromu (GBS) ve alt tipleri, kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (KİDP), multifokal motor nöropati (MMN) ve paraproteinemik nöropatiler gibi çeşitli immün aracılı nöropati türleri vardır. Ana patofizyolojinin immün aracılı olduğu göz önüne alındığında, erken teşhisle nöropatilerin potansiyel tedavisinin mümkün olduğu anlamına gelebilir (Shastri vd., 2023).

GBS, tüm miyelinli sinirleri etkileyebilen akut başlangıçlı immün aracılı polinöropatidir (Shahrizaila vd., 2021). Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da GBS insidansının 100.000 kişi-yıl başına 0,81 ila 1,89 (medyan 1,1) vaka olduğu tahmin edilmektedir. İnsidans yaş ilerledikçe sürekli artar ve bu bozukluk erkeklerde kadınlara göre biraz daha sık görülür. GBS, tahmini olarak 100.000 kişi-yıl başına bir-iki vaka ile en yaygın akut gevşek felç nedenidir (Sejvar vd., 2011). GBS'li hastalar tipik olarak duyu semptomları, kollara ve kraniyal sinirlere yayılan ilerleyici uzuv zayıflığı ile başvururlar. Akut dönem genellikle günler içinde semptomların hızla ilerlemesi ile karakterizedir ve maksimum düzeyine 2–4 hafta içinde ulaşır (Rajabally ve Uncini, 2012). Bununla birlikte, GBS'nin klinik sunumu ve seyri oldukça değişkendir ve farklı klinik varyantlar mevcuttur. GBS tanısı esas

olarak öykü ve klinik özelliklere dayanır. Genellikle elektrofizyolojik çalışmalar (EMG) ve beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi ile desteklenir (Busl vd., 2023). Elektrofizyolojik çalışmalar periferik sinir fonksiyon bozukluğunun kanıtını sağlar ek olarak demiyelinizan, motor aksonal ve duysal aksonal polinöropatiler arasında ayırım yapar. İntravenöz immünoglobulin (İVİG) ve plazmaferez, GBS için etkili tedaviler olarak kanıtlanmıştır (Busl vd., 2023; Hadden vd., 1998).

GBS'de ölüm oranları %1 ile %13 arasında değişmektedir (van den Bergh vd., 2013; Yi vd., 2022). GBS'li hastalarda en yaygın ölüm nedenleri solunum ve kardiyovasküler komplikasyonlardır. Mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda ölüm oranları %20'ye kadar çıkmaktadır (de Boisanger, 2016). Öte yandan, çoğu hastada GBS genellikle olumlu prognoza sahip geri döndürülebilir bir hastalıktır. Akut faz sırasında, tüm GBS'li hastaların yaklaşık %10-30'u mekanik ventilasyon gerektirir (Green vd., 2018). Diyafram zayıflığı nöromüsküler hastalarda solunum yetmezliğinin ana nedenidir. Ancak solunum yetmezliği aynı zamanda orofaringeal kas zayıflığı veya zayıf öksürük gücü nedeniyle ortaya çıkabilecek aspirasyon ve pnömoni gibi pulmoner komplikasyonların sonucu olabilir (Rabinstein ve Wijdicks, 2003). Solunum yetmezliği için çeşitli belirteçler tanımlanmıştır. Birkaç belirtecin varlığı mekanik ventilasyon ihtiyacı riskini artırır, bu da tahmin skorlarının geliştirilmesine yol açmıştır (Sejvar vd., 2011). Akut fazdan sonra, genellikle motor gücün ve fonksiyonun geri kazanılmasına odaklanılır (Busl vd., 2023).

GBS'nin en yaygın iki formu, akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (AİDP) ve akut motor aksonal nöropati (AMAN) olarak bilinir. En yaygın alt tipi (vakaların yaklaşık %85'i) AİDP iken, AMAN gibi daha az yaygın formlar belirli coğrafi bölgelerde daha sık görülür (Hadden vd., 1998). Hastalığın klinik özellikleri arasında klasik olarak simetrik olarak alt ekstremitelerden başlayan güçsüzlük, parestezi ve ağrı gibi semptomlar izlenir. Hastalığın ilerlemesi hızlıdır, ilerleme birkaç gün ile 1 ay arasında sürebilir (Rabie ve Nevo, 2009). AİDP'deki elektrodiagnostik kriterler genellikle distal motor veya F-dalga gecikmesinin uzaması, motor iletim yavaşlaması veya motor iletim bloğu gibi bir veya daha fazla demiyelinizasyon elektrodiagnostik özelliğinin varlığına dayanır (Italian Guillain–Barré Study Group, 1996; Alam vd., 1998). Hastalık yılın herhangi bir zamanında ve tüm yaşlarda görülebilir (Yuki ve Hartung, 2012). Öncesinde genellikle hastalığı tetikleyen geçirilmiş bir enfeksiyon veya başka etiyolojik faktör vardır. Bu akut

immün aracılı nöropatinin, spinal köklerde ve periferik sinirlerde Schwann hücreleri (SC'ler) ve miyelin epitoplarına karşı aktive olmuş T hücreleri ve antikor yanıtı tarafından gerçekleştirilen hasarı yansıttığı düşünülmektedir. AİDP periferik sinir gangliosidleri ve glikolipitlerine spesifik antikorlarla sıklıkla ilişkilendirilmektedir (Delanoe vd., 1998; Jones, 1996; Ryan, 2005).

KİDP, periferik sinir ve sinir kökü fonksiyonunun edinilmiş bir otoimmün bozukluğudur. Tipik olarak proksimal ve distal simetrik güçsüzlük, arefleksi ve 8 haftadan uzun süren hastalık ilerlemesi ile ortaya çıkar (Dyck ve Tracy, 2018). Durum ilk olarak 1975 yılında Peter J. Dyck tarafından tanımlanmış ve adlandırılmıştır (Dyck vd., 1975). Klinik özellikler ağırlıklı olarak kas güçsüzlüğü ve duyuşsal ataksi üreten büyük miyelinli lif tutulumudur. Yıllık insidansın 100.000 kişide yaklaşık bir olduğu tahmin edilmektedir; yaygınlık rakamları, tanı kriterlerine ve kullanılan hasta tespit tekniklerine bağlı olarak 100.000 nüfusta 3 ila 9 vaka arasında büyük ölçüde değişmektedir (Laughlin vd., 2009; Broers vd., 2019). Epidemiyolojik çalışmalar, yaşla birlikte artan insidans ve prevalans ile erkeklerde daha yaygın olduğunu göstermektedir (Broers vd., 2019). Risk faktörleri henüz bilinmemektedir. KİDP, klinik ve immünolojik olarak daha önce düşünüldüğünden daha heterojendir, bu da distal baskın ve asimetrik varyantlar da dahil olmak üzere geniş bir KİDP varyant grubunun oluşmasına neden olmuştur (Kieseier vd., 2018; Viala, 2016; Doneddu vd., 2019). KİDP teşhisi, özellikle proksimal kasları tutan tipik ilerleyici veya tekrarlayan duyuşsal-motor polinöropati göstermeyen hastalarda zor olabilir. KİDP, tedavi edilebilir bir durumdur. Bu nedenle teşhis gecikmesinden kaçınmak önemlidir, ancak KİDP'nin yanlış teşhisi yaygındır (Allen vd., 2018a; Allen vd., 2018b). Teşhis zor olabilir çünkü Avrupa Nöroloji Dernekleri Federasyonu/Periferik Sinir Derneği (EFNS/PNS) 2010 elektro-diyagnostik kriterlerini karşılayan demiyelinizan özellikler, klinik olarak KİDP olduğu düşünülen hastalarda her zaman mevcut değildir (van den Bergh vd., 2010). Bu hastalarda, ultrason veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile yapılan sinir görüntülemesi, immün aracılı polinöropati varlığını gösteren proksimal medyan sinir veya sinir kökü genişlemesini gösterebilir (Allen ve Lewis, 2015).

İnflamatuar polinöropatiler genellikle akut ve kronik formlara ayrılır, ancak sunumları oldukça değişken olabilir ve bazı durumlarda diğer inflamatuvar olmayan nöropatilerden ayırt edilmesi zor olabilir. Güvenilir prognostik biyobelirteçlerin

eksikliği nedeniyle hastalığın seyri, prognozu ve immünomodülatör tedaviye yanıtı tahmin etmek zordur (Shahrizaila vd., 2021; Eftimov vd., 2020).

Nörofilamentler, yapısal destek sağlayan olgun nöronların en bol bulunan sitoskeletal bileşenidir. Ancak akson iletimi, organellerin dağılımı ve sinaptaki reseptör geri dönüşümü gibi önemli hücresel süreçleri de kontrol ederler (Bomont, 2021). Nörofilament hafif zinciri (NfL) ve nörofilament ağır zincir (NfH) özellikle ilgi çekicidir ve travmatik, inflamatuvar ve nörodejeneratif hastalıklar dahil olmak üzere çeşitli farklı nörolojik bozukluklarda akson hasarının belirteçleri olduğu düşünülmektedir (Lee vd., 2020). Nörofilamentler çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda araştırılmış ve umut vadeden sonuçlar bildirilmiştir (Halbgebauer vd., 2022; Williams vd., 2021; Lee vd., 2020).

Glial fibriler asidik protein (GFAP) yakın zamanda, ağırlıklı olarak meningoensefalit olarak görülen inflamatuvar bir merkezi sinir sistemi bozukluğu için antijenik bir belirteç olarak tanımlanmıştır (Fang vd., 2016). Çoklu izoformlara sahip bir ara filament proteini olan GFAP, astrositlerde yüksek oranda ifade edilir ancak periferik sinir sisteminde (PSS) de bulunur. PSS'de, GFAP'nin olgunlaşmamış SC'lerden ve miyelinleştirmeyen SC'lerden ifade edildiği bilinmektedir (Yang ve Wang, 2015).

Sphingomyelin (SM), hücresel membranlarda en bol bulunan sfingolipidlerdendir. Polar baş grubu fosfokolin ve hidrofobik omurga seramidden oluşur (Chakraborty ve Jiang, 2013). Kimyasal özellikleri ve kolesterol ile olan önemli etkileşimleri, sinyal platformları olarak işlev gören membran mikro alanlarının oluşumuna katkıda bulunur (Lingwood ve Simons, 2010). Dahası, SM metabolizması sinyal iletimi için önemli ikinci haberciler (örneğin, seramidler) üretir (Hannun ve Obeid, 2018). SM, özellikle nöronların plazma ve sinaptik membranlarında zenginleşmiştir. Sinapslarda nörotransmitter reseptör fizyolojisini ve dendritik omurga dinamiklerini modüle eder (Wheeler vd., 2009). Aynı zamanda, nöronlarda aksonal polaritenin kurulması, otofaji ve kalsiyum homeostazı gibi diğer önemli fizyolojik süreçlere de katkıda bulunur. Bu önemli rollere uygun olarak, nöronal SM seviyelerindeki değişiklikler ciddi nörolojik hastalıklara yol açar (Ledesma vd., 1999; Perez-Canamas vd., 2017).

Stresli olaylarla başa çıkabilmek için beyin hücreleri, anti-inflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri ve nörotrofik faktörler gibi nöronal hayatta kalmayı destekleyebilecek çeşitli maddeler salgılar. En iyi çalışılmış nörotrofinlerden biri

beyin türevli nörotrofik faktördür (BDNF) (McEwen, 2012). BDNF, sinir büyüme faktörü (NGF) ve nörotrofinler 3 ve 4'ü de içeren nörotrofin ailesinin bir üyesidir. BDNF gen ekspresyonu, geniş bir yelpazedeki endojen ve eksojen uyaranlar (örneğin stres, fiziksel aktivite, beyin hasarı, diyet) tarafından güçlü bir şekilde düzenlenir (Aid vd., 2007; Pruunsild vd., 2007). BDNF beyinde çok çeşitli işlevlere sahiptir ve beyin çeşitli yapılarında oldukça bol miktarda bulunur. Beyinde BDNF, plastisite, nöronal sağkalım, yeni sinapsların oluşumu, dendritik dallanma ve uyarıcı ve inhibe edici nörotransmitter profillerinin modülasyonunda rol oynar (Edelmann vd., 2014; Panja ve Bramham, 2014).

AİDP ve KİDP tanısı klinik özellikler, elektrofizyolojik çalışmalar ve beyin omurilik sıvısı analizine dayanarak konur. GBS heterojen bir hastalıktır ve temel klinik özellikleri paylaşan ve farklı klinik fenomenolojik, elektrofizyolojik ve patolojik özelliklerine göre sınıflandırılan çeşitli varyantlara sahiptir (Liu vd., 2018). Son 20-30 yılda immün aracılı bozukluklar için etkili moleküler bazlı hedefe yönelik biyolojik tedavilerin geliştirilmesindeki ilerlemelerle birlikte, özellikle hastalarda plazmaferez (plazma değişimi) ve intravenöz immünglobulin (IVIg) tedavisine göre daha üstün sonuçlarla GBS'yi güvenli bir şekilde tedavi eden ilaçları belirleme yönünde bir çaba vardır (Davidson vd., 2017). KİDP hastalarının yaklaşık %25'i steroidler, plazmaferez ve IVIg'lerle kanıta dayalı birinci basamak tedaviye yanıt vermez. Altta yatan patofizyolojinin temel yönlerinin tam olarak anlaşılmaması nedeniyle bireyselleştirilmiş immünomodülatör tedavi mevcut değildir. Hastalığın seyrini izlemeye yönelik objektif ve güvenilir araçlar eksik olduğundan tedaviye yanıtın tanımlanması genellikle zordur (Fisse vd., 2020). Günümüzde hem AİDP hem de KİDP hastalıklarının erken tanı, tedavi ve prognozun takibi için yeterli veri mevcut değildir. Bu durum, hastalıkların heterojen doğası, alt tiplerinin iyi tanımlanamaması, hastalara verilen tedavilerin farklı yanıtlar oluşturmaması, farklı coğrafi koşulların etkisi gibi nedenlerle açıklanabilir.

Bu doğrultuda sunulan çalışmada, BAİBÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji kliniğine başvurmuş ve AİDP veya KİDP tanısı almış hastaların BOS örneklerinden nöronal inflamasyonla ilişkilendirilen bazı biyomarkerların (NfL, NfH, SM, GFAP, BDNF) oranları saptanarak, bu oranların çeşitli demografik faktörler, kan değerleri ve elektrofizyolojik (EMG) verilerle ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

1.1 Guillain–Barré Sendromu (GBS)

GBS, tüm miyelinli sinirleri etkileyebilen ve akut felcin en yaygın nedeni olarak kabul edilen immün aracılı bir polinöropatidir. Genel popülasyonda yılda 100.000 bireyde 0,6-4 oranında bir insidans bildirilmektedir. GBS genellikle her yaştan ve cinsiyetten çocukları ve yetişkinleri etkiler, ancak yaş ilerledikçe insidansı artar ve erkeklerde daha fazla görülür. En yüksek hastalık görülme oranının ise 50 ile 74 yaş arasında olduğu bildirilmiştir (Shahrizaila vd., 2021; Konuşkan vd., 2018; Willame vd., 2021). Belirli bölgelerde, GBS insidansı son yıllarda belirgin bir artış göstermiştir, Tayland gibi bazı ülkeler yıllık vaka sayısında neredeyse iki kat artış bildirirken, Peru 2019 yılında büyük bir GBS salgını tanımlamıştır (Kim vd., 2021; Wachira vd., 2021). GBS, viral etiyojisi (özellikle organ nakli sonrası Sitomegalovirüs – CMV, Epstein-Barr virüsü – EBV, insan immün yetmezlik virüsü – HIV, Zika virüsü, Batı Nil virüsü ve en son olarak COVID-19) vakaların yarısından fazlasında para-enfeksiyöz bir durumdur (Florian vd., 2021; Calvet vd., 2018; Nejad vd., 2021). Virüslerin yanı sıra, *Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumonia* veya *Borrelia Burgdorferi* gibi bazı bakteriyolojik patojenler de GBS'yi tetiklemekte etkili olabilmektedir. GBS'yi önceleyen tipik enfeksiyon üst solunum yollarında lokalize olur, ancak gastrointestinal sistem veya diğer sistemleri de etkileyebilir. Diğer hastalık nedenleri arasında; aşılar, cerrahi müdahaleler, travma, kemik iliği nakli ve disemine lupus eritematozus, sarkoidoz veya Hodgkin lenfoma gibi belirli sistemik hastalıklar bulunmaktadır (Florian vd., 2021; Merzkani vd., 2017; ramos vd., 2021).

GBS hastaları genellikle duyuşal semptomlar ve kollara ve kraniyal sinirlere yayılan ilerleyici uzuv zayıflığı ile başvururlar. Akut dönem, genellikle günler içinde semptomların hızla ilerlemesi ile karakterizedir ve semptomlar 2-4 hafta içinde maksimuma ulaşır (Rajabally ve Uncini, 2012). Ancak, GBS'nin klinik prezentasyonu ve seyri oldukça değişkendir ve farklı klinik varyantlar mevcuttur. GBS tanısı esas olarak öykü ve klinik özelliklere dayanır ve genellikle elektrofizyolojik çalışmalar ve beyin omurilik sıvısı incelemesi ile desteklenir (Leonhard vd., 2019; Willison vd., 2016). Elektrofizyolojik çalışmalar, periferik sinir disfonksiyonunun kanıtlarını sağlar ve demiyelinizan, motor aksonal ve duyuşal aksonal polinöropatiler arasında ayrım yapar. İntravenöz immünoglobulin ve plazmaferez, GBS için etkili tedaviler olarak kanıtlanmıştır (Hadden vd., 1998; van den Bergh vd., 2013; Willison vd., 2016).

GBS'de ölüm oranları %1 ile %13 arasında değişmektedir. GBS hastalarındaki en yaygın ölüm nedenleri solunum ve kardiyovasküler komplikasyonlardır ve mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda ölüm oranları %20'ye kadar çıkabilmektedir. Öte yandan, çoğu için GBS, genellikle olumlu prognozla tersine çevrilebilir bir hastalıktır (Busl vd., 2023; Yiv vd., 2022; de Boisanger, 2016). GBS çeşitli olası formlarda ortaya çıkar; bunların en önemlileri ve sık görülenleri AİDP, akut motor aksonal nöropati (AMAN), akut motor-duyusal aksonal nöropati (AMSAN) ve Miller Fisher sendromu'dur (MFS) (Busl vd., 2023).

1.1.1 Epidemiyolojisi

GBS, birçok ülkede bildirilmiş olup geniş bir insidans aralığına sahiptir. GBS'nin gerçek insidansı, özellikle dünyanın gelişmekte olan bölgelerinde sınırlı epidemiyolojik veri nedeniyle bilinmemektedir. 2009 yılında yapılan dünya çapında bir epidemiyolojik sistematik inceleme (başlıca Kuzey Amerika ve Avrupa çalışmalarına dayanarak) yetişkinlerde GBS insidansının yılda 100.000'de 1,1 ile 1,8 arasında, çocuklarda (16 yaş altı) ise yılda 100.000'de 0,6 civarında olduğunu göstermiştir (McGrogan vd., 2009). Çin'de yapılan başka bir epidemiyolojik çalışma, 100.000 kişi-yıl başına ham insidansın 1,7 olduğunu ortaya koymuştur (Liou vd., 2016). Kuzey Amerika ve Avrupa'da yayımlanmış makaleler üzerine yapılan bir sistematik inceleme, GBS insidansının 100.000 kişi-yıl başına 2,66'ya kadar çıkabileceğini göstermiştir. Erkekler, GBS geliştirme açısından önemli ölçüde daha yüksek bir risk taşımaktadır ve risk her 10 yıllık artışla %20 artmaktadır. Dünyanın bazı bölgelerinde, kış aylarında GBS insidansı yaz aylarına göre daha yüksektir; bu durum, bazı enfeksiyöz ajanların prodromal dönemleriyle ilgili olabilir (Sejvar vd., 2011).

Farklı popülasyonlarda GBS insidansındaki farklılıklar, genetik duyarlılıktaki veya nedensel patojenlere maruz kalmadaki farklılıkları yansıtabilir. GBS'li hastalarda birçok farklı enfeksiyon tanımlanmış olsa da, vaka-kontrol çalışmaları yalnızca birkaç patojenle ilişki olduğunu ortaya koymuştur. *Campylobacter jejuni* en yaygın bildirilen enfeksiyondur: yetişkin hastaların %25-50'sinde bulunmuştur ve Asya ülkelerinde daha sık görülür (Jasti vd., 2016). GBS ile ilişkili diğer enfeksiyonlar arasında sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüsü, kızamık, influenza A virüsü ve *Mycoplasma pneumoniae* yanı sıra *enterovirus D68* ve Zika virüsü bulunur (Esposito ve Longo, 2017).

Son zamanlarda, Williams ve arkadaşları, Güney Galler, Birleşik Krallık'ta 2015 Ekim'den 2016 Ocak'a kadar olan 3 aylık bir dönemde akut flask paralizi olan dört çocukla zamansal olarak ilişkili 10 yetişkinde atipik GBS kümesi bildirmiştir. Tüm yetişkin vakaları erkek ve yaşları 24 ile 77 arasında değişmektedir. Yedi kişide başlangıçta belirgin yüz felci vardır. Mevcut elektrofizyolojik çalışmalar, beş yetişkinde aksonal tutulum göstermiştir. Yedi kişi, nörolojik semptomların başlamasından önce çeşitli solunum yolu hastalıkları bildirmiştir (Williams vd., 2016).

Zika virüsü enfeksiyonu ile ilişkili ilk GBS vakası, Ekim 2013 ile Nisan 2014 arasında Fransız Polinezyası'nda bildirilmiştir. GBS'li toplam 41 hastada anti-Zika virüsü immunoglobulin M (IgM) veya immunoglobulin G (IgG) tespit edilmiş ve hepsinde Zika virüsüne karşı nötralize edici antikorlar bulunmuşken, kontrol grubundaki 98 kişiden 54'ünde nötralize edici antikorlar mevcuttur. GBS'li 39 hastada Zika virüsü IgM pozitifdir ve 37'si nörolojik semptomların başlamasından ortalama 6 gün önce geçici bir hastalık yaşamıştır, bu da yakın zamanda Zika virüsü enfeksiyonunu düşündürmektedir. GBS'li hastalarda AMAN alt tipi ile uyumlu elektrofizyolojik bulgular ve hastalığın hızlı evrimi gözlemlenmiştir. 12 hastada solunum desteği gerekmiştir. Hiçbir hasta ölmemiştir. 13 hastada anti-glikolipid antikor aktivitesi bulunmuştur (Cao-Lormeau vd., 2016).

GBS, kuduz ve influenza A virüsüne karşı aşılanmış kişilerde de gözlemlenmiştir. 1976 A/H1N1 influenza aşı kampanyası sırasında, aşılanan 100.000 kişiden birinde GBS gelişmiştir; ancak, bu durum sonraki yıllarda görülmemiştir (Gadre vd., 2010). Mevsimsel influenza aşısının GBS riskini mutlak olarak nasıl etkilediğini değerlendirmek için, Hawken ve arkadaşları simülasyon modelleri ve GBS, influenza insidansı ve aşı etkinliğine ilişkin yaş ve cinsiyete özgü risklerin yayımlanmış tahminlerini kullanmışlardır (Hawken vd., 2015). Hipotetik olarak 45 yaşındaki bir kadın ve 75 yaşındaki bir erkek için, aşılanma ile aşılanmama arasındaki GBS risk fazlalığı sırasıyla -1 milyonda 0,36 (güven aralığı -1,22% ile 0,28 arasında) ve -1 milyonda 0,42 (güven aralığı -3,68 ile 2,44 arasında) bulunmuştur. Bu rakamlar, aşılamayla birlikte GBS riskinde küçük bir mutlak azalma olduğunu göstermektedir. Tipik koşullar altında (yani, influenza insidans oranları > %5 ve aşı etkinliği > %60), aşılanmanın GBS riskini azalttığı görülmüştür. Bu bulgular, influenza aşısının güvenliği konusunda güveni artırmalı

ve sağlık profesyonellerinin influenza aşıasını hastalarla tartışırken GBS riskini daha iyi bir bağlamda sunmalarına yardımcı olmalıdır (Esposito ve Longo, 2017).

Özellikle GBS geğmişi olan bireyleri aşıalamanın dikkatli olmayı gerektirebileceği belirli durumlar vardır. Ancak, özellikle grip için aşıların hastalığı önleme ve morbidite ve mortaliteyi azaltmadaki faydası, GBS'nin potansiyel riskine karşı tartılmalıdır. Genel olarak, aşılama, daha önce hastalığı geğirmiş hastalarda, aşıyla ilişkili olmadığı veya önceki üç ay içinde meydana gelmediği sürece kontrendike değildir; ancak, riskler ve faydalar vaka bazında tartışılmalıdır (Willison vd., 2016).

1.1.2 Patogenezi

1980'lerin sonlarına kadar, GBS miyelin bileşenlerine yönelik bağışıklık aracılı saldırı ile demiyelinizasyona ve ikincil aksonal hasara neden olan tek bir hastalık olarak kabul ediliyordu. Daha sonra, GBS'nin hedef antijenin yerine bağlı olarak AİDP ve AMAN alt türleri gibi geniş bir şekilde sınıflandırılabilceği anlaşıldı. Bu sınıflandırma, antiglikolipid antikorlarının keşfi ile birlikte, GBS patogenezinin anlaşılmasını genişletti (Hao vd., 2019).

Otopsi ęalıřmaları, AİDP'nin, makrofaj aracılı demiyelinizasyona dahil olan T hücreleri ve makrofajları iğer en inflamatuvar infiltratların varlığı ile karakterize olduğunu bulmuştur (Wanschitz vd., 2003). SC'lerde aktifleşmiş kompleman ürünlerinin birikimi tespit edilebilir, bu da antikor aracılı sinir hasarını düşündürür. Bu histopatolojik özelliklerin bazıları, miyelin, miyelin proteinleri (PMP22, P0 veya P2), galaktoserebrozid ile aktif olarak aşılanan veya P0-spesifik ve P2-spesifik T hücrelerinin adoptif transferi ile duyarlı hayvanlarda yeniden üretilebilir ve GBS'ye benzeyen tek fazlı bir hastalık olan deneysel otoimmün nörit (EAN) ortaya ęıkar (Gabriel vd., 1998). Hücresel bileşenlerin (T hücreleri ve makrofajlar) deneysel olarak tükenmesi hastalığı önler, bu da T hücreleri ve makrofajların bu EAN modelinde temel olduğunu gösterir; ancak, EAN'da tanımlanan patojenik mekanizmalar her zaman GBS için geçerli olmayabilir (Asbury ve McKhann, 1997).

AİDP'nin aksine, AMAN hastalarında belirgin T hücre inflamasyonu veya demiyelinizasyon olmaksızın birincil aksonal hasar görülür. IgG ve aktifleşmiş kompleman nodal ve internodal aksolemma üzerinde birikir. Makrofajlar, periaksonal boşluğa girer gibi görünür ve paranodal miyelin ayrılmasını takiben

nodal uzama meydana gelir, bu da nodal membran kapasitansındaki artış nedeniyle iletimin yavaşlamasına yol açar. Tavşanların GM1 gangliosidi ile aşılması, dolaşımdaki anti-GM1 antikorları, motor nöropati ve motor aksonlar ve periaksonal makrofajlarda IgG birikimi gibi patolojik bulgularla AMAN'a benzeyen bir hastalık oluşturabilir (Kuwabara ve Yuki, 2013; Yuki vd., 2001).

AMAN ve AİDP'nin farklı altta yatan patogenezi, klinik ve nörofizyolojik iyileşme desenlerinde farklılıklara neden olur. AİDP'de iyileşme, remiyelinizasyon sürecine ve ikincil aksonal dejenerasyon derecesine bağlıdır. AMAN'da ise iyileşme, antikor birikiminin neden olduğu aksonal değişikliklerin derecesine bağlıdır. Bu süreç, aksonal tomurcuklanmada antikor bağlanması ile daha da karmaşık hale gelir ve bu da aksonal rejenerasyonu engeller. AMAN hastalarının küçük bir kısmında, otoantikor aracılı iletim bloğunun çözülmesiyle iyileşme hızlı olabilir (Lehmann vd., 2007).

GBS alt tipleri, farklı sinirlerde hedef glikolipidlerin orantısız zenginleşmesini öneren spesifik antiganliosid antikorları ile sıklıkla ilişkilidir. Örneğin, AMAN hastaları genellikle GM1, GD1a ve GalNAc-GD1a'ya karşı IgG'lere sahiptir. Çalışmalar, insan duysal ve motor sinirlerinde benzer miktarlarda GM1 ve GD1a bulunduğunu öne sürse de glikolipidlerin ince özgülüğü ve yapısal yönelimi motor sinirlerin tercihli tutulmasına katkıda bulunabilir. Miller Fisher sendromu olan hastalar, ekstraoküler motor sinirlerin paranodal bölgelerinde eksprese edilen GQ1b'ye karşı reaktivite gösterir. Antikorlar ayrıca gangliosid kümelerini veya gangliosid komplekslerini hedef alabilir. Bu antikorlar, AMAN ile önemli ölçüde ilişkilidir ve ciddi hastalıklara neden olabilir (Lopez vd., 2008; Shahrizaila vd., 2014).

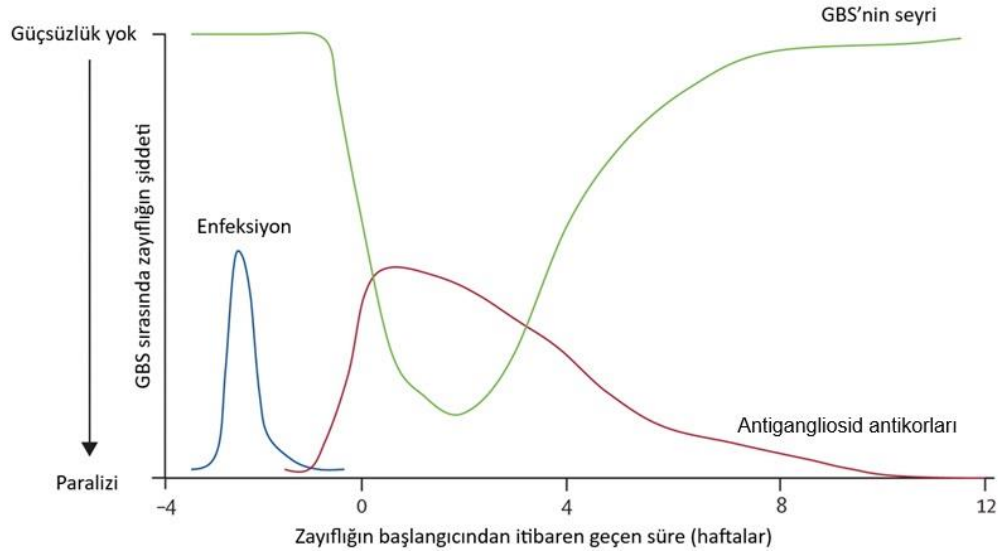
AİDP'deki hedef antijenler şu anda bilinmemektedir. EAN çalışmalarında, miyelin proteinleri (PMP22, P0 ve P2) ve nodal protein olan nörofaskin, olası hedefler olarak öne sürülmüştür. Ancak, hastalarda miyelin proteinlerine karşı otoantikorlar tespit edilmemiştir ve AİDP'li hastalarda anti-nörofaskin antikorları nadirdir. *M. pneumoniae* ile ilişkili AİDP'de galaktoserebrozide karşı antikorlar bildirilmiştir. AİDP'de olası diğer miyelin hedef epitopları arasında moesin, AMAN ve AİDP'de LM1 bulunmaktadır (Samukawa vd., 2014; Sawai vd., 2014).

Otoimmün durumlarda moleküler taklit kavramını kanıtlamak, patojenik mikroorganizma ile hastalık arasında nedensel bir ilişkiyi destekleyen yeterli kanıt gerektirir. *C. jejuni* ile ilişkili AMAN'da, çalışmalar hastalık patogenezinde

moleküler taklidin rolünü şu şekilde desteklemiştir: vaka-kontrol çalışmaları, GBS'li hastaların yaklaşık %26'sının, ev halkı kontrol grubunun ise %2'sinin *C. jejuni* enfeksiyonuna sahip olduğunu göstermiştir (Rees vd., 1995), bu da epidemiyolojik bir bağlantı kurmaktadır; *C. jejuni* ile ilişkili AMAN hastalarında anti-GM1 ve anti-GD1a antikorları da bulunmuştur (Ho vd., 1999). AMAN ile ilişkili *C. jejuni* suşlarının lipo-oligosakkaritlerinin şeker bileşenleri ile periferik sinirlerdeki gangliosidler arasında yapısal benzerlikler tespit edilmiştir ve duyarlılaştırılmış hayvanların GM1 ve *C. jejuni* lipo-oligosakkaritleri ile duyarlılaştırılması AMAN'a yol açmıştır (Van Doorn vd., 2008).

1.1.3 Patofizyolojisi

GBS'nin patofizyolojisi iki önemli aşamada açıklanabilir: immünolojik bir tetikleyici ile başlatılması ve aksonların ve/veya miyelinin immün aracılı bozulması. Çoğu vakada, GBS enfeksiyon sonrası gelişen bir hastalıktır ve hastaların üçte ikisi prodromal gastrointestinal veya solunum semptomları bildirmektedir. En sık tanımlanan patojenik tetikleyici olan *Campylobacter jejuni*, yüzey lipo-oligosakkaridi (LOS) ile konak periferik sinir gangliosidleri arasındaki moleküler taklit yoluyla her 1000 vakadan yaklaşık 1'inde GBS'ye yol açar. Bu durum, GM1, GD1a ve GQ1b gibi gangliosidleri hedefleyen çapraz reaksiyon veren antikorların üretimini tetikleyerek akso-glial hasara neden olur (Meyer Sauteur vd., 2016). GBS ile ilişkili diğer patojenler arasında Epstein-Barr virüsü (EBV), sitomegalovirüs (CMV), hepatit E virüsü (HEV), *Mycoplasma pneumoniae*, influenza A virüsü ve Zika virüsü bulunmaktadır. *Mycoplasma pneumoniae*, özellikle çocuklarda IgG izotipinde anti-galaktoserebrozid antikorları ile ilişkilidir. Bu patojenlerin çoğu ile akso-glial hasar arasındaki mekanistik ilişki belirsizliğini korumaktadır ve *C. jejuni* ile periferik sinir glikanları arasındaki moleküler taklit, GBS'deki en iyi açıklanan enfeksiyon sonrası bağlantı olmasına rağmen, *C. jejuni* enfeksiyonu sonrasında hastaların kendi glikanlarına toleransı nasıl kırdığı henüz açıklığa kavuşmamıştır (Van Doorn vd., 2008). GBS klinik seyrinin enfeksiyonlar ve anti-gangliosid antikorları ile ilişkisi aşağıdaki şekilde gösterilmiştir.



Şekil 1.1. Enfeksiyonlar, anti-gangliosid antikorları ve GBS'nin klinik seyri arasındaki ilişki (Van Doorn vd., 2008).

Epidemiyolojik kanıtlar, bazı aşılarda GBS tanısıyla ilişkilendirildiğini göstermektedir. Bunlar arasında "domuz gribi" (A/New Jersey/76 influenza), rekombinant zona aşısı (RZV) ve adenovirüs vektörlü SARS-CoV-2 aşısı bulunmaktadır. ABD'deki "domuz gribi" aşı kampanyası, milyon aşılamada 4,9-5,9 GBS vakası ile ilişkilendirilmiştir (Langmuir vd., 1984). 2009'da H1N1 influenza A aşısı hakkında başlangıçta endişeler ortaya çıksa da, sonraki gözetim yalnızca milyon doz başına 1-1.6 vaka bildirmiştir (Salmon vd., 2013). Benzer şekilde, RZV ile yapılan zona aşılması, milyon aşılamada yaklaşık 3 ek GBS vakası ile GBS riskinde marjinal bir artış göstermiştir (Goud vd., 2021). Adenovirüs vektörlü SARS-CoV-2 aşısı, örneğin ChAdOx1 ve Janssen COVID-19 aşısı, ilk doz başına yaklaşık 5.7 ek GBS vakası ile ilişkilendirilmiştir. 2023 EAN/PNS GBS kılavuzları, aşının faydalarının (enfeksiyon ve enfeksiyonla ilişkili GBS ile ilgili morbidite ve mortalitenin azaltılması) aşı sonrası GBS riskindeki marjinal artıştan önemli ölçüde ağır bastığını sonucuna varmıştır (Abara vd., 2023). Muhtemel aşı ile ilişkili GBS sonrası tekrar veya gelecekteki aşılamaya güvenliğinin olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır ve bazı bireyler genetik yatkınlık nedeniyle otoinflamasyona daha duyarlı olabilir. Aşı sonrası GBS riskinin kabul edilmesi ve genel olarak aşının faydalarına karşı dengelenmesi gerekmektedir (Van Doorn vd., 2023).

Cerrahi sonrası ilk 6 hafta içinde GBS geliştirme riski daha yüksek olabilir, bu risk en belirgin olarak ortopedik veya gastrointestinal cerrahi ve özellikle aktif malignite bağlamında görülür. Greft versus host hastalığı (GVHD) profilaksisi için takrolimus ile immünosuprese edilen kök hücre nakli hastalarında ve immün kontrol noktası inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda GBS vakaları bildirilmiştir; ancak, kontrollü çalışmalarda gerçek risk belirlenmemiştir (Rudant vs., 2018).

GBS'nin inflamatuvar doğası ilk olarak 1940'ların sonlarında, otopsi sonrası sinir biyopsilerinde belirgin lenfosit infiltrasyonu bulunduğunda kabul edilmiştir. Şimdi hem doğuştan gelen hem de hücresel bağışıklık mekanizmalarının GBS'de rol oynadığı ve T hücreleri, B hücreleri, NK (natural killer) hücreleri, dendritik hücreler ve makrofajların aksonal hasara ve demiyelinizasyona katkıda bulunabileceği açıktır (Bellanti ve Rinaldi, 2024).

GBS'li hastalarda otoimmün T hücre immünitesini araştıran yakın tarihli bir çalışma, AİDP'li hastaların kanlarında, beyin omurilik sıvısında (BOS) ve sinir dokusunda miyelin protein 0 (P0), miyelin protein 2 (P2) veya periferik miyelin protein 22 (PMP22) reaktif CD4+ ve CD8+ T hücrelerine sahip olduğunu bulmuştur (Şekil 2) (Bellanti ve Rinaldi, 2024). Otoimmün hafıza CD4+ T hücreleri, proinflamatuvar sitotoksik T helper 1 (Th1) benzeri bir fenotip göstermiş ve bilinen otoimmünite ile ilişkili genler ifade etmiştir. Benzer bir T hücre otoaktivitesi AMAN hastalarında bulunmamış, bu da demiyelinizan ve aksonal GBS hastalarının aslında farklı immüнопатolojik mekanizmalara sahip olabileceğini düşündürmektedir. Antikor aracılı birincil SC hasarının meydana gelip gelmediği ve T hücrelerinin B hücre aktivasyonuna potansiyel katkısı henüz kesin olarak belirlenmemiştir (Súkeníková vd., 2024; McGonigal vd., 2010).

Sonuç olarak, GBS hastalarında görülen sinir iletim yetmezliği ve ilgili nörolojik semptomlar, nöronlara (nod, paranod, juxtaparanod, terminal aksonlar) veya glialara (Schwann hücreleri) ya da her ikisine verilen zarardan kaynaklanır. Bu değişiklikler, hızlı iyileşme potansiyeli olan geri dönüşümlü iletim yetmezliğine, daha yavaş iyileşme ile demiyelinizasyona veya uzamış ve daha sık eksik iyileşme ile aksonal dejenerasyona ya da aynı sinir içinde bu üç durumun bir kombinasyonuna yol açabilir (McGonigal vd., 2023).

GBS hastalarının en az %40'ında tanımlanabilir serum veya BOS otoantikörleri bulunmamaktadır. Bunun nedeni, ilgili antijenik hedeflerin tam spektrumunun henüz bulunmamış olması olabilir. Glikolipid alanları, karmaşık heterodimerik kümeler oluşturmak üzere birleşebilir ve GBS hastalarının yaklaşık yarısında bu kompleksleri hedefleyen antikorlar bulunur, ancak bu antikorlar tek başına bileşenlerini hedeflemez. Ayrıca, belirli antikorların patojenik potansiyeli, otoantikörlerin bağlanmasını engelleyebilen glikolipidler ile komşu gangliosidlerin yerel etkileşimi ile belirlenir (Bellanti ve Rinaldi, 2024; Rinaldi vd., 2013).

Genetik faktörler de GBS'nin immünobiyolojisinde rol oynayabilir. Bir meta-analiz, GBS ile tümör nekroz faktörü (TNF) gen polimorfizmi arasında orta düzeyde bir ilişki bulmuştur (Wu vd., 2012). Ayrıca, GBS şiddeti ile kompleman sisteminin aktivasyonuna ve makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından apoptoz hücrelerinin temizlenmesine katkıda bulunan mannoz bağlayıcı lektin (MBL) geni polimorfizmi arasında bir ilişki bulunmuştur. Büyük GBS kohortları üzerinde genetik çalışmalar henüz yapılmamış olup, GBS'nin genetik olarak belirlenip belirlenmediğini ve hangi ölçüde olduğunu belirlemek için büyük, derin fenotiplenmiş kohortlarda genom çapında ilişki çalışmaları gerekmektedir (Geleijns vd., 2006).

1.1.4 Klinik Özellikleri

1916'da Fransız nörologlar Guillain, Barré ve Strohl, akut felç ve refleks kaybı gelişen ve kendiliğinden iyileşen iki askeri tanımladılar. Beyin omurilik sıvısında (BOS) normal hücre sayısı ile birlikte artmış protein konsantrasyonu fark ettiler. Bu klinik ve laboratuvar özelliklerinin kombinasyonu GBS olarak bilinir hale geldi. Son on yıllarda ise, GBS'nin akut, genellikle tek evreli, idiopatik periferik nöropatilerin bir spektrumunu içerdiği anlaşılmıştır (Eldar ve Chapman, 2014).

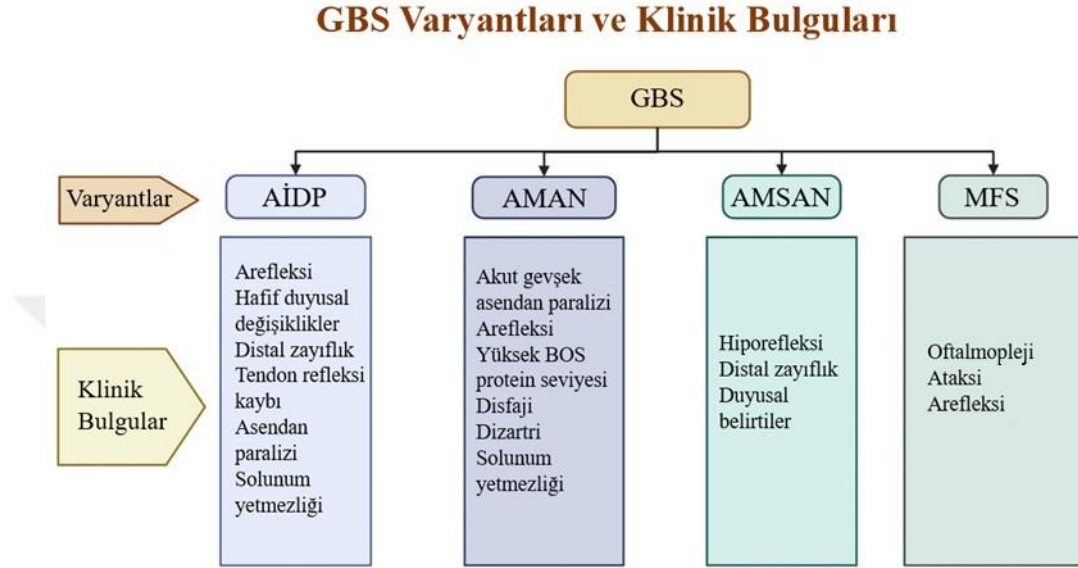
Klasik GBS'nin başlangıcındaki semptomlar ağrı, parestezi, uyuşma ve hızla ilerleyen iki taraflı uzuv güçsüzlüğüdür. Hastalar genellikle "kauçuk bacaklar" veya uyuşma ya da karıncalanma ile birlikte veya bunlar olmadan bacakların bükülme eğilimi gösterdiği bir durum sergilerler (Van Doorn vd., 2023; Korinthenberg vd., 2005). Zayıflık genellikle alt ekstremitelerin distalinde başlar ve saatler veya günler içinde yukarı doğru ilerleyerek kollar ve yüz kaslarını da etkileyene kadar devam eder, bu da bulber zayıflığa ve solunum zorluklarına yol açar. Kas zayıflığı bazen önce kollarda (iniş tipi) veya aynı anda kollar ve bacaklarda gelişebilir (Hughes vd., 2014). Hastalığın bazı formlarında, örneğin Miller Fisher sendromunda, zayıflık yalnızca kraniyal sinirleri etkileyebilir ve bu da yüz, okülomotor veya bulber zayıflığa yol açar. Zayıflık, semptomların başlangıcından 2-4 hafta sonra zirveye ulaşır. Küçük bir hasta grubu paraparezis ile başvurur ve bu durum hastalığın seyri boyunca devam edebilir (Hughes vd., 2014; Anand ve Nimisha, 2010).

Zayıflığın yanı sıra, hastalar duyuşsal belirtiler, ataksi ve otonom disfonksiyonla da başvurabilirler. Hastaların yaklaşık %30'unda zayıflıktan önce görülen kas ağrısı veya radiküler ağrı, diğer yaygın başlangıç belirtilerindendir. Refleksler, saf motor ve aksonal formlarda başlangıçta normal olabilir veya bazen hiper-refleksik bile olabilir (Willison vd., 2016).

Hastalık, başlangıcından sonra altı hafta boyunca ilerleyebilir ve bu süre zarfında hastaların %20-30'u mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği dahil olmak üzere komplikasyonlar geliştirebilir (Hughes vd., 2005). Diğer komplikasyonlar aspirasyon pnömonisi, sepsis, kardiyak aritmi (yani taşikardi veya asistolle birlikte bradiaritmi), arteriyel hipertansiyon veya hipotansiyon, anormal terleme ve gastrointestinal dismotilitedir. Üriner retansiyon ve kabızlık, hastalığın başlangıcında nadir olmakla birlikte, hastalığın zirvesinde yaygın olarak gelişir. Otonom disfonksiyon belirtileri, ciddi zayıflık ve solunum yetmezliği olan hastalarda daha sık görülür (Korinthenberg vd., 2005; Hughes vd., 2005).

Kuzey Amerika ve Avrupa'daki vakaların çoğu AİDP nedeniyle ortaya çıkar. Asya ve Japonya'da daha sık görülen aksonal formlar, yalnızca motor form olan akut motor aksonal nöropati (AMAN) ve duyuşsal liflerin de etkilendiği akut motor ve duyuşsal aksonal nöropati (AMSAN) olarak adlandırılır (Hughes vd., 2014; Van Doorn vd., 2008). GBS spektrumunun diğer nadir varyantları arasında tipik olarak oftalmopleji, arefleksi ve ataksi triadını sergileyen Miller Fisher

sendromu (MFS), kraniyal sinir disfonksiyonu ile başlayan ve beyin sapı ensefalitine ilerleyebilen Bickerstaff beyin sapı ensefaliti, farinks-servikal-brakiyal form ve saf duyuşal form bulunur. GBS varyantlarının klinik özellikleri arasındaki ilişki aşağıdaki şekilde özetlenebilir (Şekil 3) (Pattanaik vd., 2024).



Şekil 1.3. GBS varyantları ve klinik bulguları (Pattanaik vd., 2024)

GBS, genç çocuklarda tanı koymak zor olabilir çünkü şikayetlerini anlaşılmayacak şekilde ifade ederler ve nörolojik muayene daha zordur. Ayırıcı tanı oldukça geniştir ve beyin sapı veya omurilik lezyonu, nöromüsküler kavşak defekti veya kas anormallikleri gibi alternatif nedenlerin dışlanması gereklidir (van den Bergh vd., 2014). Akut periferik nöropati tanısı konulduktan sonra, GBS en yaygın neden olmakla birlikte tek neden değildir ve klinisyen toksik nöropati, porfiri, vaskülit, kene felci ve metabolik bozukluklar gibi alternatif nedenleri de göz önünde bulundurmalıdır (Roodbol vd., 2011).

Genel olarak, GBS yaşamı tehdit eden bir hastalıktır ve %1-13 arasında bir ölüm oranına sahiptir (van den Bergh vd., 2013; Yi vd., 2022). Hastalar genellikle solunum yetmezliği, pulmoner komplikasyonlar veya otonom disfonksiyon nedeniyle hayatlarını kaybederler. Hayatta kalanlar ise oldukça sık olarak, günlük aktivitelerini ve yaşam kalitelerini önemli ölçüde etkileyen kalıcı şikayetler ve defisitlerden etkilenirler (Darweesh vd., 2014). İyileşmeler genellikle GBS başlangıcından sonraki yıl boyunca gerçekleşir, ancak hastalar üç yıl veya daha

fazla bir süre sonra bile iyileşmeye devam edebilirler. Kötü sonuçlar, daha ileri yaş (≥ 40 yaş), hastalığın başlamasından önceki dört hafta içinde ishal veya *C. jejuni* enfeksiyonu ve zayıflığın en yoğun olduğu dönemde yüksek derecede engellilik ile ilişkilidir (Willison vd., 2016).

1.1.5 GBS Alt Tipleri

1.1.5.1 Akut İnflamatuvar Demiyelinizan Polinöropati (AİDP)

AİDP, en yaygın GBS varyantı olup, elektrofizyolojik çalışmalar ve periferik sinirlerin histopatolojik değerlendirmesi ile tespit edilen demiyelinizasyon ile karakterizedir. Miyelin, periferik aksonların bir segmentini saran SC sitoplazmasının konsantrik halkaları tarafından oluşur. AİDP hastalarında periferik sinirlerde ve sinir köklerinde demiyelinizasyonu tetikleyebilecek ve indükleyebilecek immünolojik kaskad karmaşık ve tam olarak anlaşılmamıştır. AİDP'de postüle edilen patojenik mekanizmalar, AMAN'a kıyasla daha geniş bir yelpazeye sahiptir (Asbury vd., 1969). Ek olarak, periferik sinir miyelin proteinleri veya peptid türevleri dahil olmak üzere kesin antijen hedefleri, temsil edici bir hayvan modeli olan EAN'da dahil olmak üzere kapsamlı çalışmalara rağmen hastaların serumlarında veya beyin omurilik sıvısında tespit edilmemiştir. AİDP'nin klasik histopatolojik profili, periferik sinirler ve sinir köklerini içeren, demiyelinizasyon ile ilişkili yaygın multifokal mononükleer lökosit infiltrasyonudur. İnflamasyonun dağılımı klinik katılım derecesi ile ilişkilidir. Sonraki gözlemsel çalışmalar, AİDP patogenezinde hem hücre aracılı hem de antikör aracılı efektör mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir (Liu ve Ubogu, 2018).

AİDP patogenezinde otoantijenler kesin olarak tanımlanmamış olmasına rağmen, otoantikörler miyelin antijenlerine bağlanabilir, SC'lerin dış yüzeyinde MAC (membran atak kompleksi) oluşturmak için komplemanı aktive edebilir ve miyelinin veziküler dejenerasyonunu başlatabilir. Demiyelinizasyon ve sinirin uzunluğu boyunca, özellikle kan-sinir bariyerinin zayıf olduğu proksimal sinir kökleri ve distal sinir segmentlerinde erken dönemde, multifokal perivasküler ve endonöral T-hücre infiltrasyonu meydana gelir. Demiyelinizasyon, sinirlerdeki saltatuvar iletimi engeller ve bu da sensörimotor defisitlere yol açar. Makrofajlar daha sonra miyeline saldırır ve miyelin kalıntılarını temizlemek için çöpçü olarak işlev görür. Miyelin temizlendikten sonra, SC'ler sinir liflerinin bazal laminasından

ayrılarak demiyelinize olmuş lifler etrafında yeni SC'leri üretir ve miyelini yeniden oluştururlar. Bu yeni SC'ler, lifin kısa bölümlerini sararak mevcut internod içinde kısa internodlar üretir, bu da önceki demiyelinizasyonun ardından yeniden miyelinizasyonu gösteren belirgin işaretlerdir. Kısa internodlar, iyi klinik iyileşme sonrası bile elektrodagnostik çalışmalarda görülen kalıcı iletim anormalliklerinden sorumludur (Griffin ve Sheikh, 2005; Habib ve Waheed, 2023).

AİDP ve EAN periferik sinirlerinde en yaygın olarak tespit edilen lökosit alt popülasyonu monositler/makrofajlardır. Ultra yapısal inceleme, yapısal olarak sağlam aksonların miyelin kılıflarına saldırı olduğunu göstermekte ve bunun, miyelin yüzeyindeki, SC'lerdeki veya miyelin segmentleri arasındaki Ranvier düğümünde bulunan spesifik antikor-antijen komplekslerine bir yanıt olduğu düşünülmektedir. Aktive olmuş monositler ve dokuya yerleşik makrofajlar, patojenik immün yanıtı daha da artırabilir, yerel inflamasyonu kötüleştirebilir ve sitokinler ve diğer pro-inflamatuar moleküllerin salınımı yoluyla aksonal hasarı indükleyebilir (Liu ve Ubogu, 2018; Prineas, 1981). T-hücreleri, AİDP ve EAN'de periferik sinir biyopsilerinde en yaygın ikinci lökosit alt popülasyonudur. CD4+ T-helper hücreler (Th1 ve Th17 sitokin üretimine polarize olanlar) periferik sinirler ve sinir köklerinde inflamasyonu artıran ve makrofajları aktive eden endojen kemokinler ve diğer pro-inflamatuar sitokinlerin üretimi yoluyla patogeneizde rol oynamaktadır (McCombe ve Csurhes, 2010). Miyelin proteinleri/peptidlerine özgü antijen spesifik T-hücre proliferasyonu ve sitokin salgılanması için kesin kanıtlar *in vitro* olarak eksik olsa da daha yeni kanıtlar, gangliosid GM1 ile uyarıldığında T-hücrelerinin artmış pro-inflamatuar sitokin interferon- γ (IFN- γ) ifadesi gösterdiğini ortaya koymaktadır. GM1 antikorlarının AİDP hastalarında yükselmediğini belirtmek önemlidir. Ayrıca, GBS'nin akut fazında dolaşımdaki CD4+ CD25+ FoxP3+ düzenleyici T hücrelerinin sayısında, ancak fonksiyonunda değil, değişiklikler gösterilmiştir (Chi vd., 2007).

AİDP ve EAN'de periferik sinir endonöryumunda B-hücreleri de tespit edilmiştir, bu da demiyelinizasyona doğrudan katkıda bulunabilecek patojenik poliklonal antikorlar veya diğer pro-inflamatuar moleküllerin endojen salgısını ima etmektedir (Ubogu, 2015). Çoğu yorum, aktive olmuş B-hücreleri tarafından üretilen dolaşımdaki patojenik otoantikorların periferik sinirler ve sinir köklerine erişerek, makrofajlar tarafından aracılık edilen antikor-bağımlı hücre sel sitotoksitesite veya kompleman fiksasyonu ve aktivasyonu yoluyla (C5b-9)

demiyelinizasyon veya SC hasarına neden olduğunu öne sürmektedir. Bu durumu desteklemek için, AİDP hastalarının periferik sinir biyopsilerinde membrana bağlı kompleman bileşenleri (örneğin, kompleman aktivasyon belirteci, C3d ve C5b-9) ve immünoglobulin birikimi tanımlanmıştır. Demiyelinizasyon, birden fazla periferik sinir ve sinir kökünün uzunluğu boyunca multifokal bir patern gösterdiğinden, bu patojenik otoantikorların etkilenen AİDP hastalarında kan-sinir bariyerini kolayca geçtiği varsayılmaktadır (Dalakas, 2015; Rinaldi, 2013).

1.1.5.2 AMAN ve AMSAN

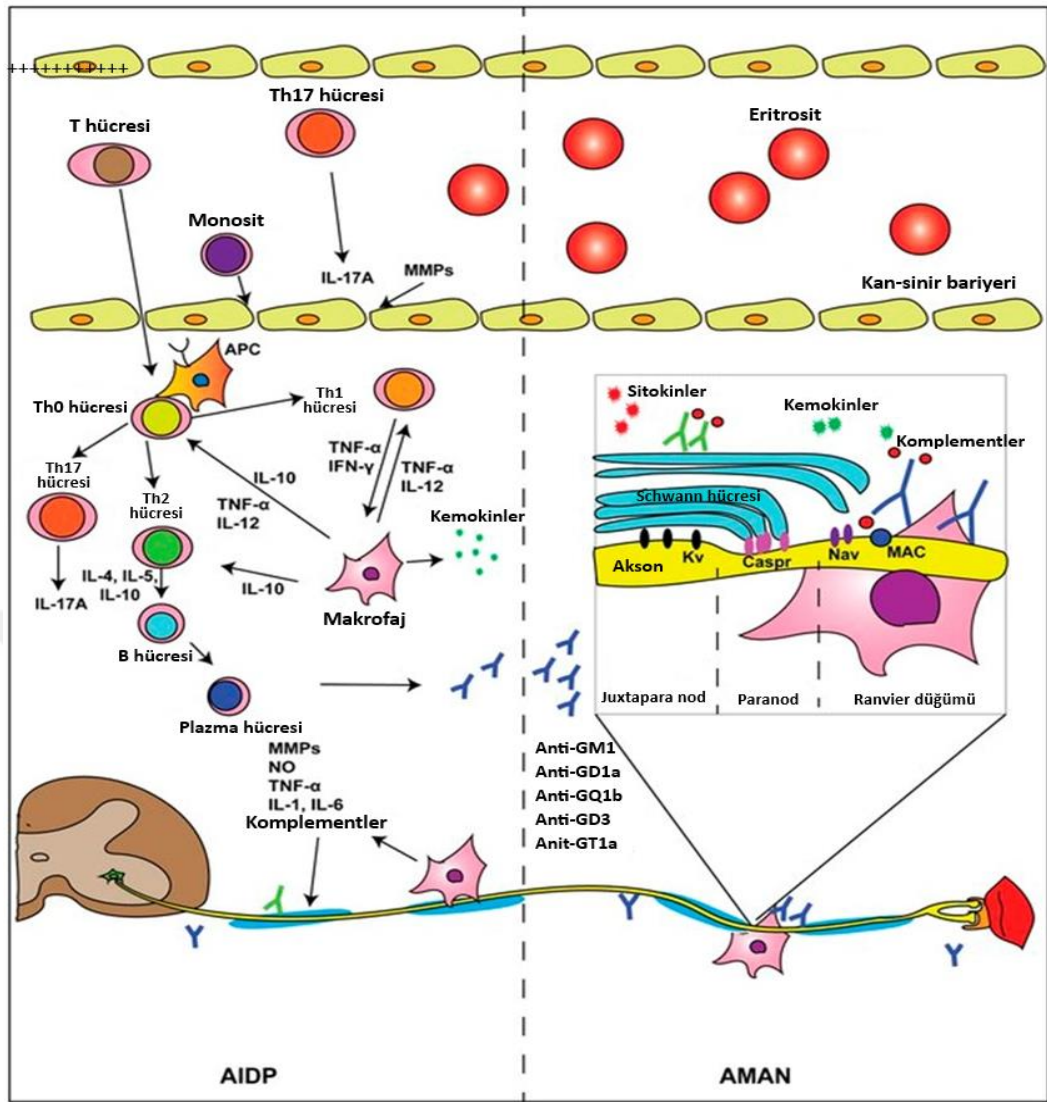
AMAN ve AMSAN, lenfositik inflamasyon ve demiyelinizasyon açısından yetersiz olan GBS'nin aksonal formlarıdır (Feasby vd., 1986). GBS'nin akut fazında belirgin inflamasyon ve demiyelinizasyon gösteren sinir lifleri, belirli bir dereceye kadar aksonal dejenerasyonla iyileşme fazında şiddetli aksonal dejenerasyona neden olabilir, bu durum ikincil aksonal dejenerasyon olarak adlandırılır. Ancak, AMAN ve AMSAN'ın patofizyolojisi, iyileşme fazında aksonal dejenerasyona ilerleyen veya immün modüle edilmiş tedaviden sonra hızla iyileşen primer aksonal disfonksiyon ile karakterizedir (Pattanaik vd., 2024; Feasby vd., 1986). İlk durumda, hücrel infiltrasyon olmaksızın ventral kökleri etkileyen motor aksonların Wallerian-benzeri dejenerasyonu baskındır. İkinci durumda ise, Ranvier düğümlerinde geri döndürülebilir iletim yetmezliği ve motor sinir terminallerinin ve intramüsküler aksonların dejenerasyonu, belirgin patolojik değişiklikler olmaksızın motor aksonal disfonksiyona neden olarak kabul edilir (Kuwabara vd., 1998). Paranodal miyelin, düğümlerdeki immün reaksiyonun bystander etkisi ile etkilendiğinde veya aksonal dejenerasyon şiddetli olduğunda, hasarlı aksonların yakınında küçük demiyelinizasyon görülebilir (Kaida, 2019).

Histopatolojik gözlemler doğrultusunda, GBS'nin aksonal varyantları, özellikle AMAN, otopsi vakalarında aksonların membran (aksolemma olarak bilinen) yüzeyinin antikor ve kompleman aracılı yıkımı ve mikrobiyal epitoplara ile aksolemmal moleküller, özellikle periferik sinirlerde bol bulunan gangliosidler veya gangliosid kompleksleri arasında moleküler taklit kanıtları temelinde daha tanımlı bir patogeneze göstermektedir (Dalakas, 2015; Griffin vd., 1996). Gangliosidler, bir veya daha fazla siyalik asit molekülü taşıyan imza niteliğinde şeker kalıntılarından oluşur. AMAN'da yaygın olarak önce gelen *C. jejuni* enfeksiyonu görülür. Bakteriyel lipo-oligosakkaritler, motor aksolemma üzerinde

bulunan gangliosidlerin, GM1, GD1a, GQ1b ve GalNAc-GD1a gibi şeker kalıntılarının karbonhidrat kısımlarıyla yapısal olarak benzerdir (Willison, 2005). Bakteriyel enfeksiyona karşı humoral bağışıklık yanıtının bir parçası olarak, sistemik olarak üretilen antikorlar, periferik sinirlerdeki belirli gangliosidler veya gangliosid kompleksleri ile çapraz reaksiyona girebilir. Aksonal GBS varyantlarında anti-gangliosid antikorların patojenik rolü, belirli antikorlar ile klinik fenotip ve sonuçlar arasındaki ilişkiyi gösteren insan çalışmalarının yanı sıra pasif transfer veya gen nakavtını kullanan hayvan çalışmaları ile desteklenmektedir (Griffin vd., 1996; Kim vd., 2014; Wakerley ve Yuki, 2014).

Ranvier düğümünde bulunan veya bu düğüme yakın olan gangliosidler, GBS'nin aksonal varyantlarında çapraz reaksiyona giren otoantikorlar tarafından tercihli olarak hedef alınır. Komplement bağlayıcı immünoglobulinler, örneğin IgG1 ve IgG3, belirli gangliosidlere bağlanır, C5b-9'u üretir ve Na⁺ kanal fonksiyonunun bozulması veya geçici iletim blokajı ile sonuçlanan aksonal yaralanmaya neden olur, bu da bazı AMAN vakalarının tedavi sonrası hızla iyileşmesini açıklayabilir (Kuwabara ve Yuki, 2013; Griffin vd., 1996). Ayrıca, endojen makrofajlar Ranvier düğümlerine veya miyelinli aksonların internodal periaksanal boşluğuna saldırarak SC membranının altındaki aksonları temizleyerek aksonal dejenerasyona yol açabilir. Makrofaj aracılı aksonal dejenerasyonun yaygınlığı klinik sonuçları öngörebilir; daha yaygın aksonal dejenerasyon daha kötü iyileşme ile ilişkilidir (Feasby vd., 1986; Ho vd., 1997). AMSAN'da, AMAN'a kıyasla daha kötü sonuçlar daha yaygındır. Bakteriyel enfeksiyonların bir sonucu olarak üretilen dolaşımdaki anti-gangliosid antikorların neden sadece küçük bir yüzdeyi aksonal GBS'ye neden olduğu ve beyin dokusunda, özellikle kısıtlayıcı sıkı bağlantı oluşturan kan-beyin bariyerinin bulunmadığı sirkumventriküler organlarda veya gangliosid bakımından zengin ve kısıtlayıcı endotelial mikrodamarlara sahip olmayan böbrek gibi diğer dokularda doku hasarına neden olmadığı tam olarak anlaşılamamıştır (Kolter, 2012; Griffin vd., 1996).

GBS'nin en yaygın iki formu olan AİDP ve AMAN türlerinin patogenezi arasındaki farklar Şekil 4'te gösterilmiştir (Shang vd., 2021).



Şekil 1.4. AİDP ve AMAN patogenezi. Patogenez, GBS'nin farklı alt tiplerinde değişir. AİDP'de, Th0 hücreleri kan-beyin bariyerini (KBB) geçer ve APC'ler tarafından uyarıldıktan sonra Th1, Th2 veya Th17 hücrelerine dönüşür. Th1 hücreleri TNF- α ve IFN- γ salgılar, bu da makrofajların Schwann hücrelerini tanıyıp miyelin kılıfını soymasını kolaylaştırır. Th2 hücreleri, B hücrelerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını teşvik eder. Olgun B hücreleri plazma hücrelerine dönüşür ve patojenik antikorlar üretir. Aktifleşmiş makrofajlar, bağışıklık hücreleri ile etkileşime girer ve inflamasyonla ilişkili kemokinler ve sitokinlerin bir fırtınasını tetikler. AMAN'da ise anti-gangliosid antikorları Ranvier düğümünü tanır ve MAC aracılığıyla aksonal dejenerasyona yol açar. Bazı otoantikorlar ayrıca schwann hücrelerini hedef alabilir ve demiyelinizasyonu tetikleyebilir (Shang vd., 2021).

1.1.5.3 Miller-Fisher Sendromu (MFS)

Miller Fisher sendromu (MFS) nadir görülen otoimmün bir nörolojik hastalıktır. Charles Miller Fisher, MFS'yi 1956 yılında GBS'nin bir alt türü olarak tanımlamıştır (Fisher, 1956). Dünya genelinde görülme sıklığı 1,000,000'da birdir. MFS'nin GBS içindeki oranı, Batı toplumlarına göre Asya toplumlarında daha yüksektir. Batı toplumlarında GBS vakalarının yaklaşık %5'ini oluştururken, Asya toplumlarında bu oran %17 ile %25 arasında değişmektedir. 1932 yılında James Collier, MFS'yi oftalmopleji, ataksi ve arefleksi triadı olarak tanımlamıştır. MFS genellikle tek fazlı bir seyir gösterir ve iyi bir iyileşme prognozu vardır; tekrarlayan hastalık nadirdir (Rocha Cabrero ve Morrison, 2019; Ooi vd., 2022).

MFS ve GBS'nin, önceki bir enfeksiyona (örneğin, *Campylobacter jejuni*, Sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüsü veya insan immün yetmezlik virüsü (HIV)) karşı anormal bir akut otoimmün yanıt sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir. Periferik sinir antijenleri ile mikrobiyal/viral bileşenler arasındaki moleküler taklit yoluyla çapraz reaksiyonun, bu hastalığın inflamasyon sürecini yönlendirdiği düşünülmektedir (Chae vd., 2018). Vakaların yaklaşık üçte ikisi üst solunum yolu enfeksiyonu veya ishal belirtileriyle önce gelir ve yaklaşık %50'si bir enfeksiyonu takip eder. Araştırmacılar, patogenezi mekanizmasını tam olarak anlamamaktadır. Bağışıklık yanıtı, periferik sinirin miyelinine veya aksonuna yönlendirilebilir (Muñiz, 2017).

MFS, esas olarak üçüncü, dördüncü ve altıncı kranial sinirlerin işlev bozukluğu ile ilişkilidir. Bununla birlikte, diğer çoğu kranial sinir için belgelenmiş vakalar da bildirilmiştir. Patofizyolojisinde, GQ1b gangliosidine karşı antikorlar tipik bir serolojik bulgudur, ancak antikorların yokluğu hastalığı tamamen dışlamaz (Winer, 2011). Hastalıkla ilişkili diğer risk faktörleri arasında belirli ilaçların kullanımı (eroin, suramin, streptokinaz ve izotretinoin), TNF-alfa antagonisti tedavisi kullanımı, diğer eşzamanlı otoimmün hastalıklar (sistemik lupus, Hodgkin hastalığı ve sarkoidoz), cerrahi, epidural anestezi, kemik iliği nakli ve aşılamalar yer almaktadır (Wakerley ve Yuki., 2014).

1.1.6 Tanı ve Ayırıcı Tanı

GBS için ilk tanı kriterleri 1978 yılına dayanmakta olup, 1990 yılında Asbury ve Cornblath tarafından revize edilmiştir (Asbury ve Cornblath, 1990). 2011 yılında, Brighton Collaboration, aşı güvenliği izleme amacıyla GBS ve MFS

için yeni vaka tanımları sağlamıştır (Sejvar vd., 2011). Brighton sınıflandırmasına göre, GBS tanısı klinik belirtiler, BOS ve sinir iletim çalışmaları (NCS) bulgularına dayanarak 4 kesinlik düzeyine ayrılmıştır (düzey 1: en yüksek tanı kesinliği düzeyi; düzey 4: en düşük tanı kesinliği düzeyi). Yakın zamanda, Brighton kriterleri GBS'li hastaların üç bağımsız kohortunda doğrulanmıştır. Bu çalışmalar, eksiksiz veri setine sahip hastalarda, 335 Hollandalı yetişkin hastanın %94'ünde, 220 Bangladeşli yetişkin hastanın %99'unda ve 46 Hollandalı çocuğun %96'sında düzey 1 veya 2'ye ulaşıldığını göstermiştir. Brighton kriterlerinin performansı, verilerin eksiksizliğine büyük ölçüde bağımlıdır ve hastaneye yatış zamanlamasından etkilenebilir (Fokke vd., 2014). Önceki doğrulama çalışmalarında, Brighton kriterlerinin özgüllüğünü belirlemek mümkün olmamıştır, çünkü dahil edilen tüm hastalar GBS için Ulusal Nörolojik Bozukluklar ve İnme Enstitüsü kriterlerini karşılamış ve alternatif tanıya sahip hastalar dışlanmıştır. Hem BOS hem de NCS bulgularını içermesi nedeniyle, Brighton kriterlerinin, hastalığın akut evresinde yüksek kesinlik düzeyiyle GBS teşhisi koymak için daha az uygun olması muhtemeldir, çünkü bu laboratuvar bulguları o zaman hâlâ normal olabilir (Doets vd., 2018).

GBS'nin çocuklardaki belirtileri yetişkinlerden farklı olabilir ve özellikle küçük çocukların muayenesi daha zor olabilir, bu da tanı gecikmesine neden olabilir. GBS'li çocuklarda ağrı sık rastlanan bir şikayet olduğundan, ayırıcı tanı düşünülürken dikkate alınmalıdır (Roodbol vd., 2017). GBS tanısını Brighton tanı kriterleri Tablo 1'de özetlenmiştir (Fokke vd., 2014).

Tablo 1.1. Guillain-Barré sendromu için Brighton tanı kriterleri
(Fokke vd., 2014).

Tanı Kriterleri	Seviye 1	Seviye 2	Seviye 3	Seviye 4
Güçsüzlük için alternatif bir tanının olmaması	+	+	+	+/-
Zayıf ekstremitelerde derin tendon reflekslerinin azalması veya yokluğu	+	+	+	+/-
Monofazik seyir ve başlangıç ile dip noktası arasındaki sürenin 12 saat ile 28 gün arası olması	+	+	+/-	+/-
Ekstremitelerde çift taraflı ve flaksid (gevşek) güçsüzlük	+	+	+	+/-
BOS hücre sayısı < 50 hücre/mikroL	+	+/-	-	+/-
BOS protein konsantrasyonunun normalin üzerinde olması	+	+	-	+/-
GBS'nin alt tiplerinden biriyle uyumlu NCS (sinir iletim çalışması) bulguları	+	+/-	-	+/-

1.1.6.1 Laboratuvar Çalışmaları

Tüm hastalar, enfeksiyonlar ve metabolik veya elektrolit bozuklukları gibi ani zayıflığın diğer potansiyel nedenlerini ekarte etmek için başlangıçta tarama laboratuvar testlerinden geçmelidir. Bu testler tam kan sayımı, kapsamlı metabolik profil, glikozile hemoglobin ve tiroid fonksiyon testlerini içerir. Bireysel klinik tabloya bağlı olarak ani başlayan zayıflığın alternatif nedenlerini araştırmak için vaskülitik belirteçler veya toksikolojik testler gibi ek testler gerekebilir (Habib ve Waheed, 2023).

Önceki enfeksiyonları (örneğin, *C. jejuni*) test etmek, değerli epidemiyolojik veriler sunabilir ve prognostik bir ipucu olabilir, ancak bu tür testler GBS tanısına yardımcı olmaz veya yönetimini değiştirmez. 2018 yılında yapılan bir çalışma, gangliosid kombinasyonlarına karşı antikorlar ile çeşitli GBS varyantları arasında bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur (Doets vd., 2018). Miller Fisher sendromu olan hastaların %90'ına kadarında bulunan anti-GQ1b antikorunun dikkate değer bir istisnası ile, diğer antiganliosid antikorlarının tanısallık değeri sınırlıdır ve testlere bağlıdır; bu nedenle rutin testler için önerilmezler. Negatif bir test sonucu GBS'yi ekarte etmez, ancak pozitif bir test sonucu, özellikle tanının belirsiz olduğu durumlarda (örneğin, atipik bir tablo veya BOS analizinde şüpheli sonuçlar) yardımcı olabilir (Goodfellow ve Willison, 2016).

1.1.6.2 BOS Analizleri

BOS (beyin omurilik sıvısı) incelemesi, GBS tanısını desteklemekle kalmaz, aynı zamanda diğer etiyolojileri dışlamak için de kullanılır. Yükselmiş total protein ancak normal hücre sayısı (albuminositolojik dissosiyasyon), GBS'li hastalarda en tipik BOS anomalisidir (Goodfellow ve Willison, 2016). Bu bulgu, proksimal sinir kökleri düzeyinde artmış kan-sinir bariyeri geçirgenliği ile açıklanır. Protein seviyeleri büyük ölçüde değişebilir; hastalığın ilk haftasında (hastaların %50'sine kadar) normal olabilir, ancak ikinci haftanın sonunda hastaların %90'ından fazlasında artar. 2021 yılına ait bir çalışmaya göre, yüksek BOS protein seviyesi, demiyelinizan bir alt tip ve kısa vadede (hafta 2'de yürüme veya koşma yeteneğinin kaybı ile ölçülen) ciddi bir hastalık seyri ile ilişkilendirilmiştir, ancak uzun vadeli sonuçlar için zaten belirlenmiş olan öngörücülere katkıda bulunmamıştır (Rath vd., 2021).

Hafif BOS pleyositozu (10-20 hücre/mm³) vakaların %5'ine kadar görülebilir; ancak, 50 hücre/mm³'ten fazla belirgin pleyositoz varlığı, alternatif nedenlerin değerlendirilmesini gerektirir. IVIg tedavisinin BOS protein ve beyaz kan hücresi sayısını artırabileceği göz önüne alındığında, IVIg tedavisinin başlamasından sonraki BOS analizi yorumlamak zor olabilir (Roodbol vd., 2017).

1.1.6.3 Sinir İletim Çalışmaları

GBS için çeşitli elektrofizyoloji kriter setleri geliştirilmiştir; ancak, bu kriterlerin geçerliliği ve GBS alt tipi tanısı için NCS'nin (sinir iletim çalışmaları) optimal sıklığı konusunda tartışmalar devam etmektedir. Yakın zamanda yapılan bir kohort çalışması, farklı kriter setlerine dayalı alt tip tanısını karşılaştırmış ve daha yeni kriterlerle daha yüksek oranda aksonal vakalar bulmuştur, ancak alt tip sınıflandırmaları arasında farklı kriter setlerine dayalı olarak benzer anti-gangliosid antikor frekansları – alt tip sınıflandırması için altın standart kabul edilen – tespit edilmiştir (van Doorn vd., 2023; van den Bergh vd., 2018). Günümüzde klinik pratikte GBS için NCS'nin temel önemi, özellikle paraparetik GBS gibi atipik vakalarda, demiyelinizasyon belirtileri veya klinik olarak etkilenmeyen bölgelerdeki anormallikleri bularak tanıyı doğrulamaktır. Günümüzde farklı alt tiplerin sınıflandırılması doğrudan tedavi ile ilgili sonuçlar doğurmasa da bu gelecekteki yönetimde daha önemli hale gelebilir (Willison vd., 2016). Önceki prognostik çalışmalarda, aksonal dejenerasyon özellikleri genellikle kötü prognozla

ilişkilendirilmiş olup, bu durum bu hastaların ek veya daha agresif tedaviden fayda sağlayabileceğini ima edebilir. Ayrıca, AMAN (akut motor aksonal nöropati) için spesifik olduğu düşünülen geri dönüşümlü iletim bloğunun geçici doğası, hedeflenmiş tedavilerin geliştirilebileceği antikör aracılı bir mekanizmayı ima edebilir (Doets vd., 2018; van den Bergh vd., 2018).

1.1.6.4 Nörogörüntüleme

Sinir ultrasonu, zaten mononöropatiler ve travmatik nöropatilerde yaygın olarak kullanılan bir tanı aracıdır ve kronik immün aracılı polinöropatilerin tanısında kullanımı artmaktadır. Sinir ultrasonu, GBS'de özellikle çocuklarda kullanılan bazı mevcut tanı tekniklerine faydalı bir ek veya daha az invaziv bir alternatif sağlayabilir (Telleman vd., 2018). GBS'de sinir büyümesinin, semptomların başlangıcından 1-3 gün sonra mevcut olduğu bildirilmiştir, ancak genellikle hafif ve segmental olarak dağılımlıdır. Proksimal sinir segmentleri ve spinal sinir kökleri en sık etkilenenler gibi görünmektedir, ancak sinir büyümesinin dağılımı alt tipe göre değişebilir (Berciano vd., 2017). Servikal sinir kök büyümesi hem demiyelinizan hem de aksonal GBS formlarında ve MFS'de tanımlanmıştır. Ayrıca, GBS'de kontrastlı spinal MRI'nın tanısal kullanımı üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Spinal sinir köklerinin ve kauda ekinanın kalınlaşması ve kontrastlanması, tipik GBS vakalarında ve paraparetik GBS vakalarında bulunmuştur. Bu nedenle, MRI sadece ayırıcı tanısal anormallikleri dışlamak için değil, aynı zamanda GBS tanısına katkıda bulunabilecek sinir (kök) şişliklerini göstermek için de yardımcı olabilir. Ancak, daha büyük hasta serilerinde ek çalışmalara ihtiyaç vardır (Doets vd., 2018; Telleman vd., 2018; Berciano vd., 2017).

1.1.7 Tedavi

GBS'nin tedavisinde iki immünomodülatör tedavi, IVIg ve plazma değişimi kullanılır, ancak akut faz sırasında komplikasyonları önlemek ve iyileşmeyi kolaylaştırmak için multidisipliner tıbbi destekleyici bakım sağlanması tedavinin temel taşıdır. Çok hafif hastalığı olan ve plato fazına ulaşmış veya zaten iyileşmekte olan hastalar hariç, tüm GBS hastaları yoğun bakım ünitesi olan bir hastaneye yatırılmalıdır. GBS bakımının prensipleri, akut solunum yetmezliği, disotonomi, bulbar zayıflık, ilerleyici kas zayıflığı ve hareketsizlikten kaynaklanan

komplasyonları önlemek için büyük risklerin izlenmesini içerir (Sheikh, 2020). Solunum fonksiyonu veya otonomik istikrarsızlığı kötüleşen veya aspirasyon riski taşıyan hastaları belirlemek için zorlu vital kapasite, kan basıncı, kalp hızı ve ritmi ve bulbar fonksiyonun yakından izlenmesi gereklidir. Solunum parametrelerinin yakından izlenmesi ve EGRIS skoru kullanımı, hastalar ve aileler için daha az travmatik olan ve komplasyon riskini azaltan elektif (önleyici) entübasyonun yapılmasını mümkün kılabilir (Jasti vd., 2016). Hastaların yaklaşık üçte biri yoğun bakım ünitesine yatış gerektirir. Tıbbi yönetimin önemli yönleri arasında hastane enfeksiyonlarının önlenmesi, derin ven trombozu için profilaksi, bağırsak ve mesane disfonksiyonunun yönetimi, ağrı yönetimi, hareketsizlik komplasyonlarını (basınç yaraları dahil) önlemek için erken fizik tedavi ve rehabilitasyon, şiddetli yüz felci olanlarda göz bakımı ve psikososyal destek yer alır (van Doorn vd., 2023; Hughes vd., 2014).

Randomize klinik deneyler, plazma değişiminin semptomların başlangıcından itibaren 4 haftaya kadar ve IVIg'nin başlangıcından itibaren 2 hafta içinde uygulanmasının iyileşmeyi hızlandırmada etkin olduğunu göstermiştir. Tüm çalışmalar, kayıt ve birincil sonuç ölçütü olarak GBS yeti yitimi ölçeğini kullanmıştır. Bu klinik denemelere GBS yeti yitimi skoru 3 veya daha yüksek olan hastalar kaydedilmiş ve bu ölçekte 4 hafta içinde 1 puanlık bir iyileşme tedaviye yanıt olarak kabul edilmiştir (Hughes vd., 2014). Standart bir plazma değişimi dozu, 7 ila 14 gün içinde dört ila beş seansta 200 mL/kg ila 250 mL/kg arasında değişen miktarda olmalıdır. IVIg'nin klinik denemelerinde, toplam 2 g/kg dozun 4 ila 5 gün boyunca verildiği gösterilmiştir, ancak pratikte bu doz bazen seçilmiş hastalarda daha kısa bir süre içinde uygulanmaktadır (Sheikh, 2020). Klinik denemelerde IVIg ve plazma değişiminin karşılaştırmalı sonuçları eşdeğer etkinlik göstermiş olsa da IVIg uygulama kolaylığı ve yaygın bulunabilirliği nedeniyle birinci basamak tedavi olarak kabul edilmektedir. Tedavi başlangıcı semptomların başlangıcından itibaren 2 haftadan daha uzun süre geçen hastalarda, plazma değişiminin düşünülmesi makul olabilir, çünkü klinik denemeler bu tedavinin başlangıçtan itibaren 4 haftaya kadar kaydedilen hastalarda etkin olduğunu göstermiştir. Kavramsal olarak, erken tedavi endonöral iltihaplanma ve sinir hasarını sınırlayabileceğinden tercih edilir; Kuzey Amerika ve Fransız Kooperatif Grubu çalışmalarından elde edilen veriler, plazma değişiminin yararlı etkilerinin başlangıçtan itibaren 1 hafta içinde

kaydedilen hastalarda en belirgin olduğunu desteklemektedir (Sheikh, 2020; The Guillain-Barré Syndrome Study Group, 1985).

Hastaların büyük bir kısmı başlangıçtaki immünomodülatör tedaviye (plazma değişimi veya IVIg) anlamlı yanıt göstermemekte ve bu grup hastalar için şu anda kanıta dayalı öneriler bulunmamaktadır. Randomize kontrollü çalışmalar, tedaviden 4 hafta sonra GBS yeti yitimi ölçeğinde 1 veya daha fazla puan iyileşme olarak tanımlanan, plazma değişimi veya IVIg tedavisinden sonra hastaların %40 ila %50'sinin anlamlı bir iyileşme göstermediğini belirtmektedir (birincil sonuç ölçütü) (Jasti vd., 2016). Bu grup hastalar için bazen iki yaklaşım kullanılmaktadır. Birincisi, kombinasyon tedavisi kullanmaktır (örneğin, plazma değişimini IVIg takip eder veya daha az yaygın olarak IVIg'yi plazma değişimi takip eder). Plazma değişimi/Sandoglobulin GBS Denemesi, plazma değişimini IVIg'nin takip etmesini, her iki yöntemin tek başına uygulanmasına karşılaştırmış ve tedavi gruplarında anlamlı farklar bulmamıştır, bu da kombinasyon terapisinin tek başına her iki yöntemden biriyle yapılan monoterapiden üstün olmadığını göstermektedir. IVIg'yi plazma değişimi ile takip etmek sezgisel olarak ters gibi görünse de (örneğin, plazma değişimi daha önce infüze edilen dolaşımdaki immünoglobulini çıkarır), bu yaklaşım bazen IVIg'ye tek başına yanıt vermeyen ciddi hastalığı olan hastalarda denenmektedir. Küçük bir retrospektif çalışma, bu kombinasyon terapisini incelemiş ve kombinasyon terapisinin IVIg'ye tek başına üstün olmadığını bulmuştur (Hughes vd., 2014; Oczko-Walker vd., 2010). Genel olarak, IVIg ve plazma değişiminin kombinasyonu, her nasıl sıralanırsa sıralansın, önerilmemektedir. İkinci yaklaşım, ilk IVIg tedavisinin başarısız olduğu hastalarda yüksek doz veya ikinci doz IVIg kullanmaktır. Bu yaklaşım komplikasyon riski taşır ve yakın zamanda yayınlanan gözlemsel bir çalışma olan ISID (Uluslararası İkinci IVIg Dozu) çalışması, kötü prognozlu GBS'de ikinci IVIg küründen sonra daha iyi sonuçlar göstermemiştir. İkinci IVIg kürünün sonuçları iyileştirip iyileştirmediyi inceleyen prospektif randomize tek merkezli bir çalışma devam etmektedir ve sonuçları beklenmektedir. Bu tür hastalarda tedavi yaklaşımı, tek bir tedavi yöntemi kullanmak, erken trakeostomi ve perkutane endoskopik gastrotomi (gerekirse) yapmak ve rehabilitasyon veya uzun süreli akut bakım tesisine erken taburcu etmektir (Sheikh, 2020; Oczko-Walker vd., 2010; Verboon vd., 2020).

1.2 Kronik İnflamatuar Demiyelinizan Polinöropati (KİDP)

KİDP, immün aracılı bir nöropatidir ve 2 aydan uzun süre ilerleyici seyir gösteren polinöropatisi olan her hastada dikkate alınmalıdır. KİDP, klinik semptomlar ve bulgular, demiyelinizasyonu düşündüren elektrofizyolojik kanıtlar ve laboratuvar testlerine dayanarak konulan bir tanıdır. Bu nedenle KİDP muhtemelen tek bir hastalık değil, geniş bir klinik fenotip, seyir ve bağışıklık tedavilerine yanıt yelpazesine sahip heterojen bir bozukluktur (Joint Task Force of the EFNS and the PNS, 2005; Joint Task Force of the EFNS and the PNS, 2010). Bu heterojenlik kısmen hastalığın farklı tanımlarından kaynaklanmaktadır. Klasik KİDP, şu anda "tipik KİDP" olarak adlandırılan hem proksimal hem de distal kasları tutan simetrik polinöropati olarak klinikte tanımlanır ve KİDP'nin uniform bir grubunu oluşturur. Ancak, multifokal edinsel demiyelinizan duysal ve motor nöropati (MADSAM) ve demiyelinizan edinsel distal simetrik nöropati (DADS) gibi KİDP'ye dahil edilebilecek birçok klinik fenotip daha vardır (Mathey vd., 2015; Saperstein vd., 1999).

2005 yılında, Avrupa Nöroloji Dernekleri Federasyonu ve Periferik Sinir Topluluğu (EFNS/PNS) Ortak Görev Gücü, KİDP'yi klinik alt tiplerine ayırmıştır. Klasik KİDP "tipik KİDP" olarak yeniden adlandırılmış ve "atipik KİDP" MADSAM veya asimetrik KİDP, DADS ve saf motor veya duysal KİDP'yi içermektedir (Joint Task Force of the EFNS and the PNS, 2005). Bu durumlar hala KİDP olarak kabul edilir, ancak farklı özelliklere sahiptir. Kriterlerde, multifokal motor nöropati (MMN) ve anti-MAG nöropatisi KİDP'den çıkarılmıştır. Her KİDP alt tipi, edinsel periferik sinir demiyelinizasyonunun ortak bir özelliğini paylaşır, ancak fenotiplerdeki farklılıklar, her KİDP alt tipinde patofizyoloji ve immünopatogenezinin aynı olmadığını göstermektedir. Önceki çalışmalar, demiyelinizasyonun dağılım desenlerinin klinik fenotipleri belirlediğini öne sürmüştür (Kuwabara vd., 2002).

KİDP, proksimal sinir segmentlerini distal sinir segmentlerinden daha fazla etkileyen makrofaj aracılı inflamatuvar demiyelinizasyon ile karakterizedir. İnflamatuvar infiltratlar, miyelinli sinir liflerinin etrafında veya epinöryumda, özellikle perivasküler bölgelerde birikir (Tracy vd., 2019). Hastalığın erken döneminde, segmental demiyelinizasyon baskındır, ancak zamanla ve devam eden demiyelinizasyonla birlikte, abortif remiyelinizasyon girişimlerinin başlaması onion bulbs (soğan kabuğu) yapılarının gelişmesine neden olur ve bu durum

sonucunda hipertrofik sinirler oluşur. KİDP'deki onion bulbs genellikle "karışık bir model"de meydana gelir, çünkü yama tarzı inflamatuvar demiyelinizasyon, normal miyelinli liflerin yanında büyük onion bulbslar ile çevrili miyelinli sinirler meydana getirir. Bu eşit olmayan demiyelinizasyon, temporal dispersiyon adı verilen elektrodiagnostik bir bulguya neden olur ve bu da KİDP'nin tipik özelliklerindendir. (Dalakas, 2015). Makrofaj aracılı B7-1 ve B7-2 kostimülatör moleküllerinin ekspresyonu gibi yolları içeren bağışıklık mekanizmaları, SC'lere ve miyelin epitoplarına yönlendirilmiştir, ancak kesin bağışıklık hedefleri bilinmemektedir. Spesifik antikörlerin, yani nörofaskin-155 ve kontaktin-1, ortaya çıkışı, bir grup hastada nodal veya paranodal spesifik patolojiyi işaret eder. Ancak, bu vakalar tedaviye farklı yanıt verir. Tedavi açısından, intravenöz immünoglobulin (IVIg), subkutan immünoglobulin (SCIg), kortikosteroidler ve plazma değişimi (PE) klasik KİDP'de fayda gösterir, ancak her birinin sınırlamaları vardır (Bunschoten vd., 2019).

1.2.1 Epidemiyolojisi

KİDP, farklı coğrafi bölgelerde farklı prevalans oranlarına sahip nadir bir hastalık olarak kabul edilir. İngiltere'den Mahdi-Rogers ve Hughes'un yaptığı bir çalışmada, KİDP için prevalans oranı 100.000'de 2,84 olarak bildirilmiştir (Mahdi-Rogers ve Hughes, 2014). Bu çalışmada erkek hastalar, kadın hastalardan 2:1 oranında fazladır ve KİDP, ileri yaşlarda daha yaygındır. Önceki çalışmalardan bildirilen prevalans oranları, Japonya'nın Tottori bölgesinde 100.000'de 0,8 ile ABD'nin Olmsted County bölgesinde 100.000'de 8,9 arasında değişmektedir (Laughlin vd., 2009; Kusumi vd., 1995). İrlanda'dan gelen son epidemiyolojik veriler, KİDP prevalansının yetişkinlerde 100.000'de 5,87 olduğunu bildirmektedir. Farklı coğrafi bölgelerdeki farklı prevalansın nedeni bilinmemektedir (Lefter vd., 2017). Hastalığı tanımlamak için kullanılan farklı kriterler, bildirilen yaygınlık ve insidanstaki çeşitliliğe katkıda bulunabilir. KİDP çocukluktan yaşamın sekizinci on yılından sonrasına kadar olan yaş gruplarını etkileyebilir. Bildirilen en yüksek yaygınlık yaşamın yedinci on yılındadır, ancak başlangıç yaşı yaşamın dördüncü ila beşinci on yılı civarında olabilir. Erkeklerin etkilenme olasılığı kadınlardan daha fazladır. Hastalık başlangıcının KİDP vakalarının üçte birinde enfeksiyon veya aşılama ile önceden gerçekleşebileceği bildirilmiştir. Bu, GBS ile

karşılaştırıldığında belirgin şekilde daha azdır çünkü GBS vakalarının neredeyse yarısı önceden enfeksiyon bildirir (Laughlin vd., 2009; Shije ve Brannagan, 2019).

KİDP alt tiplerinin sıklığı, çalışmalar arasında önemli ölçüde değişiklik göstermektedir. İtalyan KİDP veri tabanı çalışma grubu, KİDP'li 460 hastanın verilerini analiz etmiş ve %82'sinde tipik KİDP, kalan %18'inde ise atipik KİDP olduğunu bulmuştur. Atipik KİDP; DADS (%7), LSS (%4), saf motor (%4) ve saf duyuşsal KİDP'i (%3,5) içermektedir (Allen vd., 2018). Japonya'da yapılan bir çalışmada, KİDP'li 100 ardışık hasta tipik KİDP (%60), MADSAM (%34), DADS (%5) veya saf duyuşsal KİDP (%1) olarak sınıflandırılmıştır. Farklılıklar, atipik KİDP için klinik kriterlere bağlı olabilir. Bununla birlikte, her iki çalışmada da atipik KİDP'li hastaların intravenöz immünoglobuline (IVIg) daha az yanıt verdiği ve bunun farklı bir altta yatan patofizyolojiyi işaret ettiği dikkate değerdir (Kuwabara vd., 2015).

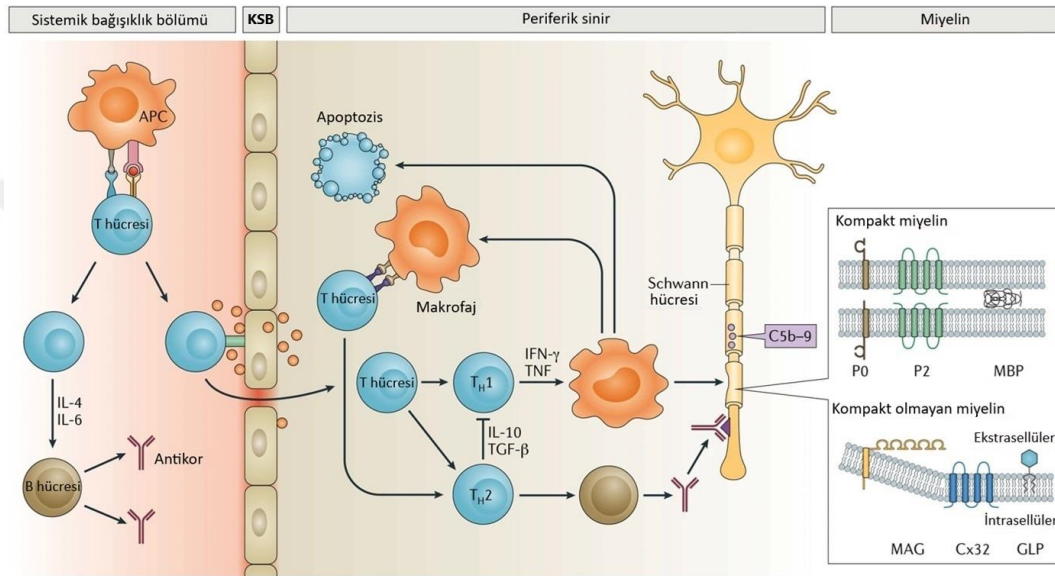
1.2.2 Patofizyolojisi

KİDP, patogenezi henüz tam olarak açıklanmamış olsa da bağışıklık aracılı bir bozukluk olarak kabul edilir. KİDP'li hastalarda oto-reaktif T hücrelerinin, B hücrelerinin, sinir dokusundaki inflamatuvar sitokinler ve kemokinler dahil çözünür faktörlerin, çeşitli sinir glikolipid ve glikoprotein yapılarına karşı antikorların ve tamamlayıcı faktörlerin (örneğin, C5a, çözünür terminal kompleman kompleksi) artan konsantrasyonlarının dahil olduğunu gösteren kanıtlar bulunmuştur (Bunschoten vd., 2019). İsviçre'de yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında, 20 KİDP'li hasta ve 17 sağlıklı kontrolün deri biyopsileri üzerinde, KİDP'li hastalarda bağışıklık ve kemokin düzenlenmesinde yer alan genlerin ifadesinde anlamlı bir değişiklik bulunmuştur. KİDP tanısı almış ve henüz tedavi görmemiş hastaların kanında, monositlerde aktivasyonu artıran FcγRI reseptör ifadesinin arttığı, buna karşılık hem saf hem de bellek B hücreleri ile monositlerde bağışıklık yanıtını baskılayan FcγIIb reseptör ifadesinin azaldığı tespit edilmiştir (Quast vd., 2015). KİDP'li hastalardaki bu bozulmuş Fcγ reseptör düzenleyici sistemi, intravenöz immünoglobulin tedavisinden sonra kısmen düzeltilmiştir. Intravenöz immünoglobulin, kortikosteroidler ve plazma değişiminden sonra görülen iyileşme, KİDP'li hastalarda altta yatan bağışıklık aracılı mekanizmayı desteklemektedir (Nagelkerke ve Kuijpers, 2014).

KİDP benzeri fenotipe sahip bir grup hastada nodal ve paranodal proteinlere karşı IgG4 otoantikörlerinin bulunması, patojenik çeşitliliğe daha fazla işaret etmektedir. Bu antikörler genellikle, ancak yalnızca değil, IgG4 alt sınıfındandır. IgG4 antikörleri, FcγIIb reseptörlerine bağlanma kapasitesinin düşük olması, komplemanı aktive edememesi ve anti-inflamatuar olarak kabul edilmesi nedeniyle dikkate değerdir (Bunschoten vd., 2019; Burnor vd., 2018). IgG4 antikörlerinin doğrudan sinir hedeflerine bağlanarak ve işlevlerini bozarak sinir hasarına katkıda bulunduğu giderek artan sayıda durum tanımlanmıştır. KİDP tanısı konulan hastalarda IgG4 NF155 antikörlerinin bulunmasının yanı sıra, bu antikörler bazı GBS hastalarında ve genetik veya idiyopatik nöropatilerde de rapor edilmiştir (Burnor vd., 2018; Delmont vd., 2017).

KİDP bağlamında bağışıklık yanıtı hem hücresel hem de humoral bağışıklık tepkilerini içerir. Antijen sunan hücreler (APC'ler), örneğin dendritik hücreler veya makrofajlar, oto-reaktif T hücrelerini aktive eder. Bu T hücreleri, kısmen kemokinler, hücresel adezyon molekülleri ve metalloproteinazlar (turuncu dairelerle gösterilmiştir) tarafından aracılık edilen bir süreçle kan-sinir bariyerini (KSB) aşarak periferik sinire girebilir. Ek olarak, T hücreleri, IL-4 ve IL-6 gibi sitokinler salgılayarak B lenfositlerini aktive edebilir (Rajabally vd., 2017). Periferik sinir sisteminde (PSS) T hücreleri, yerel APC'ler (örneğin bir makrofaj) tarafından hedef antijene yeniden maruz bırakılarak bu hücreleri yeniden aktive eder ve periferik sinir içinde klonal genişlemeyi başlatır. CD4⁺ T hücreleri, APC'ler tarafından aktive edildikten sonra pro-inflamatuar sitokinler salgılayarak inflammatuar süreci başlatan T-helper 1 (Th1) hücrelerine veya anti-inflamatuar mediyatörler salgılayarak inflamasyonu kontrol eden ve hafifleten Th2 hücrelerine dönüşebilir. Makrofajlar ağırlıklı olarak Th1 hücreleri tarafından aktive edilir, artan fagositoz aktivitesi sergiler, sitokinler üretir ve SC'lere doğrudan zarar verebilecek nitrik oksit gibi toksik mediyatörler salgılar ve bu durum aksonal hasara katkıda bulunur (Burnor vd., 2018; Rajabally vd., 2017). Ayrıca, B hücreleri tarafından lokal olarak üretilen tümör nekroz faktörü (TNF) veya IFNγ gibi pro-inflamatuar sitokinler, demiyelinizasyona ve aksonal hasara katkıda bulunur. Antikörler, antikör-bağımlı hücresel sitotoksikite aracılığıyla demiyelinizasyona neden olabilir, sinir iletimi için işlevsel olarak önemli epitoplara bloke edebilir ve klasik yol ile kompleman sistemini aktive ederek pro-inflamatuar mediyatörlerin ve litik C5b-9 terminal kompleksinin oluşmasını sağlar. İnflamatuar yanıtın sona erdirilmesi,

kısmen T hücrelerinin apoptozunu indükleyen ve IL-10 ve transformasyon büyüme faktörü (TGF)- β gibi anti-inflamatuar sitokinler salgılayan makrofajlar tarafından gerçekleştirilir. P0, P2, miyelin bazik proteini (MBP), miyelinle ilişkili glikoprotein (MAG), konneksin 32 (Cx32) ve glukagon benzeri peptid (GLP) gibi miyelin proteinleri KİDP'de varsayılan hedef antijenlerdir (Şekil 5) (Delmont vd., 2017; Rajabally vd., 2017).



Şekil 1.5. KİDP'de bağışıklık yanıtı ve inflammatuar süreçler (Rajabally vd., 2017).

KİDP hastalarının beyin omurilik sıvısındaki (BOS) anormal sitokin profili, aktif intratekal inflamasyonu yansıtarak, pro-inflamatuar sitokinlerin üretiminin bu süreçte kritik bir bağlantı olabileceğini düşündürmektedir. İnflamatuar olmayan nörolojik hastalıklarla karşılaştırıldığında, anti-NF155 antikorları negatif KİDP hastalarında BOS'ta anlamlı şekilde artmış IFN- γ , düşük IL-1ra ve IL-4 seviyeleri bulunmuştur. Bu hastalarda, IFN- γ , BOS CXCL10/IP-10 ve CXCL8/IL-8 seviyeleri, BOS protein miktarlarıyla pozitif korelasyon göstermiştir. Bu yükselmiş Th1 sitokinleri, Th1 hücrelerinin makrofaj aktivasyonu yoluyla inflamasyon sürecine katkıda bulunduğunu düşündürmüştür (Hu vd., 2022; Ogata vd., 2019). Anti-NF155 antikorları pozitif hastalarda, anti-NF155 antikorları negatif olanlara kıyasla, BOS'ta CXCL8/IL-8 ve IL-13 seviyeleri anlamlı şekilde daha yüksek ve IL-1 β , IL-1ra ve IL-6 seviyeleri anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur, bu da bir Th2 sitokin profilini işaret etmektedir. Th2 hücreleri B hücrelerini aktive eder ve

antikor üretimini indükler. Son yıllarda, Th2 hücreleri, özellikle IL-5 üreten Th2 hücreleri, yani patojenik Th2 hücreleri, kronik alerjik hava yolu inflamasyonunda önemli bir katılımcı olarak tanınmıştır. Aktif KİDP hastalarının periferik kan mononükleer hücrelerinde ve BOS'unda, Th17 hücrelerinin sıklığı, remisyon dönemindeki KİDP hastalarına veya inflamatuvar olmayan nörolojik hastalıklara kıyasla anlamlı şekilde daha yüksekti (Chi vd., 2010). Ayrıca, plazma IL-17 seviyeleri ve Th17'nin farklılaşması ve gelişimi için önemli bir transkripsiyon faktörü olan retinoik asit reseptörü ilişkili yetim reseptörü (ROR) γ 'nin transkripsiyon faktörleri de buna karşılık daha yüksekti. İnflamatuvar hastalıklarda yeni tanınan bir hücre alt kümesi olarak, Th17 hücrelerinin gelişimi ve aktivasyonu KİDP'nin aktivitesini belirleyebilir. KİDP hastalarındaki serum sitokin profili de inflamasyon sürecini yansıtır. KİDP hastalarında serum IL-2, hepatosit büyüme faktörü (HGF), TNF- α , IL-1 β , makrofaj inflamatuvar proteini (MIP)-1 α ve MIP-1 β seviyeleri sağlıklı kontrollere göre daha yüksekti. Hastalığın aktif fazında, serum TNF- α , endotelial lökosit adezyon molekülü-1 (ELAM-1), IFN- γ ve IL-10 da yükselmiş bulunmuştur. Buna karşılık olarak, KİDP hastası sinirlerinde endonöryum içinde TNF- α ve IFN- γ ifade edilmiştir (Mathey vd; 1999). Perinöryum içinde güçlü TNF- α ve IFN- γ mRNA ifadeleri, daha az ölçüde IL-2 ifadesi ile tespit edilmiştir. KİDP lezyonlarının sıklıkla V α 24J α Q NK T hücreleri ile birlikte IL-4 mRNA'sı ile infiltre olduğu bulunmuştur. KİDP hastalarının serumunda azalmış granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), SC'lerin rejenerasyonunu bozmuş ve SC disfonksiyonu eksojen GM-CSF ile tersine çevrilememiştir. KİDP hastalarında NK hücreleri azalmış ve monositler artmış olup, Treg fonksiyonunda bir değişiklik de gözlenmiştir (Sanvito vd; 2009).

1.2.3 Klinik Özellikleri

KİDP genel olarak uyuşma ve parestezi ile başlar ve bunu kısa süre sonra güçsüzlük takip eder; bu semptomlar zamanla kademeli olarak kötüleşir. Hastalar hem distal (örneğin, elin iç kaslarında zayıflık ve ayak düşmesi) hem de proksimal (örneğin, merdiven çıkma veya raflara bir şeyler koymada zorluk) olarak zayıflık yaşarlar (Odaka vd., 2003). Çoğu durumda motor yeti kayıpları, hastaların en fazla sorun yaşadığı semptomlardır. Hastalar yürümeye zorluk çekebilir, sık sık düşebilir ve yardımcı yürüme araçlarına (örneğin, tekerlekli sandalye) ihtiyaç duyabilirler; ince parmak kontrolünde de zorluk yaşayabilirler. Azalmış duyu ve duyu ataksisi

KİDP'nin yaygın özellikleri olmasına rağmen, otonomik semptomlar ve nöropatik ağrı daha az yaygındır. KİDP'de ağrı gözüксе bile genellikle hafif düzeydedir (nadir durumlarda şiddetli ağrı olabilir). Farklı sinir lifi popülasyonlarının bu eşitsiz etkilenmesi (büyük liflerin baskın olması), muhtemelen KİDP'nin demiyelinizan bir nöropati olmasından kaynaklanır ve bu nedenle en fazla miyeline sahip olan sinir lifleri (motor ve proprioseptif lifler) öncelikle etkilenirken, az miyelinli veya miyelinsiz olan sinir lifleri (otonomik ve ağrı lifleri) büyük ölçüde etkilenmez. Hastaların hastalıktan etkilenme derecesi çok geniş bir yelpazede değişir; hafif vakalarda (hastalar hala yürüyebilir) minimal etkilenme görülebilirken, şiddetli vakalarda (hastalar tekerlekli sandalyeye bağımlı ve kendi başlarına yemek yiyemeyen veya tuvalet ihtiyaçlarını gideremeyen) ciddi etkilenme görülebilir. Solunum kasları nadiren etkilenir ve hastaların solunum cihazına bağlı olması nadirdir. Kraniyal sinirlerin etkilenmesi de nadirdir, ancak olduğunda en sık okülomotor ve fasiyal sinirlerde görülür (Shije ve Brannagan, 2019; Odaka vd., 2003).

KİDP ile AİDP arasındaki ayrım, esas olarak bu iki hastalığın farklı zaman profilleri ve uzun vadeli sonuçlarına dayanarak yapılmıştır. AİDP'de semptomlar ve nörolojik kayıplar günler veya haftalar içinde hızla gelişir ve maksimum düzeye 1 ay içinde ulaşılır. Ardından kademeli bir iyileşme başlar ve hastalar güçlenir, ancak uzun vadeli kalıcı kayıplar devam edebilir. Buna karşın, KİDP'de semptomlar ve nörolojik kayıplar genellikle aylar içinde yavaşça (en az 2 ay) gelişir. KİDP'de hızlı bir ataklarla seyreden remisyon ve alevlenme süreci de görülebilir ve bu hastalık AİDP'ye benzer, ancak kendini sınırlamayan ve tekrarlayan bir hastalık olduğu için farklıdır (Bunschoten vd., 2019). KİDP'deki bu ataklı-remisyonlu seyir, özellikle çocuklar ve genç yetişkinlerde daha tipiktir ve ancak hastalar birden fazla atak geçirdikten sonra AİDP'den ayrılabilir. Sürekli devam eden nörolojik kayıplar, AİDP'den ziyade KİDP'yi düşündürür, ancak AİDP'de de kalıcı kayıplar olabilir. Nörolojik muayenenin zamanla kötüleşmesi de KİDP'yi destekler. Genel olarak, AİDP bir enfeksiyon sonrası nörittir ve genellikle önceki bir enfeksiyon tespit edilebilirken, KİDP'de genellikle önceki bir enfeksiyon tespit edilemez. KİDP semptomlarının genellikle tam olarak başlangıç zamanı belirlenemeyen kademeli gelişimi, önceki bir enfeksiyonun tanınamamasına yol açabilir (Kuwabara ve Misawa, 2019).

Nörolojik muayenede motor bulgular baskındır ve omuz ile kalça kuşağı kaslarında, ellerde ve bacaklarda güçsüzlük görülür. Bulgular genellikle simetrik ve alt ve üst ekstremiteleri içerir. Patolojik olarak en ciddi tutulum proksimal sinir segmentlerinde (kökler ve pleksuslar) olmasına rağmen, klinik kayıplar genellikle distal bölgelerde en belirgindir. Bunun nedeni, distal kasları besleyen sinirlerin en uzun sinirler olması ve bu nedenle inflamatuvar demiyelinizasyon nedeniyle en fazla hasara maruz kalma potansiyeline sahip olmalarıdır. Duyusal muayenede, proprioepsiyon ve titreşim algısı (büyük miyelinli lifler) en fazla etkilenenlerdir. Derin tendon refleksleri genellikle yoktur veya ciddi şekilde azalmıştır (Tablo 2) (Dyck ve Tracy, 2018; Odaka vd., 2003).

Tablo 1.2. KİDP klinik özellikleri

KİDP Klinik Özellikleri
Erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülür
2 ay veya daha uzun süreli zaman dilimi
Hastalığın Evrimi: Kronik ilerleyici, kademeli ilerleyici, tekrarlayan ve düzelen
Simetrik proksimal ve distal güçsüzlük
Büyük lif tutulumu, küçük lif tutulumundan daha fazladır
Hiporefleksi veya arefleksi
Kranial sinir tutulumu nadirdir
Solunum yetmezliği nadirdir
Sinir iletim anormallikleri: iletim hızlarının yavaşlaması, distal latansların uzaması, iletim bloğu, temporal dispersiyon
BOS proteini: 45 mg/dl'den fazla ve 10'dan az beyaz kan hücresi
Sinir biyopsisi: inflamasyon, demiyelinizasyon ve akson kaybını gösterebilir
İmmünoterapiye yanıt verir.

1.2.4 KİDP Varyantları

1.2.4.1 Tipik KİDP

Tipik KİDP'nin klinik özellikleri, simetrik polinöropati ve hem proksimal hem de distal kasların tutulumudur. Genellikle, kronik polinöropatinin ileri evresinde bile proksimal kas zayıflığı nadir bir bulgudur. Öte yandan hem

proksimal hem de distal kas zayıflığı olduğunda, tipik KİDP güçlü bir şekilde düşünülmelidir. Kan-sinir bariyerinin anatomik olarak yetersiz olduğu distal sinir terminalleri ve sinir kökleri, bağışıklık aracılı nöropatilerde öncelikli olarak etkilenir ve periferik sinirin en distal ve proksimal bölümlerindeki baskın demiyelinizasyon, tipik KİDP'deki 'sinir uzunluğuna bağlı olmayan' kas zayıflığından sorumlu olabilir. Çünkü kısa ve uzun periferik sinirler, sinir terminalleri ve köklerinde bağışıklık saldırısına benzer şekilde maruz kalabilir (Hu vd., 2022; Kuwabara ve Misawa, 2019).

KİDP'de elektrofizyolojik muayene, distal sinir segmentlerinde görülen sinir iletim anormalliklerine odaklanmalıdır. Önceki raporlar, orta sinir gövdesindeki iletim blokajına (örneğin, median veya ulnar sinirlerin ön kol segmentinde) vurgu yapmıştır; ancak tipik KİDP'de distal sinir terminalleri, sinir gövdesine göre genellikle daha ciddi şekilde etkilenir (177). Ön kol segmentlerinde belirgin iletim blokajı (%50 amplitüd azalması) ve sinir iletim yavaşlaması görülmektedir, ancak en belirgin anormallikler arasında ciddi şekilde azalmış distal bileşik kas aksiyon potansiyelinin (CMAP) amplitüdü ve belirgin derecede uzamış distal gecikme yer almaktadır, bu da sinir iletim blokajının, orta sinir segmentlerinden (sinir gövdesi) ziyade distal sinir terminallerinde daha fazla olduğunu göstermektedir. Bu sinir iletim anormallikleri modeli, distal CMAP'ın normal olduğu MADSAM nöropatisinden çok farklıdır (Kuwabara vd., 2002; Kuwabara ve Misawa, 2019).

Tipik KİDP'de bir diğer karakteristik özellik, distal olarak uyarılan CMAP'ın süresinin uzamasıdır. Bu, zamansal dağılımı ve dolayısıyla distal demiyelinizasyonu gösterir. EFNS/PNS tarafından önerilen gözden geçirilmiş elektrofizyolojik kriterlerde, distal CMAP süresinin uzaması, sinir terminali demiyelinizasyonunun bir kanıtı olarak yeni eklenmiştir (153). Tipik KİDP, Charcot-Marie-Tooth hastalığı tip 1A ve karpal tünel sendromu gibi nöropatilerde distal motor latanslar normalden daha uzun olsa da CMAP süresinin uzaması en belirgin olarak tipik KİDP'de gözlemlenir. Bu, demiyelinizasyonun sinir içindeki faskikül varyasyonlarında çok odaklı olarak gerçekleştiğini düşündürür (Kuwabara, 2007).

Genel olarak, distal sinir segmentlerinde impuls iletimi ciddi şekilde bozulduğunda köklerde ve periferik sinirlerin proksimal bölümlerinde sinir iletimini incelemek zordur. KİDP'nin elektrofizyolojik kriterlerinde F-dalgalarının

analizi geleneksel olarak kullanılmaktadır, ancak köklerdeki demiyelinizasyon, sinir gövdesi ve distal bölümdeki sinir iletimi korunduğunda güvenilir bir şekilde değerlendirilebilir. F-dalgaları, motor akson kaybı veya ön boynuz hücrelerinin azalan uyarılabilirliği nedeniyle yok olabilir. KİDP'deki proksimal demiyelinizasyonun tespiti için sinir köklerine manyetik uyarım uygulanabilir, ancak yine de distal sinir lezyonu sonuçları büyük ölçüde etkiler. Ayrıca uyarımın süpramaksimal olup olmadığı da her zaman garanti edilemez (Hara vd., 2010).

EFNS/PNS kılavuzu, tipik KİDP tanısında spinal sinir köklerinin MRI görüntülemesini yararlı bir araç olarak önermektedir. MRI, demiyelinizasyon göstergesi olan sinirlerin hipertrofisini veya anormal kontrast tutulumu gibi bulguları gösterebilir ve KİDP tanısını destekleyebilir (Rajabally vd., 2017). Önceki çalışmalar, tipik KİDP'de MRI ile simetrik sinir kökü hipertrofisini ortaya koymuştur. Sinir büyüme paternlerinin tipik KİDP ile MADSAM'da farklı olması, demiyelinizan lezyonların farklı dağılımlarını düşündürmektedir (Shibuya vd., 2015). Tipik KİDP'de plexus ve sinir köklerinde simetrik yaygın hipertrofi varken, MADSAM'da iletim blokajının olduğu bölgelerde çok odaklı sinir şişmesi mevcuttur. Özellikle son zamanlarda geliştirilen rekonstrüksiyon tekniği, periferik sinir morfolojisinin değerlendirilmesinde son derece faydalıdır. Tipik KİDP tanısında, sinir iletim çalışmaları ve kök MRI'ları birbirini tamamlayıcı olup, sırasıyla distal sinir terminallerinde ve sinir köklerinde demiyelinizasyonu değerlendirir (Kuwabara ve Misawa, 2019; Shibuya vd., 2015).

1.2.4.2 Atipik KİDP

EFNS/PNS kriterleri, Lewis-Sumner Sendromu, distal edinilmiş demiyelinizan simetrik (DADS) nöropati ve duysal KİDP'yi atipik KİDP olarak sınıflandırmaktadır (Kuwabara vd., 2002). Lewis-Sumner Sendromu, multifokal edinilmiş demiyelinizan duysal ve motor nöropati (MADSAM) olarak da bilinir ve ilk olarak Lewis ve çalışma arkadaşları tarafından kronik asimetrik sensörimotor demiyelinizan nöropati olarak tanımlanmıştır. Bu, başlangıçta mononöritis multipleks'i andırsa da etkilenen sinirlerde kalıcı motor iletim bloğu nedeniyle demiyelinizan nöropati olarak teşhis edilmiştir (Lewis vd., 1982). Lewis-Sumner Sendromu olan hastalar genellikle geleneksel KİDP tedavisine yanıt verirler ve bazılarında daha tipik bir KİDP gelişebilir. DADS nöropati, yalnızca distal ekstremitte tutulumuna sahip olanları tanımlamak için kullanılmıştır. Bu grupta,

yaklaşık üçte ikisi IgM kappa monoklonal gamopatiye sahip olabilir ve bunların yarısından fazlasında miyelinle ilişkili glikoproteine (MAG) karşı antikor bulunabilir. DADS nöropatisinin klasik KİDP'ye ilerlediği bildirilmiştir, ancak IgM gamopatisi veya anti-MAG antikorlu olmayanların geleneksel KİDP tedavisine daha olası yanıt vereceği ve bu durumun KİDP'nin atipik bir varyantı olarak kabul edilmesi gerektiği vurgulanmalıdır (Shije ve Bragannagan, 2019; Leitch vd., 2013).

Saf duyuşal KİDP, ilerleyici duyuşal nöropati ile karakterizedir ve güçsüzlük olmadan ortaya çıkar, ancak bu vakaların birçoğunda motor sinirleri içeren demiyelinizasyonun elektrofizyolojik kanıtları da bulunmuştur. Bu hastalarda BOS'ta albüinositolojik disosiasyon ve sinir biyopsisinde demiyelinizasyon görülebilir. Geleneksel KİDP tedavisinin, bu hastalarda semptom ilerlemesini durdurduğu ve duyuşal bozukluğu veya duyuşal ataksiyi iyileştirdiği bildirilmiştir (Chin vd., 2004). Bazı saf duyuşal KİDP hastalarında zamanla motor semptomlar gelişebilir ve proksimal ve distal güçsüzlüğü içeren klasik KİDP paternini gösterebilirler. Ancak, saf duyuşal semptomların başlangıcından itibaren motor tutulumun ortaya çıkması birkaç yıl sürebilir (Leitch vd., 2013).

Ayrıca, kronik immün duyuşal poliradikülopati (CISP) olarak adlandırılan belirli bir duyuşal KİDP formu, yalnızca preganglionik duyuşal sinir köklerini etkileyebilir. Bu nedenle, duyuşal sinir aksiyon potansiyelleri normal olabilir, ancak anormal somatosensoryal uyarılmış potansiyel testleri veya posterior sinir köklerinin MRI kontrast tutulumu ile gösterilebilir. Bu hastalarda da BOS'ta albüinositolojik disosiasyon olabilir ve geleneksel KİDP tedavisine yanıt verebilirler (Sinnreich vd., 2004).

1.2.5 Tanı ve Ayırıcı Tanı

KİDP için spesifik bir biyomarker bulunmadığından, demiyelinizan bir polinöropatiyi gösteren sinir iletim çalışmaları, kesin KİDP tanısı için gerekli kabul edilir. KİDP tanısına yönelik en az 15 farklı tanı kriteri geliştirilmiş olup, bu kriterler araştırma amaçlı kullanışlı olabilir ancak klinik şüphe taşıyan tüm hastaları tanımlamayabilir (van den Bergh vd., 2010). Klinik uygulamada ve araştırmalarda en yaygın olarak kullanılan KİDP kriterleri, 2010'da revize edilmiş Avrupa Nöroloji Dernekleri Federasyonu/Periferik Sinir Topluluğu (EFNS/PNS) kriterleridir ve bu kriterler hem klinik hem de elektrofizyolojik kriterleri içerir. Klinik kriterler tipik ve atipik olarak ayrılırken, elektrofizyolojik kriterler kesin, olası ve muhtemel

olarak sınıflandırılır. Elektrofizyolojik kriterler, edinilmiş demiyelinizasyonu düşündüren özelliklerin (kısmi iletim bloğu, uzamış distal ve F-dalga latansları, yavaş iletim hızları ve anormal zamansal dispersiyon) bir veya daha fazla motor sinirde bulunmasına dayanır (Joint Task Force of the EFNS and the PNS, 2010).

Sinir iletim çalışmalarının yanlış yorumlanmasını önlemek için, ekstremiteler sıcaklığının avuç içinde en az 33°C ve dış malleolusta en az 30°C olması gerekir, aksi takdirde ekstremiteler önceden ısıtılmalıdır. İletim yavaşlaması (genellikle en az 0,5 mV) veya iletim blokajı (genellikle en az 1 mV) varlığıyla ilgili kesin sonuçlara varmadan önce distal bileşik kas aksiyon potansiyelinin amplitüdü yeterince büyük olmalıdır. Laboratuvar testleri, diyabet mellitus ve monoklonal gamopati ile ilişkili hematolojik maligniteler gibi diğer tanıları dışlamak için önemlidir. Bu testler açlık glukozu, hemoglobin A1c, tam kan sayımı, elektrolitler, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, tiroid fonksiyonu, B12 vitamini ve serum ve idrarda monoklonal gamopati taramasını (elektroforez, immünfiksasyon ve serbest hafif zincir analizi dahil) içermelidir. Plazmasitoma veya multipl miyelomu tespit etmek için iskelet taramaları (x-ray veya sintigrafi) yapılabilir. Ek laboratuvar testleri HIV, nöroborreliozis ve antinükleer antikor testlerini içerebilir (van den Bergh vd., 2010; Bunschoten vd., 2019).

Genetik nöropati olasılığını dışlamak (örneğin, Charcot-Marie-Tooth hastalığı tip-1A ve transtiretin ailesel amiloid polinöropatisi) önemlidir, çünkü klinik ve tanısal bulgular KİDP bulgularına benzeyebilir ve prognoz ile tedavi stratejileri açısından önem taşır. KİDP'yi destekleyen kriterler arasında, BOS'ta normal lökosit sayısı ile birlikte yükselmiş protein konsantrasyonu yer alır. MRI veya sinir ultrasonunda büyümüş sinirler veya sinir kökleri ve bağışıklık düzenleyici tedavi sonrası klinik iyileşme (kas veya kavrama gücü, engellilik ölçekleri veya yaşam kalitesi ölçekleri gibi hastalığa özgü kantitatif sonuç ölçümleri ile gösterildiğinde) tanıyı daha da destekler (van den Bergh vd., 2010; Lozeron vd., 2018).

KİDP tanısının doğruluğu, solunum kaslarının güçsüzlüğü, güçsüzlüğün belirgin asimetrik dağılımı, şiddetli titreme, ataksi veya hastalığın başlangıcında kas atrofisi, ağrısız yaralanmalar, otonom disfonksiyon, belirgin ağrı ve bir veya daha fazla etkili tedavi rejimi sonrası iyileşme olmaması durumlarında sorgulanmalıdır. Bu tür durumlarda, KİDP tanısı yeniden gözden geçirilmelidir (Bunschoten vd., 2019).

1.2.5.1 Sinir İletim Çalışmaları

KİDP tanısı büyük ölçüde motor sinir iletim çalışmaları (NCS) üzerinde demiyelinizan özelliklerin belirlenmesine dayanır. Elektrofizyolojik demiyelinizan özellikler, sinir biyopsisinde bulunan klasik demiyelinizasyona eşdeğer değildir; bunun yerine, miyelinli aksonların saltatuar iletiminin işlevsel bozulmasının veya yavaşlamasının belirteçleridir. Demiyelinizan özelliklerin miktarına ve kesinliğine göre EFNS/PNS 2010 kriterlerine göre kesin, olası veya muhtemel elektrotanı konulabilir (van den Bergh vd., 2010). Kesin bir elektrotanı, iki farklı sinirde en az iki demiyelinizan özelliğin bulunmasını gerektirir. Muhtemel bir tanı, iki muhtemel blok veya bir muhtemel blok ve başka bir sinirde bir başka demiyelinizan özelliğin bulunmasını gerektirirken, olası bir tanı, bir sinirde bir demiyelinizan özelliğin varlığını gerektirir (Eftimov vd., 2020).

Son çalışmalar, NCS ve elektrofizyolojik kriterlerin doğru yorumlanmasının önemini vurgulamış ve bu durumun sıklıkla yanlış tanıya yol açtığını göstermiştir. Sık yapılan bir hata, elektrofizyolojik kriterlerin demiyelinizan bir nöropatiyi teşhis etmede duyarlı olması, ancak bu kriterlerin başka hastalıklarda da karşılanabilmesidir. Bir başka sık yapılan hata ise, en büyük ve en hızlı ileten aksonlar etkilendiğinde sinir iletim hızında büyük bir etkiye sahip olabilen ciddi aksonal kayıplardır (van den Bergh vd., 2010). Bu nedenle, çeşitli kriterler bileşik kas aksiyon potansiyeli (CMAP) amplitüdü için ek gereklilikler içermektedir. Genel olarak, CMAP amplitüdü <1 mV olan ölçümlerde demiyelinizan özellikler dikkatle tanımlanmalıdır ve özellikle klinik bağlama odaklanılmalıdır. Derin distal aksonal kayıp durumunda, median siniri test etmek için fleksör karpi radialis kası gibi daha proksimal kasların kayıtlarının ek değer sağlayabileceği belirtilmektedir (Van Asseldonk vd., 2005).

Sıkışma veya tuzaklanma eğiliminde olan segmentlerdeki demiyelinizan özellikler KİDP'yi destekleyici olarak değerlendirilmemelidir. Bunun en önemli nedeni, sıkışma veya tuzaklanmanın kendisinin demiyelinizan özellikler gösterebilmesidir. Sıkışma bölgelerinde KİDP'deki diğer sinir segmentlerine kıyasla daha şiddetli demiyelinizasyon gözlenmemiştir (Rajabally ve Narasimhan, 2011).

1.2.5.2 BOS İncelemesi

BOS'ta (beyin omurilik sıvısı) normal lökositlerle birlikte yükselmiş protein seviyeleri, tipik KİDP hastalarının %90'ına kadarında bulunur ve hastalığın belirleyici özelliklerinden biri olarak kabul edilir. Asimetrik alt tip gibi atipik KİDP varyantlarında protein yükselmesi daha az belirgin olabilir veya hiç bulunmayabilir (Eftimov vd., 2020). BOS protein seviyesindeki artış, KİDP'ye özgü değildir ve özellikle diyabetik hastalar veya kalıtsal demiyelinizan nöropatileri (CMT1) olan hastalarda hafif protein artışları gözlemlenebilir. Yanlış tanıyı önlemek amacıyla, yakın zamanda 50 yaş üstü hastalarda BOS protein sınır değerinin 0,6 g/l'ye çıkarılması önerilmiştir (Breiner vd., 2019). Yüksek lökosit sayısı ($>10/\text{mm}^3$) bulunduğunda enfeksiyonlar veya maligniteler dikkate alınmalıdır. Bununla birlikte, KİDP hastalarının %11'ine kadarında hafif yüksek lökosit sayıları ($>10/\text{mm}^3$) rapor edilmiştir; bu da bu bulgunun tanıyı otomatik olarak dışlamadığını gösterir. Bir çalışmada, lökosit sayısı yüksek olan ($>10 \text{ mm}^3$) 14 hastadan 8'inin (%57) hastalığının (sub)akut başlangıçlı olduğu ve zamanla lökosit sayısının kendiliğinden azaldığı bulunmuştur (Lucke vd., 2018).

1.2.5.3 Nörogörüntüleme

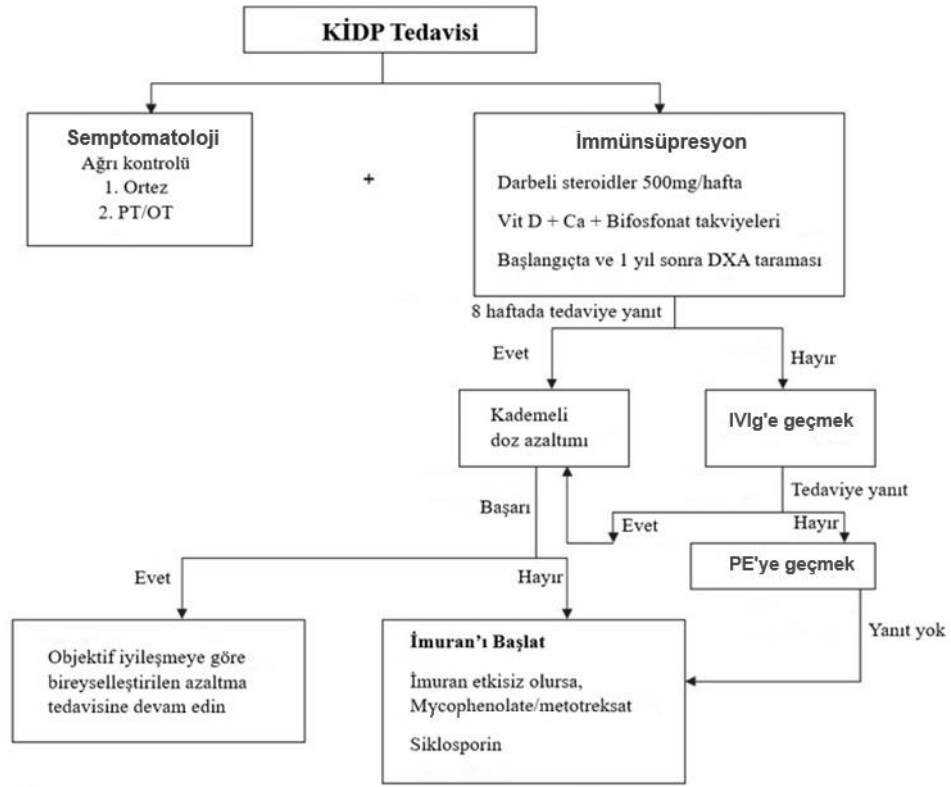
KİDP tanısında MRI ve sinir ultrasonu sonuçları yardımcı olabilir ve özellikle elektrodiagnostik kriterleri karşılamayan şüpheli KİDP hastalarında faydalı olabilir. MRI, servikal sinir kökleri, brakiyal veya lumbosakral pleksuslar ve kauda ekinasında hipertrofi veya kontrast tutulumu saptayabilir (van den Bergh vd., 2010). Önceki MRI çalışmaları, genellikle brakiyal pleksus görüntülemesine odaklanmış ve KİDP hastalarının %44-82'sinde sinir genişlemesi veya sinyal hiperintensitesi gibi anormallikler rapor edilmiştir. Bu farklılıklar, hasta seçimi, görüntüleme teknikleri ve sinir ölçümleri için kullanılan farklı sınır değerlerine bağlanabilir. Çoğu çalışma, MRI'deki anormalliklerin varlığı veya kapsamı ile klinik hastalık şiddeti veya süresi arasında bir ilişki bulamamıştır (Jongbloed vd., 2017; Bunschoten vd., 2019). Japonya'da yapılan bir çalışma, KİDP'li 13 hasta ve sağlıklı 12 kontrol üzerinde tüm vücut MR nörografisini incelemiş ve hastalık süresi ile sinir hacmi arasında pozitif bir ilişki bildirmiştir, ancak bu çalışma küçük ve heterojen bir popülasyonu içermektedir ve sonuçların doğrulanması gerekmektedir. Sinir MRI'sı, KİDP tanısının desteklenmesinde yardımcı bir araç olabilir ancak

pahalı, zaman alıcıdır ve radyolojik uzmanlık ile normal ve anormal değerlerin tanımlandığı standart protokoller gerektirir (Ishikawa vd., 2017).

Sinir ultrasonları, MRI'dan daha ucuz ve hızlıdır ve özellikle üst ekstremitelerde sinirleri daha proksimalde ölçebilir. Hollanda'da yapılan karşılaştırmalı bir çalışma, KİDP'li 23 tedavi-naif hasta ve multifokal motor nöropati (MMN) olan 28 hasta arasında brakial pleksus anormalliklerinin tespitinde MRI ve sinir ultrasonunun benzer bir tanısal performans gösterdiğini bulmuştur (Goedee vd., 2017a). Bu, sinir ultrasonu testlerinin KİDP tanısında önemli bir rol oynayabileceğini düşündürebilir. Hollanda'da yapılan prospektif bir vaka-kontrol çalışması, sinir ultrasonunun kronik inflamatuvar nöropatilerdeki tanısal değerini araştırmış ve proksimal median sinir segmentleri ve brakial pleksustaki sinir genişlemesinin, inflamatuvar nöropatileri aksonal nöropatiler ve motor nöron hastalığından güvenilir bir şekilde ayırt edebileceğini rapor etmiştir (Goedee vd., 2017b).

1.2.6 Tedavi

KİDP öncelikle glukokortikoidler, IVIg, subkutan immüno globulin (SCIg), plazmaferez ve immüno süpresif ilaçlar kullanılarak immünomodülasyon ile tedavi edilir. KİDP ile ilişkili semptomların tedavisine yönelik diğer terapötik önlemler de yaygın olarak kullanılmaktadır (Şelik 5) (Ramamoorthy ve Cidlowski, 2016; Patel vd., 2010). KİDP'nin yönetiminde kortikosteroidlerin etkisini değerlendiren ilk çalışmalar, başlangıçta az sayıda hasta üzerinde yapılmıştır. Sonraki daha büyük çalışmalar, 28 KİDP hastasında 3 ay boyunca prednizon ile tedavi edilip edilmeme durumlarını karşılaştırmıştır (Dyck vd., 1982). 2010 yılında Van Schaik ve arkadaşları, iki farklı kortikosteroid yönetim rejimi ile 41 KİDP hastası üzerinde randomize bir klinik çalışma gerçekleştirmiştir. Bir grup, 32 hafta boyunca yavaşça azaltılmak üzere günlük 60 mg prednizolon almıştır. İkinci grup, günlük 40 mg oral deksametazonu 4 gün boyunca almış, ardından 24 gün boyunca plasebo verilmiş ve bu tedavi altı ay boyunca aylık olarak tekrarlanmıştır. Bu çalışma, deksametazon ile tedavi edilen grubun, prednizolon ile yönetilen gruba göre nörolojik semptomlarda daha fazla bir remisyon sağlamadığını ortaya koymuştur (Eftimov vd., 2012).



(PT: Fizik tedavi, OT: Ergoterapi, DXA: Çift Enerjili X-ray Absorpsiyometrisi)

Şekil 1.6. Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropatiye terapötik yaklaşım
(Patel vd., 2010)

2014 yılında Boru ve arkadaşları, KİDP'li 20 hastayı retrospektif olarak analiz etti. Bu hastalar başlangıçta 10 gün boyunca günlük 1000 mg metilprednizolon intravenöz olarak almış ve daha sonra aylık olarak devam etmişlerdir. Bu tedavi rejimi 5 yıl boyunca sürdürülmüş ve ek olarak 5 yıl takip edilmiştir. Çalışma, tedavinin 5 yılı boyunca 15 hastada klinik iyileşme olduğunu göstermiştir. Ancak 5 yıllık takip döneminde 6 nüks gözlenmiştir. Kortikosteroidlerin monoterapi veya yüksek dozda kullanımı, KİDP üzerinde yapılan çalışmaların düşük kalitesi ve bu ilaçların kullanımına bağlı olası uzun vadeli riskler nedeniyle KİDP'nin tek yönetim yöntemi olarak düşünülmemelidir (Börü vd., 2014). IVIg, KİDP'nin yönetiminde sıkça kullanılmaktadır. Bunun nedeni, IVIg'nin kompleman aktivitesi, proinflamatuvar sitokin üretimi ve fagositler ile B hücrelerinin Fcγ reseptörleri aracılığıyla sinyalleşmesini engelleyebilmesidir. 2008 yılında yapılan bir klinik çalışma, KİDP'li 117 hastada IVIg'yi değerlendirmiştir. IVIg tedavisinden sonra 24 hafta içinde klinik seyir ve engellilik iyileşmiş ve nüks oranı düşük olmuştur (Hughes vd., 2008). Son zamanlarda, bir

grup araştırmacı, özellikle nüks eden ve IVIg tedavisinden sonra bakım tedavisi gerektiren hastalar için SCIg kullanımını önermiştir. IVIg yönetiminde hastaların bireyselleştirilmesi gereklidir, çünkü yanıtı etkileyebilecek farklı immnobiyojik ve farmakokinetik değişkenler vardır. En önemli değişkenler arasında IgG'nin farmakokinetik değişkenliği, IgG'nin katabolik dağılım hızı ve klinik kontrol için optimal IgG seviyesi yer almaktadır (van Schaik vd., 2018). Plazma değişiminin (PE) immünmodülatör etkisi, otoantikörler, interlökinler ve diğer proinflamatuvar moleküllerin uzaklaştırılmasına dayanır (Lehmann ve Hartung, 2011). PE zerine yapılan ilk çalışmalar, önemli klinik iyileşme ve olumlu elektromiyografik değişiklikler göstermiştir (Dyck vd., 1986). KİDP'li 18 hastayı içeren bir başka çalışmada, çalışmayı tamamlayan hastaların yaklaşık %80'inde PE'ye klinik yanıtlar bildirilmiştir (Hahn vd., 1996).

1.2.7 Prognoz

Genel olarak KİDP'nin prognozu oldukça iyidir. 1987 yılında yapılan bir çalışmada, KİDP'li 92 hasta incelenmiş ve ortalama 10 yıllık takip sonrası hastaların %73'ünün iyi bir iyileşme gösterdiği ve bağımsız olduğu, ancak 7 hastanın ya hastalıktan öldüğü ya da immobilize olduğu belirtilmiştir (McCombe vd., 1987). Daha yakın zamanda yapılan, KİDP'li 38 hastayı içeren bir çalışmada, tedavi başlangıcından 5 yıl sonra hastaların %87'sinin hala yürüyebildiği, ancak sadece %26'sının tam remisyonda olduğu (tedavi kesildikten sonra >2 yıl süren remisyon) bulunmuştur. Bu çalışmada tam remisyonun öngörücüleri arasında subakut başlangıç, simetrik semptomlar, kas atrofisinin olmaması, başlangıçtaki kortikosteroid tedavisine iyi yanıt ve sinir iletim çalışmaları sırasında distal demiyelinizasyon paterninin görülmesi yer almıştır (Kuwabara vd., 2006). IVIg, PLEX ve kortikosteroidler ile tedavi edilen, kişisel olarak takip edilen 40 KİDP hastasını içeren uzun dönem takip çalışmasında Dyck ve arkadaşları, 40 hastanın tamamının immünoterapiye erken yanıt verdiğini, ancak geç dönem sonuç verileri olan 37 hastanın 27'sinin hala immünoterapiye ihtiyaç duyduğunu, 10 hastanın ise remisyona girip tedavi almadığını bulmuştur. Yazarlar, KİDP'li hastalarda sıklıkla tedaviyle birlikte başlangıçta dramatik bir iyileşme olduğunu, ardından zaman içinde daha küçük bir iyileşme görüldüğünü vurgulamıştır. Bu durum, nispeten hızlı bir şekilde meydana gelebilen remiyelinizasyonun, ardından daha yavaş ve tam olmayan aksonal rejenerasyonun gerçekleşmesiyle açıklanabilir (Dyck vd., 2015).

Bir diğerk önemli konu, farklı KİDP formları olarak tanımlanan alt tiplerin gerçekten ayrı hastalıklar olup olmadığı ya da nihayetinde tek bir hastalık sürecinin farklı sunumları mı olduğudur. van Dijk ve arkadaşları, başlangıçta sadece duyuşal semptomları olan 7 KİDP hastasını incelemişlerdir ve 5'inde ortalama 3.1 yıl içinde güçsüzlük geliştirdiğini bulmuşlardır (van Dijk de., 1999). KİDP hastalarını içeren retrospektif bir çalışma, klasik KİDP'li hastaların %64'ünün 5 yıl sonra klinik remisyona girdiğini, oysa multifokal KİDP'li hastaların yalnızca %41'inin remisyona ulaştığını bulmuştur. Aynı çalışma, klasik KİDP'li hastaların tamamının standart tedavilerden birine (kortikosteroidler, IVIG veya PLEX olarak tanımlanır) yanıt verdiğini, ancak multifokal KİDP'li hastaların %23'ünün bu tedavilere dirençli olduğunu göstermiştir (Kuwabara vd., 2006).

Çoğu KİDP hastası uzun süreli tedavi ve takip gerektirir. Diğerk immün aracılı hastalıklarda olduğu gibi, immünosupresif tedavinin faydaları, altta yatan klinik tablonun ciddiyeti ve olası yan etkilerle dengelenmelidir. Tedaviye olan ihtiyaç ve tedavinin yoğunluğu zamanla değişebilir. KİDP tedavisinde hedefimiz, hastaların klinik muayenelerini ve sinir iletim çalışmalarını periyodik olarak izleyerek hastaları immünoterapiden aşamalı olarak uzaklaştırmaktır. Eğer kötüleşme olmazsa, tedavi azaltılabilir ve sonunda kesilebilir; eğer kötüleşme olursa, tedavinin dozajı ve sıklığı artırılmalıdır. Bu, sürekli bir ayarlama sürecidir ve KİDP için en iyi olan tek bir doğru ilaç dozu olduğu yanlışlığı doğru değildir. Aksine, dozaj hastaların yanıtına göre bireysel olarak ayarlanır. Tedavi yanıtının değerlendirilmesi, subjektif izlenimlerden ziyade esas olarak nörolojik muayene ve sinir iletim çalışmaları gibi objektif sonuçlarla yapılmalıdır (Dyck ve Tracy, 2018).

1.3 Psödotümör Serebri (PTS)

Psödotümör serebri, ventrikülomegali olmadan, kafaichi basıncının (KİB) artmasıyla karakterize, kafaichi tümör veya kitle bulunmayan bir sendromdur ve baş ağrısı, fotofobi, bulantı, pulsatil kulak çınlaması, geçici görme bulanıklıkları, görme alanı kayıpları, papil ödemi ve korkulan görme kaybı gibi artmış kafaichi basıncı belirtilerini ve semptomlarını üretir. Beyin omurilik sıvısının (BOS) bileşimi normaldir (McGeeney ve Friedman, 2014). Bazen idiopatik intrakraniyal hipertansiyon (IIH) olarak bilinse de psödotümör serebri sendromu (PTSS) terminolojisi ikincil etiyolojileri daha kapsayıcıdır. PTSS'nin birincil veya idiopatik formu olan IIH genellikle doğurganlık çağındaki obez kadınları etkiler ve

tahmini insidansı yılda 100.000’de 1,6’dır; ancak obez kadınlarda bu oran yılda 100.000’de 11,9’a yükselir. PTSS’nin belirti ve semptomları iyi tanımlanmış olsa da patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır ve birçok varsayımsal ilişki olmasına rağmen neden-sonuç ilişkisi net değildir. Geçerli bir neden teorisi, IIH'nin obez kadınlarda daha fazla görülme eğilimini açıklamak zorundadır. Erkeklerde IIH gelişebilir, ancak nadirdir ve bu durumda tedavi eden doktorun ikincil nedenler için kapsamlı bir araştırma yapması gerekmektedir (Wall, 2013).

Primer PTSS'nin kesin patofizyolojisi belirsizdir, ancak merkezi bir tema olarak BOS akış dinamikleri ile birden fazla teori önerilmektedir. PTSS’nin potansiyel bir mekanizması olarak BOS’un aşırı salgılanması önerilmiştir; ancak koroid pleksus hiperplazisi gibi bilinen nedenlerden dolayı fazla BOS üreten hastalar sıklıkla ventrikülomegali ve hidrosefali geliştirirler; bu durum, IIH’deki normal veya azalmış ventriküler boyutla karşılaştırıldığında farklılık gösterir. Bu da sadece BOS’un aşırı üretiminin tek başına sebep olmadığını düşündürmektedir (Cleves-Bayon, 2017; Burkett ve Ailani, 2018).

BOS emiliminin bozulması, PTSS’nin bir başka önerilen mekanizmasıdır. Bilateral veya baskın transvers sinüslerdeki serebral venöz darlık, IIH’li hastaların çoğunda, hatta tümünde görülen bir görüntüleme bulgusudur. Teorik olarak, bu darlıklar venöz çıkışta azalmaya yol açarak BOS’un yavaş emilmesine ve birikmesine neden olabilir. Ancak, BOS açılış basıncı ile darlık derecesi arasında bir ilişki bulunamamıştır (Riggeal vd., 2012). Birçok vaka çalışması, BOS drenajı ile darlıkların açıklığında iyileşme olduğunu göstermiştir, bu da bunun, BOS basıncındaki artışın nedeni değil, sonucu olduğunu düşündürmektedir (Riggeal vd., 2012; Mollan vd., 2016). Yeni çalışmalar, BOS drenajına katkıda bulunan, daha önce bilinmeyen bir merkezi sinir sistemi lenfatik sistemi (glimfatik sistem) olduğunu ortaya koymuştur. Drenaj bozulmasının oluşabileceği bir alan olarak merkezi sinir sistemi lenfatiklerinin daha fazla araştırılması gerekmektedir (Burkett ve Ailani, 2018; Mollan vd., 2016).

PTSS mekanizmasında bir diğer teori, IIH’nin patogenezinde A vitamini rolüdür. Bazı erken çalışmalar, IIH hastalarının BOS’unda, kontrol gruplarına kıyasla A vitamini ve ilişkili metabolitlerinin yüksek seviyelerde olduğunu gözlemlemiştir (Tabassi vd., 2005; Libien vd., 2017). IIHTT’den elde edilen ve IIH hastaları ile obez kontrollerin serum ve BOS A vitamini metabolit seviyelerini 6 aylık bir süre boyunca karşılaştıran son sonuçlar, BOS seviyelerinde fark

göstermemiştir; ancak asetazolamid ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek seviyeler görülmüştür. Bu durum, asetazolamidin retinoid seviyeleri üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir, ancak PTSS hastalarında artan vitamin seviyelerinin doğrudan toksik bir etkisi henüz görülmemiştir (Libien vd., 2017).

Psödotümör serebri sendromu (PTSS) tanı kriterleri, papil ödemi varlığını ve erişkinlerde BOS basıncının 250 mmH₂O'nun, çocuklarda ise 280 mmH₂O'nun üzerinde olmasını gerektirir. 200 mmH₂O'nun altındaki basınçlar normal kabul edilir ve 200 mmH₂O ile yaşa uygun sınır değeri arasındaki basınçlar tanısal kabul edilmez (Tablo 3) (Friedman vd., 2013). BOS içeriği normal olmalı ve nörogörüntüleme tükör, enfeksiyon veya inflamasyon belirtisi olmamalıdır. İntrakraniyal hipertansiyonun ince bulguları olan boş sella, beyincik tonsillerinin aşağı doğru yer değıştirmesi, arka sklera düzleşmesi, subaraknoid perioptik boşluğun genişlemesi ve kıvrılması, optik sinir papillalarının vitreusa doğru çıkıntı yapması ve transvers venöz sinüs darlığı gibi işaretler sıklıkla görülür. Bu bulguların özellikle tipik hasta demografisinde bulunması durumunda tanı görece bir kesinlikle konulabilir (Butros vd., 2012).

Tablo 1.3. Psödotümör serebri sendromu tanısı için gerekli kriterler

• Psödotümör serebri sendromu tanısı için gerekli kriterler
A. Papil ödemi
B. Kranial sinir anormallikleri dışında normal nörolojik muayene
C. Nörogörüntüleme: tipik (kadın ve obez) hastalar için gadolinyum ile ve gadolinyum olmadan çekilen MRI'de hidrosefali, kitle veya yapısal lezyon kanıtı olmaksızın normal beyin parankimi ve anormal meningeal yoğunlaşma olmaması; diğer hastalarda gadolinyumlu ve gadolinyumsuz MRI ve MR venografi yapılması. MRI yoksa veya kontrendike ise, kontrastlı BT kullanılabilir.
D. Normal beyin omurilik sıvısı (BOS) bileşimi
E. Yükselmiş lomber basınç*
• Papil ödemi olmadan pseudotümör serebri sendromu tanısı
• Papil ödemi yoksa, B-E kriterleri sağlanırsa ve hastada tek veya çift taraflı abduşens sinir felci varsa tanı konulabilir.
• Papil ödemi ve abduşens sinir felci yoksa, tanı koyulamaz ancak B-E kriterleri sağlanırsa ve ek olarak aşağıdaki nörogörüntüleme kriterlerinden en az 3 tanesi karşılanıyorsa tanı önerilebilir:
Boş sella
Göz küresinin arka kısmının yassılaşması
Optik sinir ile veya sinir olmadan perioptik araknoid boşluğun genişlemesi
Transvers venöz sinüs darlığı

IIH'nin birinci basamak tedavisi medikal tedavi ve kilo kaybıdır. Hafif görme kaybı olan 165 IIH hastasında yapılan randomize bir çalışma, karbonik anhidraz inhibitörü (asetazolamid) ile tedavinin, küresel görme alanı kaybının perimetrik ölçümünde mütevazı bir iyileşme sağladığını ve 6 ayda papil ödemi derecesi, BOS basıncı ve görme ile ilişkili yaşam kalitesinde iyileşme gösterdiğini ortaya koymuştur (Wall vd., 2014). Topiramet, hafif karbonik anhidraz aktivitesi ve migren baş ağrılarını önlemedeki etkinliği nedeniyle IIH hastalarında yarar sağlamış bir diğer ilaçtır. Ayrıca, bu hastalar için faydalı olabilecek kilo kaybına neden olan yan etkiler taşımaktadır. Alternatif olarak, furosemid ve klortalidon gibi diüretikler, topiramet veya asetazolamidi tolere edemeyen veya bu ilaçlarla birlikte tedavi görenler için tek başına tedavi olarak kullanılmıştır (Matthews, 2008).

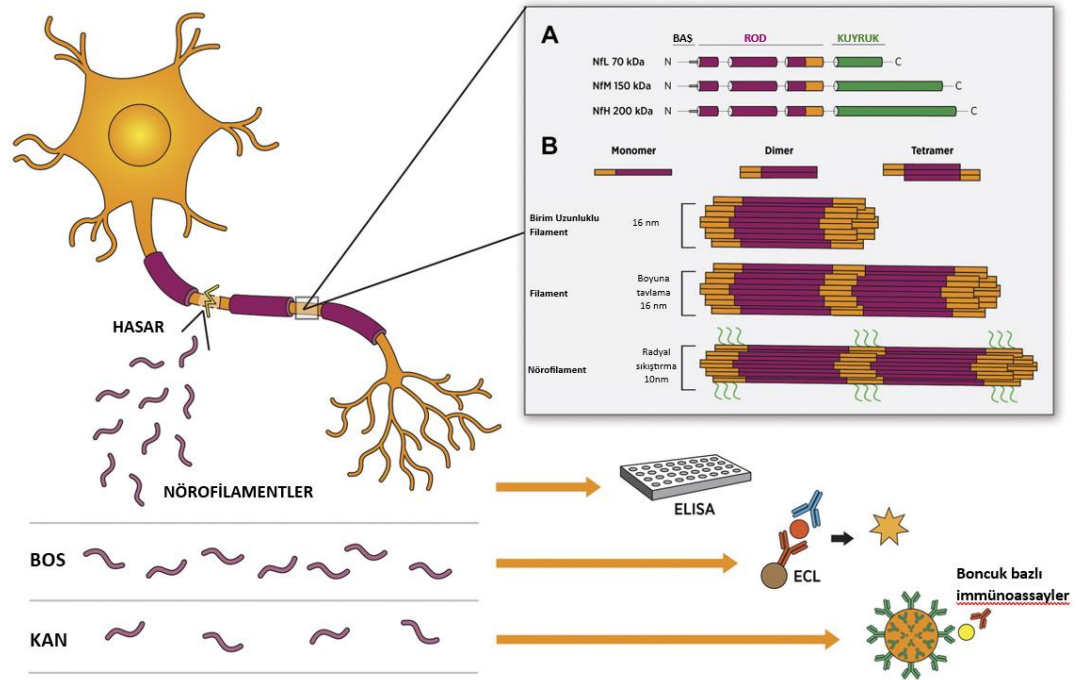
Maksimum medikal tedaviye rağmen semptomatik kalan veya asetazolamidi tolere edemeyen hastalarda BOS drenajı, optik sinir kılıfı fenestrasyonu (ONKF), bariyatrik cerrahi ve venöz sinüs stentleme (VSS) gibi çeşitli cerrahi seçenekler mevcuttur. Ancak, bu cerrahi seçeneklerin, medikal tedaviye dirençli IIH'de en iyi uygulamaları belirlemek için randomize kontrollü çalışmalarla değerlendirilmesi gerekmektedir (Mukherjee ve Bhatti, 2014).

1.4 Nörofilament Hafif Zincir (NfL) ve Nörofilament Ağır Zincir (NfH)

Nörofilamentler (Nf), aksonların (ve dolayısıyla nöronların) yapısı ve işlevi için önemli olan sitoskeletonun ara filament proteinleridir. Bunlar, moleküler ağırlıklarına göre tanımlanan dört alt birimden oluşan heteropolimerlerdir: nörofilament hafif zincir (NfL, 70 kDa), nörofilament orta zincir (NfM, 150 kDa), nörofilament ağır zincir (NfH, 190-210 kDa) ve merkezi sinir sisteminde α -interneksin veya periferik sinir sisteminde periferin (Heckler ve Venkataraman, 2022). Nörofilament protein alt birimleri, lizin ve serin açısından zengin bir kuyruk bölgesi, birkaç sarılı sarmaldan oluşan korunan bir merkezi α -sarmal çubuk bölgesi ve serin ve treonin kalıntıları ile O-bağlı glikozilasyon ve fosforilasyon bölgeleri içeren değişken bir globüler baş bölgesinden oluşur. NfM ve NfH'nin kuyruk bölgeleri, birden fazla serin fosforilasyon bölgesi içerir (Ramani vd., 2021).

Patolojik süreçler veya travmadan sonra oluşan akson hasarı, nörofilamentlerin hücre dışı boşluğa sızmasına neden olur, buradan beyin omurilik sıvısına (BOS) yayılır ve periferik kana ulaşırlar (Heckler ve Venkataraman, 2022;

Ramani vd., 2021). Vücut sıvılarındaki konsantrasyonları, akson hasarını değerlendirmek için kullanılabilir. Nörolojik hastalıklarda meydana gelebilen nörodejenerasyon sırasında nöronlar parçalanır. Bu sinirsel parçalanma süreci NfL ve NfH'yi kana ve BOS'a salar. NfL ve NfH seviyeleri, plazma, serum veya BOS örnekleri ile tespit edilebilir (Kuhle vd., 2019). Hem kanda hem de BOS'ta yükselmiş NfL ve NfH seviyelerinin, çeşitli nörolojik bozuklukların varlığı ve şiddeti için biyomarker olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Henüz yaygın olarak kullanılsa da NfL ve NfH seviyeleri hastalık ilerlemesini izlemek için objektif bir yöntem olabilir ve diğer geleneksel izleme araçlarına (örneğin nörogörüntüleme) göre daha az maliyetli, hastalar için daha kabul edilebilir ve daha pratik olabilir (Şekil 7) (Lee vd., 2020; Ramani vd., 2021; Steinacker vd., 2018).

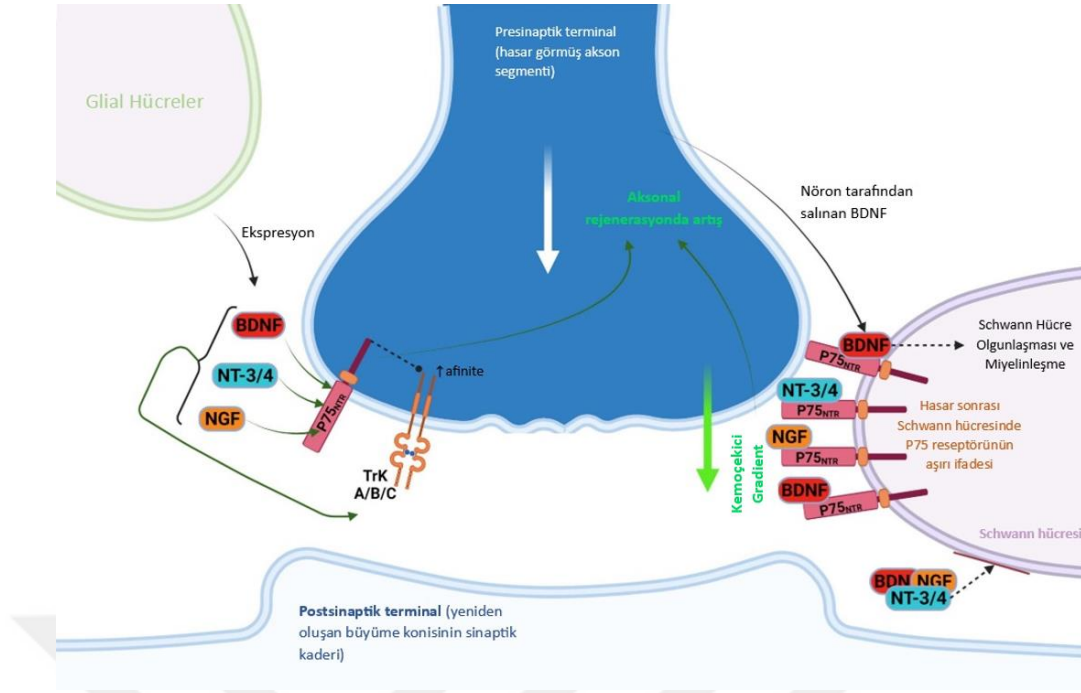


Şekil 1.7. BOS ve kanda, nöroaksonal hasar sonucu nörofilament salınımı.

Nörofilament seviyeleri, enzim bağlı immünosorbent testi (ELISA), elektrokemilüminesans (ECL) ve boncuk tabanlı immünoassay gibi analitik platformlar kullanılarak ölçülebilir. A: Nörofilamentler, alt birimlerinin moleküler kütlelerine göre sınıflandırılır. B: Nörofilamentler, sekiz alt birim tetramerinden oluşan birim uzunluklu filamentlerin oluşumu ile birleştirilir (Heckler ve Venkataraman, 2022).

1.5 Beyin Türevli Nörotrofik Faktör (BDNF)

Beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF), memeli beyinde en yaygın olarak dağılan ve en kapsamlı şekilde incelenen nörotrofinlerden biridir. BDNF önce proBDNF olarak sentezlenir ve BDNF'ye işlenir. BDNF, tirozin kinaz reseptörlerini aktive eder ve ardından farklı sinyal yolları aracılığıyla nöronal hayatta kalma, nöroplastisite ve sinaptogenezisi (sinaps oluşumu) destekler (Yang vd., 2020). BDNF, glutamaterjik ve GABAerjik sinapsların doğru büyümesi, gelişmesi ve plastisitesinde önemli bir rol oynar ve nöronal farklılaşmayı modüle ederek serotonerjik ve dopaminerjik nörotransmisyonu etkiler (Szuhany vd., 2015). BDNF, hem pre-sinaptik hem de post-sinaptik hedef bölgelerde parakrin ve otokrin bir faktör olarak işlev görür. Sinaptik aktivitenin uzun vadeli sinaptik hafızalara dönüşümünde kritik bir rol oynar (Yang vd., 2020). BDNF, merkezi sinir sisteminde (MSS) fonksiyonel ve yapısal plastisitenin yönlendirici bir aracısı olarak kabul edilir, dendritik dikenleri etkiler ve en azından hipokampusta yetişkin nörojenezine katkıda bulunur (Colucci-D'Amato vd., 2020). Yetişkin nörojenezindeki hızı ve yoğun değişiklikler, öğrenme ve hafızanın çeşitli biçimlerini etkileyebilir ve depresyon benzeri davranışlara katkıda bulunabilir. Ayrıca, BDNF'in nörodejenerasyona karşı koruma sağlayabilen güçlü bir koruyucu faktör rolüne dair kanıtlar giderek artmaktadır (Costa vd., 2022; Szuhany vd., 2015; Colucci-D'Amato vd., 2020).

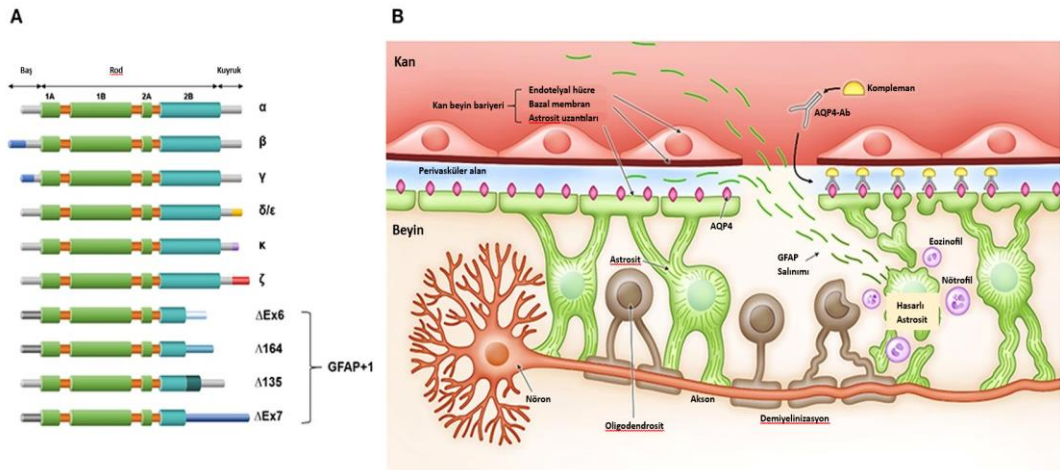


Şekil 1.8. Schwann hücrelerinin periferik sinir sistemindeki rejeneratif akson yönlendirme üzerindeki koruyucu etkisi. Hasardan sonra, Schwann hücresi (SC), bir nörotrofin reseptörü olarak ve nörotrofinlerin (NGF, BDNF, NT-3/4) Trk(A/B/C) reseptörlerine olan afinitesini artırıcı bir faktör olarak işlev gören P75_{NTR}'yi aşırı düzeyde ifade eder. Buna ek olarak, P75_{NTR}'nin, dejenerasyona uğramış/yaralanmış nöronlarda otokrin nörotrofinler için SC yüzeyinde bir sunum molekülü olarak hareket ettiği ve bu nörotrofinlerin Schwann hücresi üzerindeki yayılımını engelleyerek bir kemoçekici gradyan oluşturduğu düşünülmektedir. Bu gradyan, aksonları yönlendirir/çeker ve aksonların yaralanmamış distal nöronlara doğru rejenerasyonunu sağlar. Ayrıca, nöronlar tarafından salınan BDNF, Schwann hücrelerinde P75_{NTR} üzerine etki ederek bu hücrelerin olgunlaşmasını ve miyelinleşmesini teşvik eder; böylece bu kemoçekici gradyanın sürekliliği sağlanır (Costa vd., 2022).

1.6 Glial Fibriler Asidik Protein (GFAP)

Glial fibriler asidik protein (GFAP), spesifik bir astrosit biyomarker proteini olup, sitoskeletal yapının stabilitesini modüle etmede, glial hücrelerin mekanik potansiyelini korumada ve komşu nöronları desteklemede önemli bir rol oynar. GFAP proteini üç ana bölgeden oluşur: N-terminal baş bölgesi, merkezi rod bölgesi ve C-terminal kuyruk bölgesi. Baş bölgesi, filamentlerin birleşimi için kritik öneme sahiptir, rod bölgesi ise polipeptitler arasında sarılarak filament oluşumunda rol

oyunar ve kuyruk bölgesi, ara filamentin stabilizasyonunda önemlidir. Serum anti-akuaporin-4 antikorları (AQP4-Ab), kan-beyin bariyerini aşarak astrosit ayakçıkları üzerindeki akuaporin-4'e (AQP4) bağlanır (Şekil 9) (Kim vd., 2022). Antikor ve kompleman bağımlı hücresel sitotoksiste, inflamatuvar hücrelerin toplanmasına, astrosit hasarına, demiyelinizasyona ve nöronal kayba yol açar. Astrosit hasarı sonrası, astrositik iskelet proteini olan GFAP, interstisyel sıvıya ve beyin omurilik sıvısına salınır ve sonunda hasarlı kan-beyin bariyeri ve/veya glenfatik çıkış yoluyla kana ulaşır. Artan bulgular, GFAP'in çeşitli sinir sistemi yaralanmaları ve bozukluklarında ön plana çıktığını göstermiştir. Son araştırmalar, astrositlerin bağışıklık sistemi hastalıkları, tümörler, travma, iskemik ya da enfeksiyöz hastalıklar, genetik bozukluklar veya nörodejeneratif hasar sonrasında artan GFAP seviyesine yanıt verdiğini ortaya koymuştur (Shen vd., 2023).



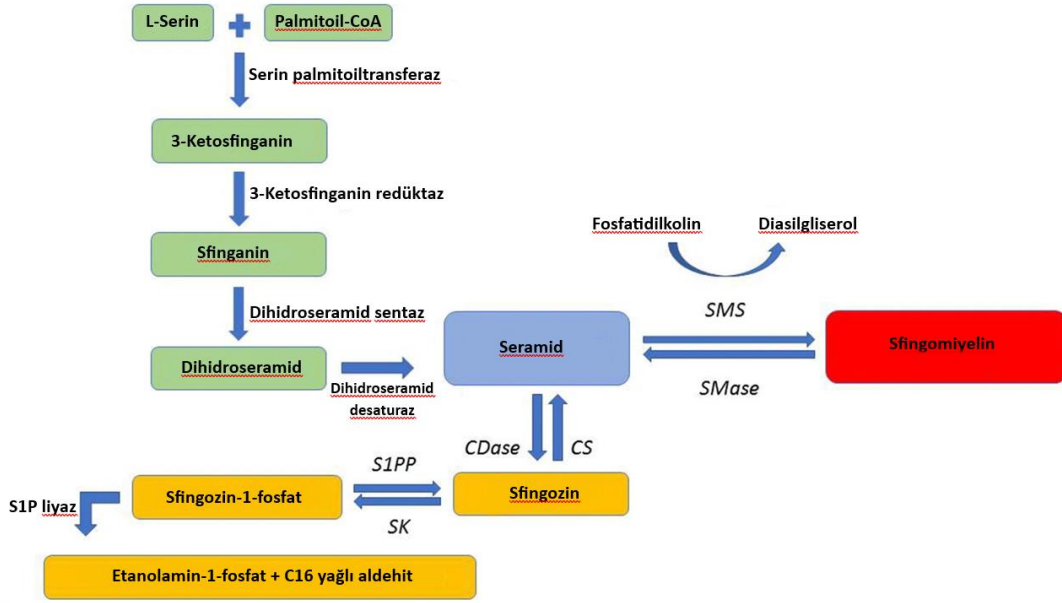
Şekil 1.9. (A) Glial fibriler asidik protein (GFAP) izoformları ve (B) astrosit hasarı sonrası GFAP salınımı (Kim vd., 2022).

Pereira ve arkadaşları, BOS ve plazma GFAP düzeylerinin, Alzheimer hastalarını içeren tüm kohortta, uzunlamasına amiloid- β pozitron emisyon tomografisi ($A\beta$ -PET) değişiklikleri için yapılan düzeltmelerden sonra bile, bilişsel bozulmanın öngördürücüsü olduğunu bildirmişlerdir (Pereira vd., 2021). Bartl ve ekibi, yeni teşhis edilmiş ve ilaç kullanmayan Parkinson hastalarında başlangıçtaki BOS GFAP konsantrasyonu ile 6 yıllık takipte Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA) puanı arasında olası bir korelasyon bulmuşlardır (Bartl vd., 2021). Tang ve meslektaşları, başlangıçtaki plazma GFAP seviyesinin Mini-Mental Durum Değerlendirmesi (MMSE) puanlarıyla anlamlı bir negatif korelasyon gösterdiğini

ve Parkinson hastaları arasında hafif bilişsel bozukluktan demansa geçişi öngören bir faktör olarak hizmet ettiğini göstermişlerdir (Tang vd., 2023). Özetle eğer beyin ya da omurilik hücreleri travma ya da bir hastalıktan dolayı zarar görürse, astrosit hücreler hızla daha fazla GFAP üreterek tepki verirler.

1.7 Sfingomiyelin (SM)

Sfingomiyelin (SM), hücre zarları içinde en bol bulunan sfingolipidlerden biridir. Polar bir baş grubu olan fosfokolin ve hidrofobik bir omurga olan seramiden oluşur. Kimyasal özellikleri ve kolesterol ile olan önemli etkileşimleri, sinyal iletim platformları olarak işlev gören zar mikro alanlarının oluşumuna katkıda bulunur. Ayrıca, SM metabolizması, sinyal iletimi için önemli ikinci haberciler (örneğin, seramidler) üretir. SM'nin sentezi ve yıkımı, memeli hücrelerinde farklı izoformları bulunan seramid sentazlar (CerS), sfingomiyelin sentazlar (SMS) ve sfingomiyelinazlar (SMazlar) dahil olmak üzere karmaşık bir enzim dizisi tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilir. Bu enzimler, dokuya, hücre tipine ve hücre içi bölgeye bağlı olarak farklılık gösteren ifade seviyelerine sahiptirler (Şekil 10) (Wheeler vd., 2009; Tallima vd., 2021). SM, özellikle nöronların plazma ve sinaptik zarlarında zenginleşmiştir. Sinapslardaki rolü, nörotransmitter reseptör fizyolojisini ve dendritik diken dinamiklerini modüle etmenin yanı sıra, SM nöronlarda aksonal polaritenin oluşumu, otofaji ve kalsiyum homeostazı gibi diğer önemli fizyolojik süreçlere de katkıda bulunur. Bu önemli rollerle uyumlu olarak, nöronal SM düzeylerindeki değişiklikler ciddi nörolojik hastalıklara yol açabilir. Ayrıca miyelin bakımından zengin bir lipid olan SM'nin, periferik sinir sistemindeki miyelin kaybını ve yeniden yapılanmayı izleyebileceği bildirilmiştir (Gaudio vd., 2023; Liu vd., 2023).



Şekil 1.10. Sfingomiyelin metabolizmasındaki önemli adımlar. SMS, sfingomiyelin sentaz; SMase, sfingomiyelinaz; CS, seramid sentaz; CDase, seramidaz; S1PP, sfingozin-1-fosfat fosfatidaz; SK, sfingozin kinaz; S1P, sfingozin 1-fosfat (Tallima vd., 2021).

AİDP ve KİDP'nin erken ve doğru bir şekilde teşhis edilmesi, tedavinin zamanında başlaması ve aksonal hasarın önlenmesi açısından önemlidir. Fakat hastalıkların heterojen doğası, diğer nöropatilerle klinik benzerlikleri ve tanı için spesifik belirteçlerin olmaması nedeniyle bu hastalıkların doğru tanılanmasında klinisyenler zorluk yaşamaktadır. Biz de bu nedenle, AİDP veya KİDP tanısı almış hastaların BOS örneklerinden nöronal inflamasyonla ilişkili bazı biyomarkerların (NfL, NfH, SM, GFAP, BDNF) oranını saptayarak, bu oranların çeşitli demografik faktörler, kan ve BOS değerleri ve elektrofizyolojik (EMG) verilerle ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. MATERYAL ve YÖNTEM

2.1 Hastaların Seçimi ve Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Çalışmaya başlanmadan önce Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi (BAİBÜ) Klinik Araştırmaları Etik Kurulundan 22/12/2023 tarihli 2023/569 karar nolu etik izin alınmıştır. Çalışmamızın bütçesi BAİBÜ Bilimsel Araştırmalar Projeleri (BAP) birimi tarafından 2024-TDR-6.12.56-0002 nolu proje ile desteklenmiştir.

BAİBÜ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji polikliniğine Aralık 2023-Ekim 2024 tarihleri arasında başvuran ve tanı amaçlı lomber ponksiyon (LP) yapılarak beyin omurilik sıvısı (BOS) alınan hastaların dosyaları geriye dönük incelenerek 20 Akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropatili (AİDP), 18 Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropatili (KİDP) ve 15 Psödötümör serebrili (PTS) hastanın örnekleri ve verileri çalışmaya dahil edilmiştir.

Nöroloji servisine yatışları yapılan hastalardan tanı amaçlı LP yapılarak BOS'ları alınmadan önce işlem hakkında ayrıntılı bilgi verilerek BOS Bilgilendirme Formu (Ek-1) imzalatılmıştır. Alınan BOS örneklerinin kullanım sonrası artan miktarlarının -80°C de saklanarak ilerleyen bilimsel çalışmalarda kullanımı için hastalardan izin alınmıştır.

Kontrol grubu olarak sağlıklı kişilerden BOS numunesi alınamadığından dolayı çalışmamızda sağlıklı kontrol olarak literatürde inflamasyon konusunda sınırlı sayıda yayın bulunan PTS tanılı hastalar seçilmiş ve hastaların BOS numuneleri kullanılmıştır. AİDP tanısı 2011 yılında yenilenmiş Brighton kriterlerine göre (Fokke vd., 2014), KİDP tanısı 2010 yılında yenilenmiş EFNS/PNS kılavuzuna göre (Joint Task Force of the EFNS and the PNS, 2010) ve PTS tanısı ise Dandy kriterlerine göre (Friedman vd., 2013) belirlenmiştir. Belirtilen hasta gruplarından alınan BOS örnekleri ELISA yöntemi kullanılarak NfL, NfH, GFAP, SM ve BDNF düzeyleri incelenmiştir.

Çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri aşağıda belirtildiği şekildedir:

Dahil edilme kriterleri:

- Hastaların çalışmaya katılmaya gönüllü olması,
- BAİBÜ Tıp Fakültesi Nöroloji AD AİDP veya KİDP tanısıyla takipli olması,
- Kraniyal görüntüleme tetkikinin normal olması,

- İletişim kurulabilir durumda olması,
- Bilinen herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmaması,
- Bilinen herhangi bir nörolojik hastalığı olmaması geçirilmiş major bir kafa travması veya beyin operasyonu olmaması.

Dışlanma kriterleri:

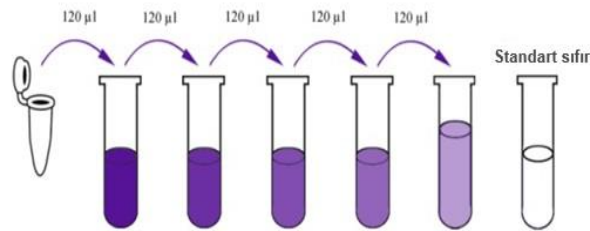
- Hastaların çalışmaya katılmaya gönüllü olmaması,
- AİDP veya KİDP dışında başka bir nörolojik bozukluğunun olması,
- Başka bir inflamatuvar hastalığa sahip olması,
- Herhangi bir sistemik hastalığı olması (Diğer hastalıklar bizim çalışmamızda kullanacağımız parametreleri etkileyebilir)

2.2 Hastalardan BOS Numunelerinin Alınması ve Saklanması

Nöroloji kliniğine AİDP, KİDP ve PTS ön tanı ile başvuran hastalardan tetkik amacıyla LP yöntemi ile alınan BOS numuneleri ELISA çalışması yapılana kadar -80 °C’de saklanmıştır.

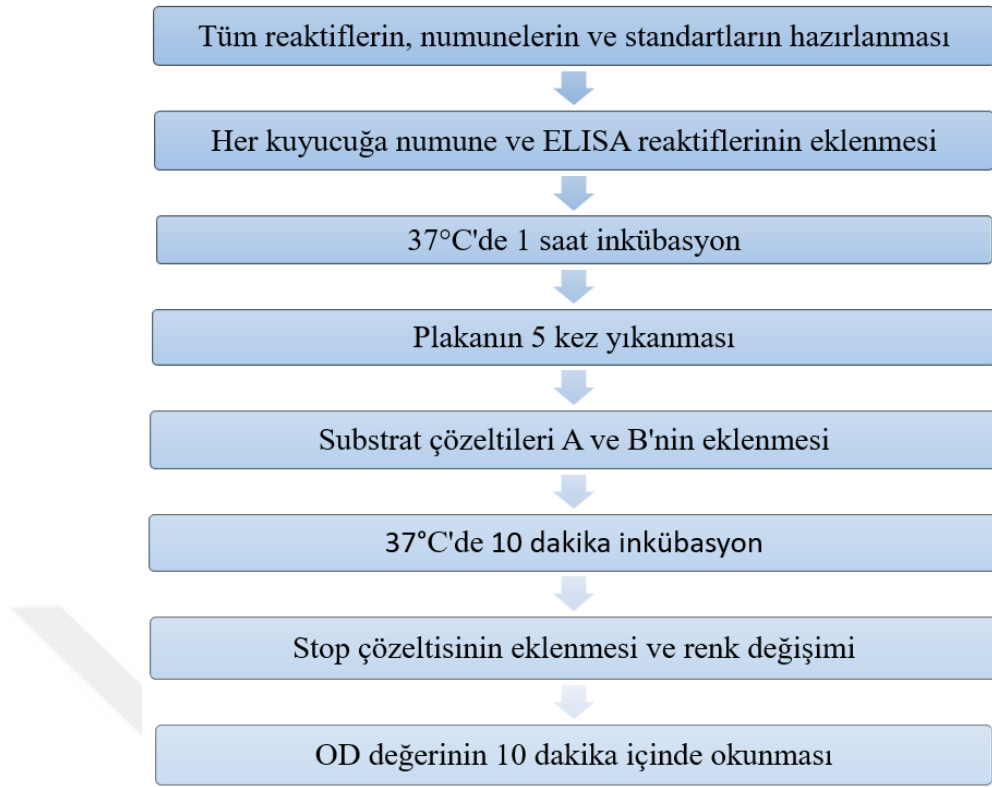
2.3 ELISA Yöntemi ile BOS Numunelerinin Çalışılması

Çalışmada 96’lık insan ELISA kitleri (Bioassay Technology Laboratory Co., Ltd, Şangay, ÇİN) kullanıldı. BOS numuneleri ve ELISA kitleri çalışmaya başlanmadan önce oda sıcaklığına getirilerek reaktifler hazırlandı (Şekil 11). Testler tedarikçi firmanın yönergeleri doğrultusunda Şekil 12’deki prosedüre göre yapıldı:



Standart No.5	120 µl Orijinal standart + 120 µl Standart dilüent
Standart No.4	120 µl Orijinal standart + 120 µl Standart dilüent
Standart No.3	120 µl Orijinal standart + 120 µl Standart dilüent
Standart No.2	120 µl Orijinal standart + 120 µl Standart dilüent
Standart No.1	120 µl Orijinal standart + 120 µl Standart dilüent

Şekil 2.1. Reaktif hazırlığı



Şekil 2.2. ELİSA çalışma protokolü

2.4 Mevcut Kan ve BOS Değerlerinin Çalışmaya Dahil Edilmesi

BAİBÜ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji kliniğine başvuran ve AİDP, KİDP ve PTS ön tanısı konulan hastalardan tıbbi tanı aşamasında eş zamanlı olarak alınan çeşitli BOS ve kan değerleri de çalışmamıza dahil edilmiştir. Literatür taraması sonrası inflamasyon ve kan beyin bariyer (KBB) bozukluğu gibi durumlarda oranları değişen IgG index, QAlbümin, BOS glukoz, serum glukoz, BOS klor, serum klor, BOS LDH, serum LDH, lupus antikoagülan, homosistein, CRP değerleri geriye dönük olarak alınarak çalışmaya dahil edilmiştir (Altmann vd., 2020; Kmezic vd., 2022; Mariotto vd., 2018; Capodivento vd., 2017; Capodivento vd., 2021). Albümin katsayısını gösteren QAlbümin oranı BOS'taki albümin konsantrasyonunun kan serumundaki albümin konsantrasyonuna bölünmesiyle elde edilmiştir $[QAlb = \text{albümin (BOS mg/L cinsinden)} / \text{albümin (serum g/L cinsinden)}]$ (Uher vd., 2016).

2.5 Mevcut EMG Verilerinin Çalışmaya Dahil Edilmesi

Çalışmaya AİDP ve KİDP hastalarının tanı aşamasında rutin olarak çekilen bazı EMG verileri dahil edilmiştir. Hastaların “sol tibial ve sol sural sinire” ait

amplitüd, latans, NCV (sinir iletim hızı) değerleri ve sol sural sinir F-latansı dahil edilen EMG değerleridir. PTS hastalarına tanı amacıyla EMG çekilmediği için bu gruba ait veri bulunmamaktadır.

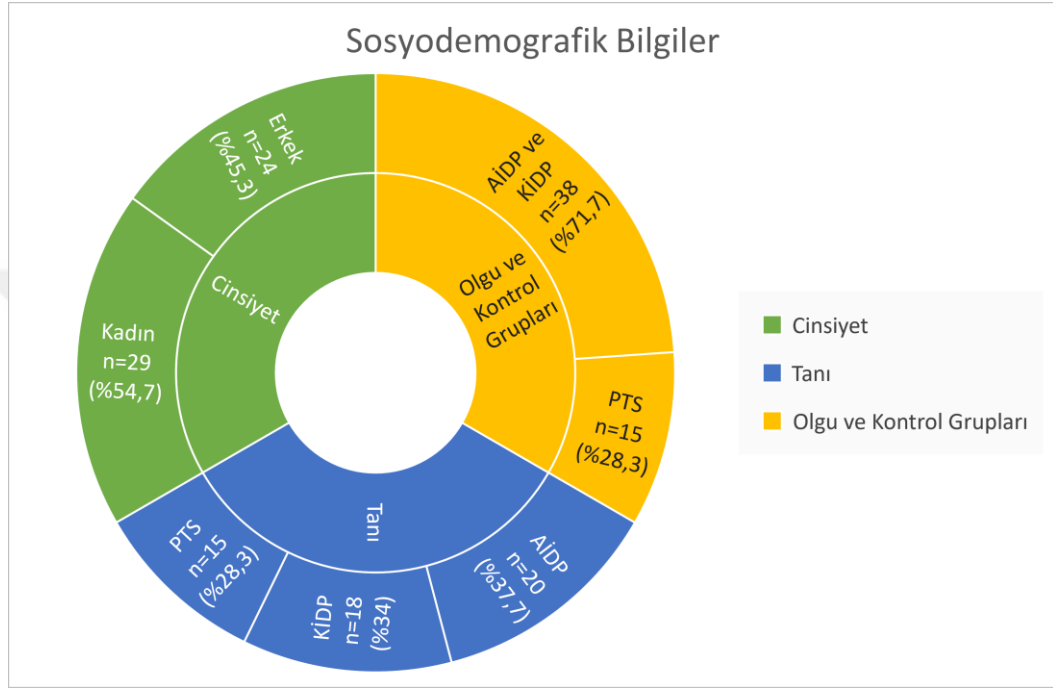
2.6 İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS-27 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA) programı kullanılarak analiz edilmiştir. Sosyodemografik sorular için frekans tablosu oluşturulmuştur. Değişkenlerin grup ortalamalarındaki farklılıkları görebilmek adına parametrik testler için yeterli gözlem sayısı olmadığından 2 gruplu değişkenler için non-parametrik Mann Whitney U analizi, 3 ve daha fazla gruplu değişkenlerde ise non-parametrik Kruskal Wallis-H analizi uygulanmıştır. Ölçeklerin birbirleri arasındaki ilişkinin yönünü ve gücünü tespit edebilmek için Pearson ve Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. Analizler $\alpha=0,05$ seviyesinde değerlendirilmiştir.

3. BULGULAR

3.1 Gruplara Ait Sosyodemografik Bilgiler

AİDP grubu için n=20, KİDP grubu için n=18 ve PTS grubu için n=15 kişiye ulaşılmıştır. Katılımcıların yaş ortalaması 56,28 (erkek=63,28, kadın=51,62)'dir. Katılımcılara ait cinsiyet ve tanı değişkenlerine ait veriler Şekil 13'te verilmiştir.



Şekil 3.1. Katılımcılara ait sosyodemografik bilgiler

3.2 Tüm Grupların Normallik Varsayımı Analizi

Tablo 4'de normallik analizleri yer almaktadır. Öncelikle Kolmogorov-Smirnov Analizi incelendiğinde IgG index, QAlb, BOS klor, Serum klor, BOS protein, BOS SM, BOS NfL, BOS NfH, BOS GFAP, BOS BDNF, Tibial sinir latansı, Tibial sinir amplitüdü, Tibial sinir NCVsi, Tibial sinir F latansı, Sural sinir latansı ve Yaş değişkenlerinin normal dağılım gösterdiği görülmektedir ($p>0,05$). Diğer değişkenlerin basıklık ve çarpıklık değerleri -2; +2 sınırını aşmayanların analizlerde parametrik testler kullanılırken aşanlarında ise non-parametrik testler kullanılmıştır.

Tablo 3.1. Normallik varsayımı analizi

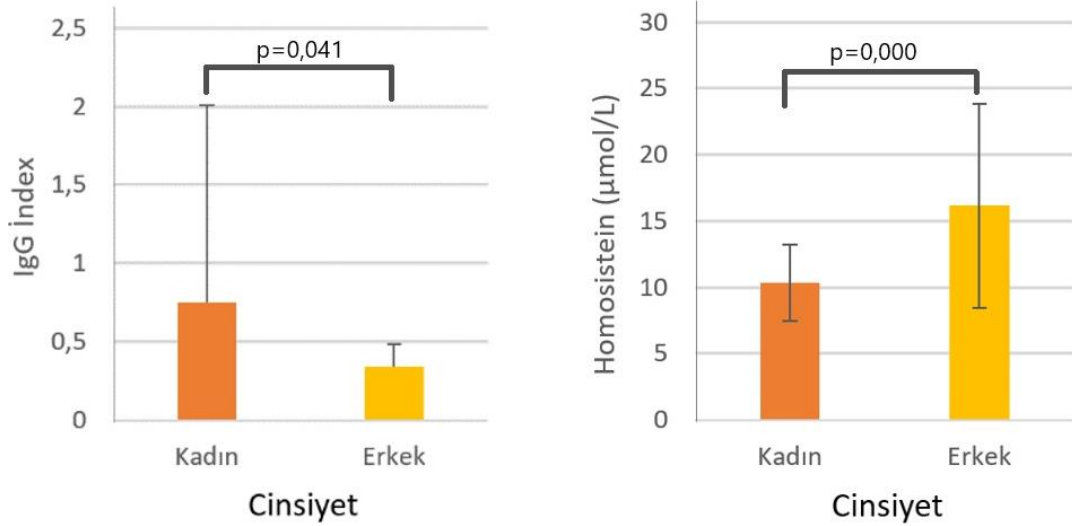
Ölçek	n	Ort.	SS	Kolmogorov Smirnov (p)	Çarpıklık	Basıklık
IgG index	53	,57	,951	,200*	5,825	37,301
QAlb	53	7,19	3,637	,200*	,545	-,418
BOS glukoz (mg/dL)	53	72,25	19,365	,044	2,431	8,428
Serum glukoz (mg/dL)	53	130,15	68,502	,024	1,877	3,480
BOS klor (mmol/L)	53	123,49	2,972	,080*	-,737	1,156
Serum klor (mmol/L)	53	105,74	4,368	,144*	,628	1,548
BOS_LDH (IU/L)	53	22,89	12,607	,000	3,306	16,780
Serum LDH (IU/L)	52	269,75	144,877	,000	3,680	19,459
BOS protein (mg/dL)	53	517,53	252,218	,194*	1,143	1,677
Lupus antikoagülan	53	29,43	17,177	,000	-,215	,560
Homosistein (μmol/L)	53	12,99	6,260	,002	2,708	10,844
CRP (mg/L)	53	6,80	9,646	,000	2,398	5,843
BOS SM (mg/dL)	53	88,97	31,710	,200*	-,848	-,342
BOS NfL (ng/mL)	53	25,56	7,555	,047	-,245	,074
BOS NfH (ng/mL)	53	52,68	12,343	,200*	-,202	-,411
BOS GFAP (ng/mL)	53	7,56	2,143	,048	-,508	-,244
BOS BDNF (ng/mL)	53	3,85	,947	,136*	,203	-,907
Tibial sinir latansı (ms)	38	6,62	1,398	,200*	-,141	-,299
Tibial sinir amplitüdü (mV)	38	4,04	3,346	,056*	1,534	3,245
Tibial sinir NCVsi (m/s)	38	38,36	6,877	,101*	,261	-,631
Tibial sinir F latansı (ms)	38	58,22	8,986	,051*	-,321	-1,073
Sural sinir latansı (ms)	38	2,7747	,47530	,097*	,077	1,967
Sural sinir amplitüdü (mV)	38	12,96	6,692	,042	,595	,204
Sural sinir NCVsi (m/s)	38	39,51	6,048	,025	,986	1,618
Yaş	53	56,28	16,599	,200*	-,377	-,141

*p<0,05

3.3 Cinsiyet Değişkeni Mann-Whitney U Testi Sonuçları

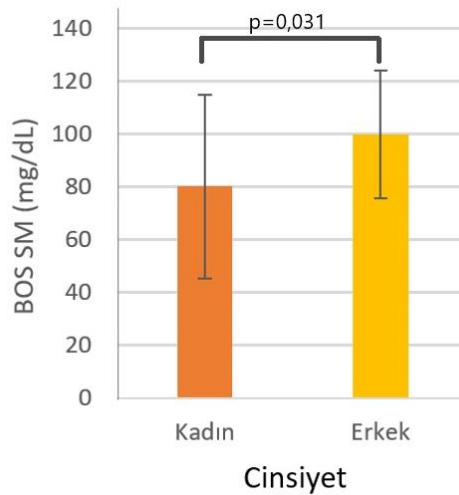
Cinsiyet değişkeni gruplarına göre QAlb, BOS glukoz, Serum glukoz, BOS klor, Serum klor, BOS LDH, Serum LDH, BOS protein, Lupus antikoagülan ve CRP puanları istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Bağımsız Örneklem Mann-Whitney U Test Analizi sonuçlarına göre IgG index seviyesinin kadınlarda erkeklere göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü ($p=0,041$). Benzer şekilde Homosistein seviyesinin de erkeklerde kadınlara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü ($p=0,000$). Gruplar arası IgG index ve Homosistein seviyelerine ait grafik Şekil 14'te verilmiştir.



Şekil 3.2. Cinsiyet gruplarına ait IgG index ve homosistein seviyeleri

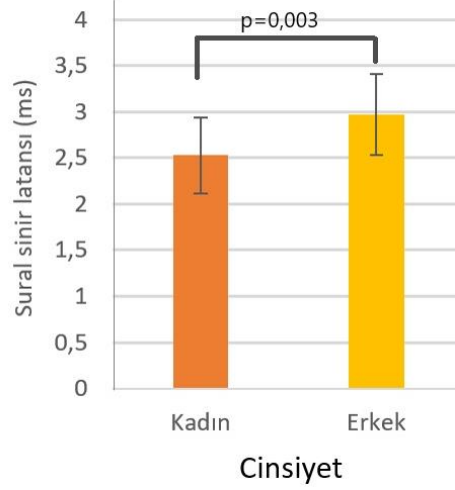
Cinsiyet değişkeni gruplarına göre BOS NfL (ng/mL), BOS NfH (ng/mL), BOS GFAP (ng/mL) ve BOS BDNF (ng/mL) puanları istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Bağımsız Örneklem Mann-Whitney U Test Analizi sonuçlarına göre BOS SM (mg/dl) düzeyinin erkeklerde kadınlara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü ($p=0,031$). Gruplar arası BOS SM (mg/dl) seviyelerine ait grafik Şekil 15’te verilmiştir.



Şekil 3.3. Cinsiyet gruplarına ait BOS SM seviyeleri

Cinsiyet değişkeni gruplarına göre Tibial sinir latansı, Tibial sinir amplitüdü, Tibial sinir NCVsi, Tibial sinir F latansı, Sural sinir amplitüdü ve Sural sinir NCVsi puanları istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Bağımsız Örneklem Mann-Whitney U Test Analizi sonuçlarına göre Sural sinir latansı erkeklerde kadınlara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü ($p=0,003$). Gruplar arası Sural sinir latansı seviyelerine ait grafik Şekil 16'da verilmiştir.



Şekil 3.4. Cinsiyet gruplarına ait sural sinir latansı değerleri

3.4 Tüm Gruplara Ait Mann-Whitney U Testi Sonuçları

Tablo 3.2. Tüm gruplara ait mevcut BOS ve serum değerlerinin karşılaştırılması

Ölçek	Grup	n	Ort.	SS	SD	H	p	Fark
IgG index	a) AİDP	20	,38	,198	2	3,287	,193	
	b) KİDP	18	,37	,127				
	c) PTS	15	1,05	1,715				
	d) Toplam	53	,57	,951				
QAlb	a) AİDP	20	9,08	3,847	2	2,179	,000*	a,b>c
	b) KİDP	18	7,80	2,730				
	c) PTS	15	3,93	1,742				
	d) Toplam	53	7,19	3,637				
BOS glukoz (mg/dL)	a) AİDP	20	74,60	23,818	2	6,967	,031*	b>c
	b) KİDP	18	77,33	18,465				
	c) PTS	15	63,00	8,726				
	d) Toplam	53	72,25	19,365				
Serum glukoz (mg/dL)	a) AİDP	20	145,60	73,500	2	7,635	,022*	a,b>c
	b) KİDP	18	145,50	78,837				
	c) PTS	15	91,13	16,613				
	d) Toplam	53	130,15	68,502				
BOS klor (mmol/L)	a) AİDP	20	123,00	3,449	2	1,114	,573	
	b) KİDP	18	123,39	3,109				
	c) PTS	15	124,27	1,981				
	d) Toplam	53	123,49	2,972				

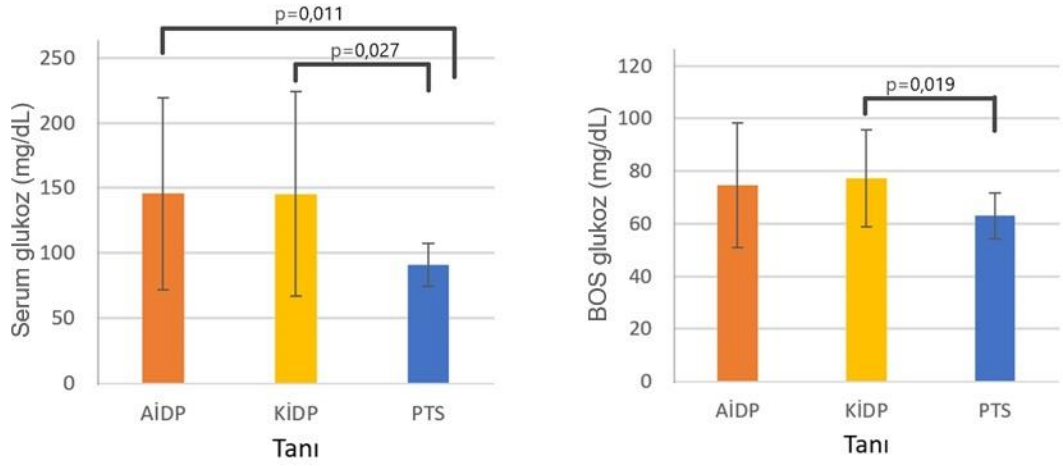
Tablo 5. (devam) Tüm gruplara ait mevcut BOS ve serum değerlerinin karşılaştırılması

Serum klor (mmol/L)	a) AİDP	20	104,85	3,631	2	3,806	,149	
	b) KİDP	18	105,50	5,963				
	c) PTS	15	107,20	2,513				
	d) Toplam	53	105,74	4,368				
BOS LDH (IU/L)	a) AİDP	20	22,75	7,122	2	4,111	,128	
	b) KİDP	18	24,00	8,798				
	c) PTS	15	21,73	20,603				
	d) Toplam	53	22,89	12,607				
Serum LDH (IU/L)	a) AİDP	20	285,80	213,625	2	,605	,739	
	b) KİDP	17	253,12	81,245				
	c) PTS	15	267,20	79,199				
	d) Toplam	52	269,75	144,877				
BOS protein (mg/dL)	a) AİDP	20	629,33	253,183	2	16,957	,000*	a,b>c
	b) KİDP	18	550,34	248,077				
	c) PTS	15	329,08	131,394				
	d) Toplam	53	517,53	252,218				
Lupus antikoagülan	a) AİDP	20	30,91	17,315	2	1,863	,394	
	b) KİDP	18	33,60	16,585				
	c) PTS	15	22,45	16,654				
	d) Toplam	53	29,43	17,177				
Homosistein (µmol/L)	a) AİDP	20	13,31	8,512	2	3,335	,189	
	b) KİDP	18	13,51	3,845				
	c) PTS	15	11,94	5,252				
	d) Toplam	53	12,99	6,260				
CRP (mg/L)	a) AİDP	20	7,33	11,095	2	11,164	,004*	b>c
	b) KİDP	18	9,78	10,237				
	c) PTS	15	2,53	4,469				
	d) Toplam	53	6,80	9,646				

*p<0.05

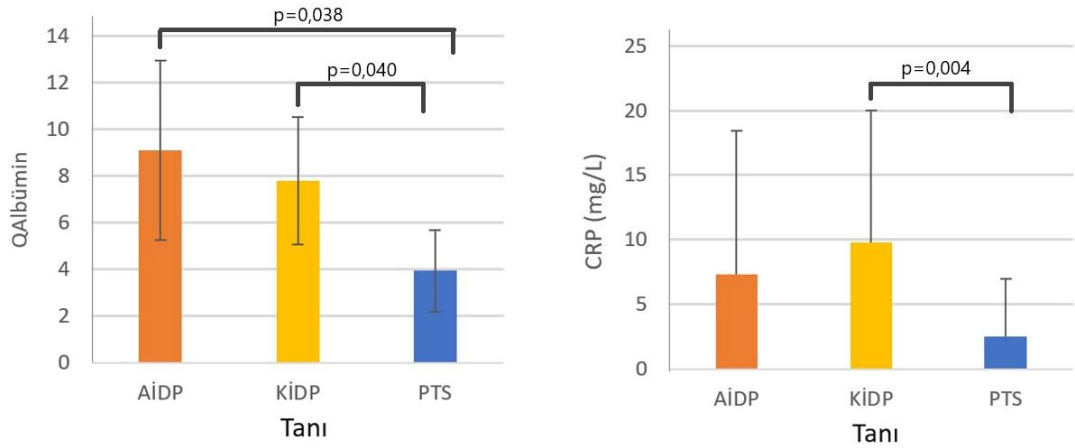
Tanı değişkeni gruplarına göre IgG index, BOS klor, Serum klor, BOS LDH, Serum LDH, Lupus antikoagülan ve Homosistein puanları istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Kruskal Wallis-H Games Howell Analizi sonuçlarına göre Serum glukoz seviyesinin AİDP grubunda ve KİDP grubunda PTS grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü (p=0,022). BOS glukoz seviyesinin KİDP grubunda PTS grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü (p=0,031). Gruplar arası Serum glukoz ve BOS glukoz seviyelerine ait grafik Şekil 17’de verilmiştir.



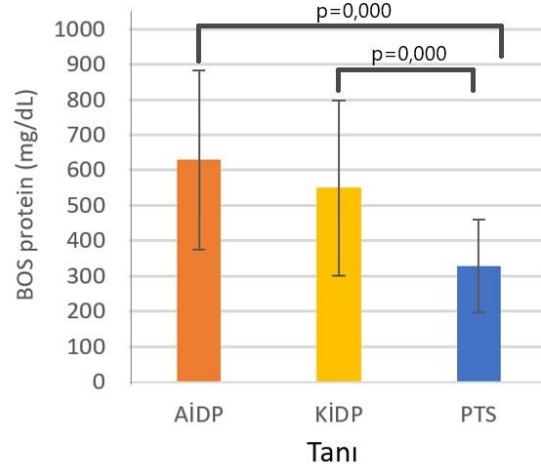
Şekil 3.5. Tanı gruplarına ait serum glukoz ve BOS glukoz seviyeleri

Kruskal Wallis-H Games Howell Analizi sonuçlarına göre QAlb seviyesinin AİDP grubunda ve KİDP grubunda PTS grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü ($p=0,000$). CRP seviyesinin KİDP grubunda PTS grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü ($p=0,004$). Gruplar arası QAlb ve CRP seviyelerine ait grafik Şekil 18’de verilmiştir.



Şekil 3.6. Tanı gruplarına ait QAlbümin ve CRP seviyeleri

Kruskal Wallis-H Analizi Games Howell Analizi sonuçlarına göre BOS protein seviyesinin AİDP grubunda ve KİDP grubunda PTS grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü ($p=0,000$). Gruplar arası BOS protein seviyelerine ait grafik Şekil 19’da verilmiştir.



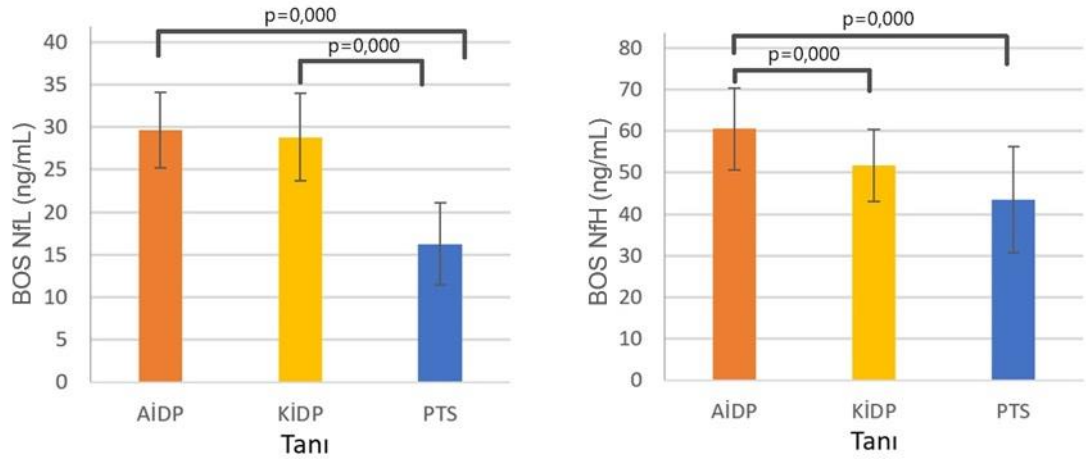
Şekil 3.7. Tanı gruplarına ait BOS protein seviyeleri

Tablo 3.3. Tüm gruplara ait BOS biyomarker değerlerinin karşılaştırılması

Ölçek	Grup	n	Ort.	SS	SD	H	p	Fark
BOS SM (mg/dL)	a) AİDP	20	107,71	15,722	2	30,481	,000*	a,b>c
	b) KİDP	18	103,29	14,591				
	c) PTS	15	46,80	21,675				
	d) Toplam	53	88,97	31,710				
BOS NfL (ng/mL)	a) AİDP	20	29,61	4,436	2	29,067	,000*	a,b>c
	b) KİDP	18	28,82	5,144				
	c) PTS	15	16,25	4,816				
	d) Toplam	53	25,56	7,555				
BOS NfH (ng/mL)	a) AİDP	20	60,51	9,859	2	15,908	,000*	a>b,c
	b) KİDP	18	51,67	8,676				
	c) PTS	15	43,46	12,747				
	d) Toplam	53	52,68	12,343				
BOS GFAP (ng/mL)	a) AİDP	20	8,98	1,453	2	31,796	,000*	a,b>c
	b) KİDP	18	8,22	1,001				
	c) PTS	15	4,86	1,323				
	d) Toplam	53	7,56	2,143				
BOS BDNF (ng/mL)	a) AİDP	20	4,46	,869	2	12,595	,002*	a>b,c
	b) KİDP	18	3,56	,792				
	c) PTS	15	3,39	,824				
	d) Toplam	53	3,85	,947				

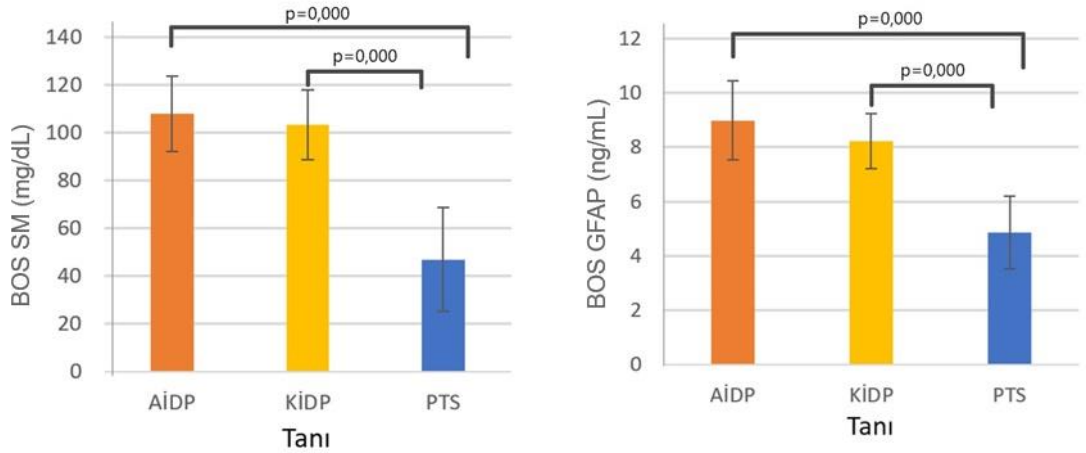
*p<0.05

Kruskal Wallis-H Games Howell Analizi sonuçlarına göre BOS NfH (ng/mL) seviyesinin AİDP grubunda KİDP grubuna ve PTS grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü (p=0,000). BOS NfL (ng/mL) seviyesinin AİDP grubunda ve KİDP grubunda PTS grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü (p=0,000). Gruplar arası BOS NfH (ng/mL) ve BOS NfL (ng/mL) seviyelerine ait grafik Şekil 20’de verilmiştir.



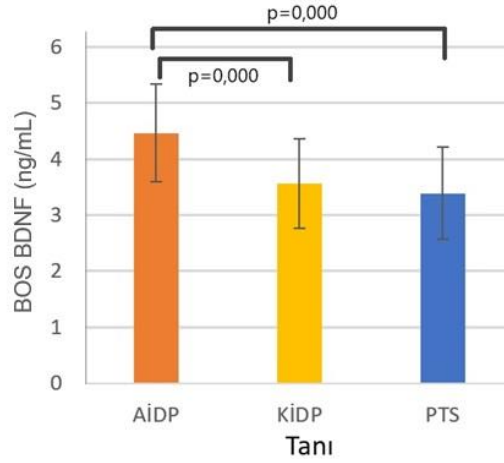
Şekil 3.8. Tanı gruplarına ait BOS NfH ve BOS NfL seviyeleri

Kruskal Wallis-H Games Howell Analizi sonuçlarına göre BOS SM (mg/dl) seviyesinin AİDP grubunda ve KİDP grubunda PTS grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü ($p=0,000$). BOS GFAP (ng/mL) seviyesinin AİDP grubunda ve KİDP grubunda PTS grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü ($p=0,000$). Gruplar arası BOS SM (mg/dl) ve BOS GFAP (ng/mL) seviyelerine ait grafik Şekil 21’de verilmiştir.



Şekil 3.9. Tanı gruplarına ait BOS SM ve BOS GFAP seviyeleri

Kruskal Wallis-H Games Howell Analizi sonuçlarına göre BOS BDNF (ng/mL) seviyesinin AİDP grubunda KİDP grubuna ve PTS grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü ($p=0,002$). Gruplar arası BOS BDNF (ng/mL) seviyelerine ait grafik Şekil 22’de verilmiştir.

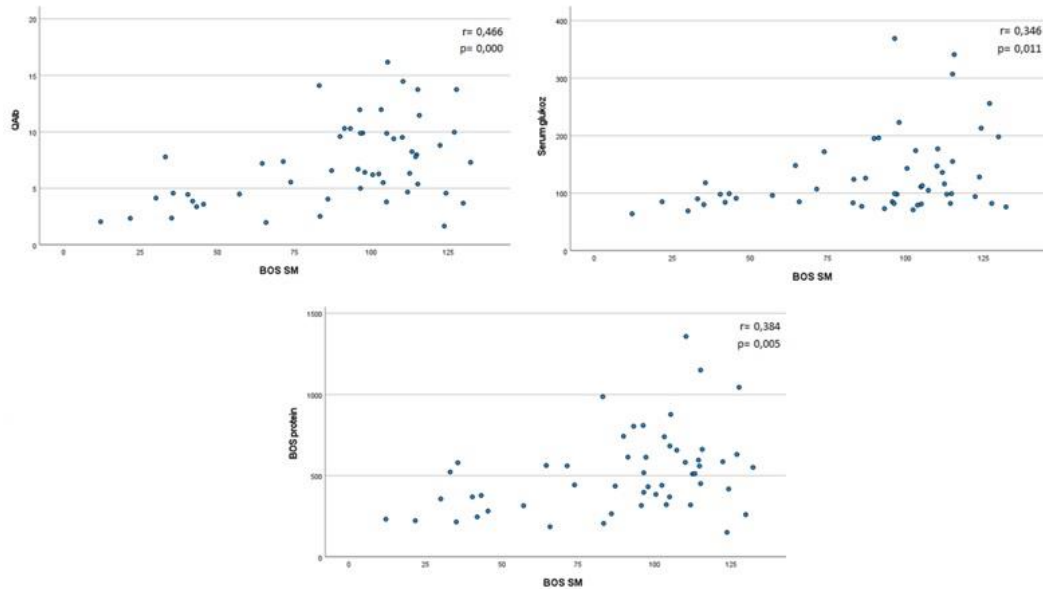


Şekil 3.10. Tanı gruplarına ait BOS BDNF seviyeleri

3.5 Tüm Gruplara Ait Korelasyon Analizi Sonuçları

Gruplar arasında yapılan Pearson korelasyon analizi neticesinde BOS SM (mg/dl) ve QAlb seviyeleri arasında orta düzeyde ($r=0,425$, $p=0,000$), BOS SM (mg/dl) ve BOS protein seviyeleri arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon görüldü ($r=0,384$, $p=0,005$).

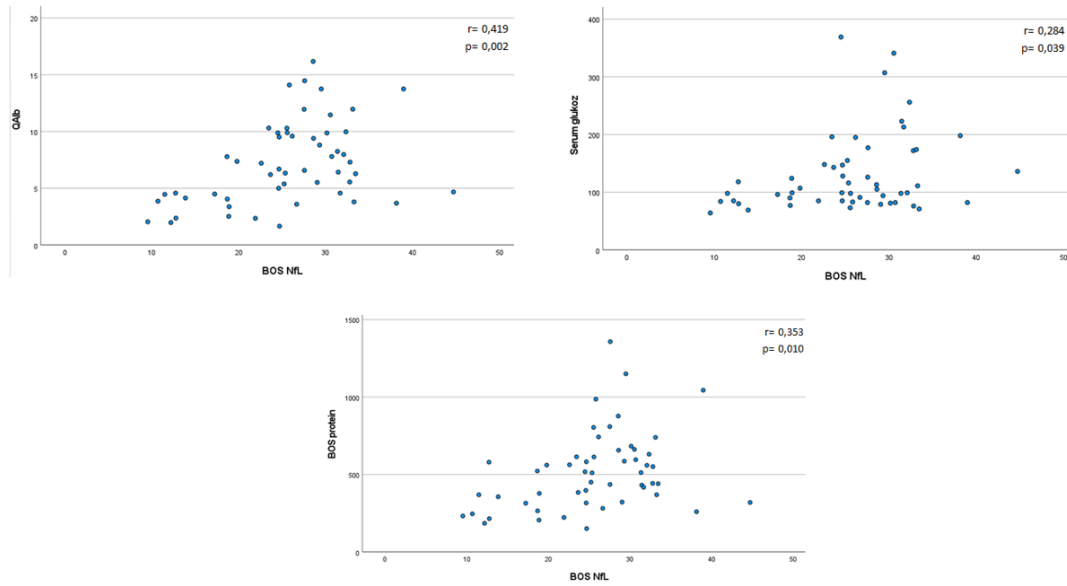
Gruplar arasında yapılan Spearman korelasyon analizi neticesinde BOS SM (mg/dl) ve Serum glukoz seviyeleri arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon görüldü ($r=0,346$, $p=0,011$) (Şekil 23).



Şekil 3.11. Tüm gruplarda BOS SM ve QAlb, serum glukoz, BOS protein XY dağılımı

Gruplar arasında yapılan Pearson korelasyon analizi neticesinde BOS NfL (ng/mL) ve QAlb seviyeleri arasında orta düzeyde ($r=0,419$, $p=0,002$), BOS NfL (ng/mL) ve BOS protein seviyeleri arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon görüldü ($r=0,353$, $p=0,010$).

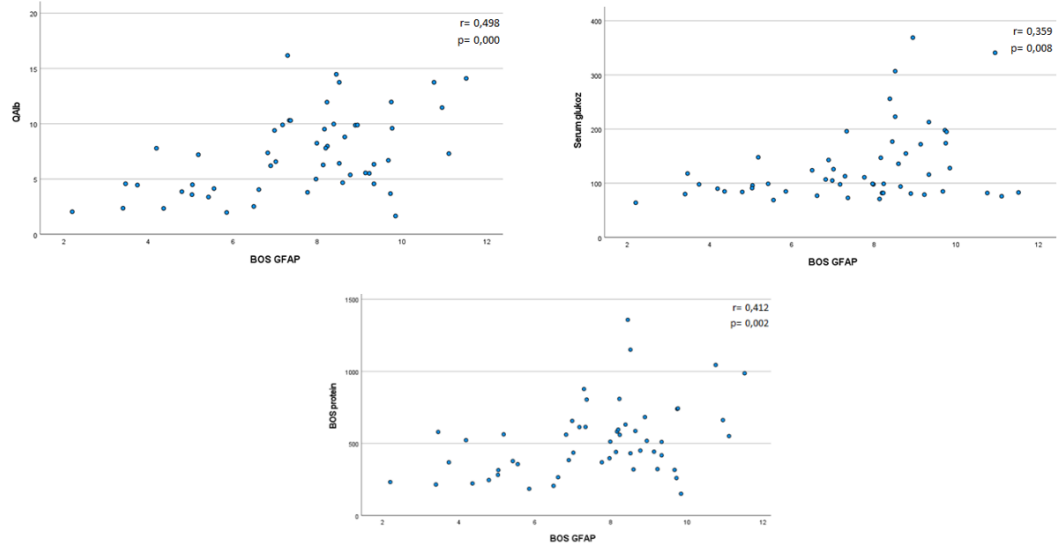
Gruplar arasında yapılan Spearman korelasyon analizi neticesinde BOS NfL (ng/mL) ve Serum glukoz seviyeleri arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon görüldü ($r=0,284$, $p=0,039$) (Şekil 24).



Şekil 3.12. Tüm gruplarda BOS NfL ve QAlb, serum glukoz, BOS protein XY dağılımı

Gruplar arasında yapılan Pearson korelasyon analizi neticesinde BOS GFAP (ng/mL) ve QAlb seviyeleri arasında orta düzeyde ($r=0,498$, $p=0,000$), BOS GFAP (ng/mL) ve BOS protein seviyeleri arasında orta düzeyde pozitif korelasyon görüldü ($r=0,412$, $p=0,002$).

Gruplar arasında yapılan Spearman korelasyon analizi neticesinde BOS GFAP (ng/mL) ve Serum glukoz seviyeleri arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon görüldü ($r=0,359$, $p=0,008$) (Şekil 25).



Şekil 3.13. Tüm gruplarda BOS GFAP ve QAlb, serum glukoz, BOS protein XY dağılımı

4. TARTIŞMA

Polinöropatiler (periferik nöropatiler), yetişkinlerde ve özellikle yaşlılarda periferik sinir sisteminin en sık görülen bozukluğudur ve yaşa bağlı olarak prevalansı artar. Dünyada ortalama yaşam süresinin zamanla artmasıyla birlikte polinöropati görülme sayısı da artmıştır (Eggermann vd., 2018). İmmün aracılı nöropatiler, bağışıklık sisteminin düzensizliğine bağlı olarak periferik sinir sistemini (PSS) etkileyen heterojen bir hastalık grubudur. İmmün aracılı nöropatiler içerisinde akut ve kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropatiler (AİDP ve KİDP) geniş bir yer kaplamaktadır (Shahrizaila vd., 2021; Sejvar vd., 2011). Tanı esas olarak öykü ve klinik özelliklere dayanır ve genellikle elektrofizyolojik çalışmalar (EMG) ve beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi ile desteklenir (Shastri vd., 2023). AİDP ve KİDP'nin erken ve doğru bir şekilde teşhis edilmesi, tedavinin zamanında başlaması ve aksonal hasarın önlenmesi açısından önemlidir. Fakat hastalıkların heterojen doğası, alt tiplerinin iyi tanısının konulamaması ve tanı için spesifik belirteçlerin olmaması nedeniyle bu hastalıkların doğru tanısını koymada klinisyenler zorluk yaşamaktadır. Bu bağlamda, biyobelirteçler birçok benzersiz amaç için kullanılabilir; bunlar arasında tıbbi tanının doğrulanması, hastalık prognozunun veya tedavi etkilerinin izlenmesi ve klinik sonucun tahmini yer alabilir. Biyobelirteçler ayrıca, yeni aday ilaçların potansiyel yararlı ve zararlı etkilerinin prelinik değerlendirilmesinde önemli bir rol oynar. Hayvanlarda yapılan tarama testleri, biyobelirteçler kullanılarak, bir bileşiğin hastalarda hedeflenen terapötik aktiviteye sahip olma olasılığını göstermede önemli veriler sağlar (Sejvar vd., 2011; Rajabally ve Uncini, 2012; Busl vd., 2023; Capodivento vd., 2017).

Periferik sinir hasarlarının bazı özellikleri hastalığın tanı, prognoz ve tedavinin seyri hakkında bilgiler verebilir. Sinir hasarının demiyelinizan mı yoksa aksonal mı olduğu veya bu hasarın bölgesini belirlemek önemlidir. Örneğin distal ve proksimal aksonal hasarda olduğu gibi, ikisinde de aksonal dejenerasyon vardır. Ancak farklı yerlerde ve farklı sonuçlarla ortaya çıkarlar. Bu ayrımın prognostik önemi vardır, çünkü proksimal aksonal hasar genellikle daha geniş hasara neden olurken, distal aksonal hasar daha sınırlı ancak daha uzun süreli iyileşme gerektiren bir hasar şeklidir (Rabie ve Nevo, 2009; Dujmovic vd., 2013). Tüm bunlar AİDP ve KİDP hastalarının tanı, tedavi ve prognozu için yol gösterici detaylardır. Daha

kötü bir prognoz şüphesi olan hastalar, daha agresif bir başlangıç tedavisinden veya özel merkezlere sevkten fayda görebilir. AİDP ve KİDP için bazı laboratuvar ve klinik belirteçler önerilmiş olsa da hastalığın şiddetini ve sonucunu güvenilir ve kolayca ölçülebilir serum ve/veya BOS biyobelirteçleri henüz mevcut değildir (Dujmovic vd., 2013; Mariotto vd., 2018). Biz de bu nedenle, AİDP veya KİDP tanısı almış hastaların BOS örneklerinden nöronal inflamasyonla ilişkili bazı biyomarkerların (NfL, NfH, SM, GFAP, BDNF) oranını saptayarak, bu oranların çeşitli demografik faktörler, kan ve BOS değerleri ve elektrofizyolojik (EMG) verilerle ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Nörofilamentler, yapısal destek sağlayan olgun nöronların en bol bulunan sitoskeletal bileşenidir. Ancak akson iletimi, organellerin dağılımı ve sinapstaki reseptör geri dönüşümü gibi önemli hücresel süreçleri de kontrol ederler (Bomont, 2021). Nörofilament hafif zincir (NfL) ve nörofilament ağır zincirin (NfH) travmatik, inflamatuvar ve nörodejeneratif hastalıklar dahil olmak üzere çeşitli farklı nörolojik bozukluklarda akson hasarının bir belirtici olduğu düşünülmektedir (Lee vd., 2020; Dujmovic vd., 2013). Nörofilamentler, nöronlara yapısal stabilite kazandırır ve dendritlerde, nöronal somada ve özellikle aksonlarda bulunurlar. Nörofilamentler, aksonların radyal büyümesini sağlar, bu nedenle büyük miyelinli aksonlarda bol miktarda ifade edilirler. Normal koşullar altında, NfL düşük seviyelerde sürekli olarak aksonlardan salınır. Ancak, inflamatuvar, nörodejeneratif, travmatik veya vasküler hasar nedeniyle, MSS ve PSS’de NfL salınımı keskin bir şekilde artar. Salınan NfL, interstisyel sıvıya ulaşır, bu sıvı BOS ile serbestçe iletişim kurar ve kana ulaşır, burada konsantrasyonu BOS’takinden yaklaşık 40 kat daha düşüktür (Gaetani vd., 2019; Disanto vd., 2017). Nörofilament alt birimleri arasında, nörofilament ağır zinciri (NfH), aksonlar boyunca nörofilamentlerin taşıma dinamiğini etkileyen ve dolayısıyla aksonal stabiliteyi düzenleyen post-translasyonel fosforilasyona (pNfH) uğrar. NfL’den daha az araştırılmış olsa da, NfH’nin BOS’taki artışı, özellikle amiyotrofik lateral skleroz (ALS) gibi hastalıklarda aksonal hasarın bir biyomarkeri olarak görev yapabilir. Ancak, NfL, nörofilamentlerin iskeleti olduğundan, en bol bulunan ve aynı zamanda en çözünebilen alt birimdir, bu da NfL’yi biyolojik sıvılarda en güvenilir şekilde ölçülebilir nörofilament proteini yapar (Disanto vd., 2017; Poesen vd., 2017).

Yaptığımız analizler sonucunda AİDP ve KİDP hastalarındaki BOS NfL düzeyinin kontrol grubu olan PTS hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı

derecede yüksek olduğunu bulduk. AİDP ve KİDP hastaları arasındaki BOS NfL düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Diğer bir nörofilament olan BOS NfH ise AİDP grubunda hem KİDP hem de PTS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek çıktı. KİDP grubunda PTS grubuna göre anlamlı bir fark yoktu. Çalışma bulgularımız literatürdeki diğer sonuçlarla uyumlu çıkmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda GBS'li (AİDP ve diğer alt tipleri dahil) hastalardaki BOS NfL ve BOS NfH seviyelerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (Dujmovic vd., 2013; Mariotto vd., 2018; Petzold vd., 2006; Petzold vd., 2009; Axelsson vd., 2018; Kmezic vd., 2022). KİDP'li hastalarla yapılan çalışmalarda da yine BOS NfL ve BOS NfH seviyelerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (Mariotto vd., 2018; Petzold vd., 2009; Kmezic vd., 2022). Ayrıca GBS ve KİDP hasta gruplarında serum NfL ve NfH seviyelerini araştıran çeşitli çalışmalarda da bu hastalardaki serum Nf düzeylerinin kontrollere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Mariotto vd., 2018; Kmezic vd., 2022; van Tilburg vd., 2024; Altmann vd., 2020; Martin-Aguilar vd., 2021).

Akson hasarına neden olan patolojik süreçlerin çoğu, hatta hepsi, hasarın derecesine bağlı olarak ekstraselüler sıvıya, BOS'a ve periferik kana nörofilament proteinlerini salar. Nf'lerin sinir hücresi gövdesine daha yakın bölgelerde (proksimalde) daha yoğun bulunması ve bu bölgelerdeki hasar sonucu salınan Nf'lerin serumdan ziyade BOS'a salınması nedeniyle yüksek BOS Nf konsantrasyonlarının, sinir kökü seviyesinde proksimal aksonal hasarı gösterdiği anlaşılmaktadır (Mariotto vd., 2018; Petzold vd., 2006; Petzold vd., 2009; Axelsson vd., 2018). Periferik motor sinirlerin proksimal aksonal hasarı, aksonal filizlenmenin kolayca meydana geldiği distal aksonal hasara göre iyileşme ihtimali daha düşük olduğundan, bu hastalarda kan Nf seviyelerine kıyasla BOS Nf seviyelerinden daha hassas prognostik bilgiler elde edilir. Bu nedenle, yüksek nörofilament seviyeleri, nedeni ve konulmuş herhangi bir klinik tanıdan bağımsız olarak akson hasarının genel göstergeleridir. AİDP ve KİDP gibi demiyelinizan hastalık gruplarında BOS'taki yüksek Nf seviyeleri bize bu hastalıklarda meydana gelen ikincil aksonal hasarın proksimal aksonal hasar olduğunu göstermektedir. Ayrıca bu hastalarda BOS'a salınan Nf'lerin kaynağı muhtemelen omuriliğin subaraknoid boşluğunda BOS ile çevrili olan hasarlı proksimal sinir kökleridir (Mariotto vd., 2018; Petzold vd., 2009; Axelsson vd., 2018). Yapılan bir çalışmada

BOS NfH düzeyi GBS hastalarında KİDP hastalarına oranla daha yüksek çıkmıştır (Petzold vd., 2009). Bizim çalışmamızda da BOS NfH düzeyi AİDP grubunda KİDP grubuna oranla daha yüksekti. Ayrıca yapılan bir çalışmada (Kmezic vd., 2022), BOS NfL düzeyi GBS’de KİDP’ten daha yüksek olduğu bildirilmiş fakat başka bir çalışmada aralarında fark bulunamamıştır (Mariotto vd., 2018). Bizim çalışmamızda da AİDP ve KİDP’li hastaların BOS NfL seviyeleri arasında bir fark bulunamamıştır. Sonuçlar arasındaki bu tutarsızlıkların sebepleri; AİDP’de gelişen akut sürecin ikincil aksonal hasara daha hızlı yol açması, çalışmalara alınan bireyler arasındaki hastalık şiddet düzeylerinin farklı olması ve diğer çalışmalara GBS’nin aksonal alt tiplerinin de dahil edilmesinden kaynaklanıyor olabilir.

Glial fibriler asidik protein (GFAP), merkezi sinir sistemindeki (MSS) astrositlerde, periferik sinir sisteminde (PSS) olgunlaşmamış SC’ler ve miyelin üretmeyen SC’ler tarafından ifade edilen bir ara filamenttir (Notturmo vd., 2009). Sinir yaralanmasından sonra, denervasyona uğramış miyelin oluşturan SC’ler, Wallerian dejenerasyonu geçiren aksonlarla temasını kaybeder, miyelin oluşturmayan SC'lere benzeyen bir fenotip kazanırlar ve GFAP ekspresyonunu artırır (Quattrini vd., 1996). Aksonal hasar sonrası SC’ler tarafında artırılan GFAP ekspresyonunun rejenerasyon sürecinde rol aldığı düşünülmektedir (Notturmo vd., 2009; Quattrini vd., 1996). GFAP düzeyleri beyin omurilik sıvısında (BOS) ve serumda ölçülmüştür ve bunların demans, travmatik beyin hasarı, inme ve multipl skleroz (MS) gibi merkezi sinir sistemi bozuklukları olan hastalarda arttığı bulunmuştur (Herrmann vd., 2000; Norgen vd., 2004; Petzold vd., 2004). Biz de ikincil aksonal hasarın olduğu, demiyelinizan özellikteki polinöropatiler olan AİDP ve KİDP hasta gruplarının BOS GFAP düzeylerini araştırdık. Yaptığımız analizler sonucunda AİDP ve KİDP hastalarındaki BOS GFAP düzeyinin kontrol grubu olan PTS hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu bulduk. AİDP ve KİDP hastaları arasındaki BOS GFAP düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Mevcut konu hakkında bilgi alınacak çalışma sayısı kısıtlı olsa da, bulgularımız literatürdeki diğer sonuçlarla benzerlik göstermektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda GBS’li (AİDP ve diğer alt tipleri dahil) hastalardaki serum ve BOS GFAP seviyelerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (Petzold vd., 2009; Axelsson vd., 2018; Notturmo vd., 2008; Ruiz-Nieto vd., 2024). KİDP’li hastalarda serum GFAP düzeyini araştıran

alışmalar olsa da BOS GFAP düzeyi araştırılmamıştır. Birkaç çalışmada hastalıklı kontrol grubuna dahil edilen çok az sayıdaki KİDP hastasında BOS GFAP düzeyine bakılmış, fakat o sonuçlarda ayrıca yazılmamıştır. Fakat yapılan iki çalışmada serum GFAP düzeyi sağlıklı kontrollere göre yine istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (Notturmo vd., 2008; Notturmo vd., 2009). Ayrıca yapılan çalışmalar serum ve BOS GFAP düzeylerinin aksonal polinöropatilerde demiyelinizan polinropatilere göre de daha yüksek olduğunu bildirmiştir (Petzold vd., 2009; Notturmo vd., 2009; Notturmo vd., 2008; Ruiz-Nieto vd., 2024). AİDP ve KİDP hastalarının BOS'unda bulunan artmış GFAP seviyeleri muhtemelen hasarlı proksimal sinir köklerinde meydana gelen glial aktiviteyi yansıtmaktadır. Ayrıca GFAP'ın periferik sinir yaralanmasından sonra doku iyileşmesi için SC yanıtını düzenlediğine ve SC'lerin çoğalma ve farklılaşmasında yer aldığına dair kanıtlar sunulmuştur (Griffin vd., 1990). Deneysel alışmalar, fokal demiyelinizasyonun sinire bitişik SC'lerin aktif proliferasyonunu indüklediğini ve bu SC'lerin GFAP ifade eden bir nc hücre fenotipine geri döndüğünü göstermiştir (Griffin vd., 1990; Toews vd., 1992). Bu, GFAP'ın AİDP ve KİDP hastalarında segmental demiyelinizasyon ve ikincil aksonal hasara bağlı olarak arttığını, ancak yaygın birincil aksonal dejenerasyondan daha az lde arttığını açıklayabilir.

Sfingomiyelin (SM), hücresel zarlar içinde en bol bulunan sfingolipidlerdendir. Kimyasal zellikleri ve kolesterol ile olan önemli etkileşimleri, sinyal iletim platformları olarak işlev gören zar mikro alanlarının oluşumuna katkıda bulunur. Ayrıca, SM metabolizması, sinyal iletimi için önemli ikinci haberciler (rneğin, seramidler) retir (Wheeler vd., 2009; Tallima vd., 2021). SM, özellikle nöronların plazma ve sinaptik zarlarında zenginleşmiştir. Sinapslardaki rolü, nörotransmitter reseptör fizyolojisini ve dendritik diken dinamiklerini modüle etmenin yanı sıra, SM nöronlarda aksonal polaritenin oluşumu, otofaji ve kalsiyum homeostazı gibi diğer önemli fizyolojik süreçlere de katkıda bulunur. SM'nin miyelin kılıfındaki özgül zenginliği ve hayati yapısal rolü, hem Merkezi Sinir Sistemi (MSS) hem de Periferik Sinir Sistemi (PSS) açısından önemlidir. Bu önemli rollerle uyumlu olarak, nöronal SM düzeylerindeki değişiklikler ciddi nörolojik hastalıklara yol açabilir. Ayrıca miyelin bakımından zengin bir lipit olan SM'nin, periferik sinir sistemindeki miyelin kaybını ve yeniden yapılanmayı izleyebileceği bildirilmiştir (Tallima vd., 2021; Gaudioso vd., 2023; Liu vd., 2023). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, *in vivo* hayvan modelinde

BOS'ta SM ölçümünün remiyelinizasyonu izleyebileceği ve kimyasal olarak indüklenmiş bir *in vitro* periferik demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon modelinde ise SM'nin küçük ölçekteki miyelin yeniden yapılandırmalarını bile izleyebileceği gösterilmiştir (Capodivento vd., 2017). Biz de demiyelinizan özellikteki AİDP ve KİDP hastalıklarında BOS SM düzeylerini araştırdık. Yaptığımız analizler sonucunda AİDP ve KİDP hastalarındaki BOS SM düzeyinin kontrol grubu olan PTS hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu bulduk. AİDP ve KİDP hastaları arasındaki BOS SM düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Bulgularımız literatürdeki diğer çalışma sonuçlarıyla örtüşmektedir. Capodivento ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları çalışmada, AİDP ve KİDP hastalarının BOS SM düzeylerinin hem hastalıklı kontrol grubuna hem de aksonal polinöropatisi olan hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır. Serum SM düzeyinde gruplar arası fark bulamamışlardır. Aynı çalışmada AİDP ve KİDP grubu, kan beyin bariyeri disfonksiyonu olan ancak belirgin demiyelinizan olmayan nörolojik bozukluğu olan kontrol grubuyla karşılaştırılmış ve BOS SM'nin demiyelinizan nöropatili hastalarda önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (Capodivento vd., 2017). Bu da BOS SM'nin periferik kanla doğrudan bir etkileşimini dışladığını göstermektedir. AİDP ve KİDP hastalarında BOS SM'yi araştıran başka bir araştırmada yine bu grupta BOS SM'nin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada tipik ve atipik KİDP hastaları arasında anlamlı bir fark bulunamazken, stabil ve aktif evre KİDP hastalarının BOS SM düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ve aktif evredeki hastaların BOS SM düzeyleri stabil evredekilere göre oldukça yüksek çıkmıştır. Bu da demiyelinizan nöropatilerdeki de-remiyelinleşme süreci göstergesi olan BOS SM'nin hastalığın evresini belirlemedeki katkısını göstermektedir (Capodivento vd., 2021). Mevcut bilgiler doğrultusunda inflamatuvar demiyelinizan polinöropatili hastalardaki miyelin yıkımının, BOS ile yakın temas halinde olan proksimal sinir köklerinde meydana gelmesi sonucunda BOS'da yüksek miktarda SM görüldüğü söylenebilir. Bu da BOS SM'nin demiyelinizan hastalık grubuna özgü bir biyomarker olabilme potansiyeli taşıdığını göstermektedir.

Beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF), nörotrofin ailesinin bir üyesidir. Beyindeki en bol bulunan büyüme faktörü olan BDNF'nin, nöronal sağ kalım ve ölümün düzenlenmesi, nöronal proliferasyon ve farklılaşma, sinaptik plastisite ve onarım süreçleri için son derece önemli olduğu ve bu nedenle nöroproteksiyon ve

nöroplastisitede önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Maiworm, 2024; Chao vd., 2006; Lu vd., 2014). MSS'de BDNF, nöronlar ve aktive edilmiş astrositler ve mikrogliyal hücreler tarafından sentezlenir ve salınır. Astrositler, çeşitli yüzey belirteçleri, nörotrofik faktörler ve sitokinler ifade ederek inflamatuvar MSS hasarına tepki veren ilk hücrelerdir ve böylece mikroglia ve makrofajları hasar bölgesine çekerler. Buna karşılık, aktivasyonları sitokinlerin ve nörotrofik faktörlerin daha fazla salınmasına ve hasarlı hücrelerin fagositozuna yol açar (Yang vd., 2012; Asami vd., 2006). Ayrıca BDNF periferde; trombositler, monositler ve makrofajlar ile aktive edilmiş T ve B hücreleri tarafından sentezlenir ve salınır. Dahası, periferdeki ve beyindeki endotel hücreleri de BDNF salgılayabilir (Ksiazek-Winiarek vd., 2015; Shajarian vd., 2021). BDNF, aktiviteye bağlı bir şekilde sentezlenir ve salınır, TrkB reseptörlerinin ifadesi yoluyla makrofajlar ve mikroglia BDNF'ye tepki verebilir, böylece BDNF salınımı otokrin bir şekilde gerçekleşir. Bu nedenle, astrositlerin hasarı, BDNF sentezlerini indükleyerek makrofajların ve mikrogliaların aktivasyonu yoluyla nöroprotektif etkiler uygular. Bu, devam eden inflamasyonlu lezyonların hasarlı nöronlardaki yüksek BDNF konsantrasyonlarını göstermesiyle daha da desteklenmektedir. Bu nedenle, sızan mikroglia ve makrofajların BDNF yoluyla hasarlı nöronlara sinyal göndermesi, inflamasyonun çözülmesini, nöronal sağkalımı ve rejenerasyonu destekler (Ksiazek-Winiarek vd., 2015; Shajarian vd., 2021; Asami vd., 2006). Tüm bunlar BDNF'nin çeşitli nörolojik bozukluklarda hastalığın tanı, tedavi ve prognozunun değerlendirilmesinde faydalı olabilecek bir biyobelirteç olabileceği fikrini akıllara getirmiştir.

Bizde bu yüzden AİDP ve KİDP hastalarının BOS'unda BDNF düzeylerini araştırdık. Yapılan analizler sonucunda BOS BDNF düzeyinin AİDP grubunda hem KİDP grubuna hemde kontrol grubu olan PTS'ye göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bulduk. KİDP ile PTS grubu arasında anlamlı bir fark yoktu. BDNF'in inflamatuvar demiyelinizan polinöropatilerde düzeyini araştıran çalışmalar çok sınırlıdır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada AİDP ve KİDP'li hastaların serumunda BDNF ve onun antisens transkripti olan BDNF-AS düzeyleri araştırılmıştır. Çalışma sonucunda serum BDNF ve BDNF-AS düzeyleri KİDP'li hastalarda AİDP ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (Ghafari-Fard vd., 2021). KİDP hastalarının periferik kanında BDNF'nin aşırı ifadesi, remiyelinizasyon sürecini artırmaya yönelik bir telafi mekanizmasının başladığını

yansıtabilir. Bu nedenle, BDNF seviyesindeki artış bu durumlar için yatkınlaştırıcı bir faktör olarak görülmemekte; aksine bozukluk bağlamında yeni düzenleyici işlevleri yansıtmaktadır. BDNF ifadesi, AİDP vakaları ile kontroller arasında farklılık göstermemiş olsa da antisens transkriptinin (BDNF-AS) ifadesi AİDP vakalarında kontrollere kıyasla daha yüksek bulunmuştur (Ghafouri-Fard vd., 2021). BDNF-AS'ın, BDNF genomik bölgesindeki kromatin yapılandırmasını değiştirerek BDNF transkripsiyonunu baskıladığı, böylece endojen BDNF protein seviyelerini ve aktivitelerini azalttığı gösterilmiştir (Modaressi vd., 2012). Bu nedenle, AİDP vakalarında BDNF-AS transkriptlerinin aşırı ifadesinin BDNF'nin down-regülasyonuna yol açması beklenmiştir. Ancak, bu sonuç tespit edilememiştir. Bu durum, bu hastalardaki BDNF ifadesini artırmaya yönelik diğer düzenleyici mekanizmaların aktive olmasından kaynaklanabilir. Önceki çalışmalar, BDNF'nin up-regülasyonu için birkaç mekanizma önermiştir; bunlar arasında Ca^{2+} -indüklenmiş hücre içi sinyal yolları ve DNA hipometilasyonu bulunmaktadır (Zheng vd., 2012). Bu çalışmada KİDP'li hastaların serum BDNF düzeyleri daha yüksek çıkmış olsa da bizim çalışmamızda AİDP grubunun BOS BDNF düzeyleri anlamlı derecede daha yüksektir. Remiyelinizasyonu iyileştirmeye yönelik önerilen telafi edici mekanizmayı kabul edersek, bu sonuç, bu mekanizmanın AİDP hastalarında KİDP hastalarına kıyasla daha yüksek bir etkinliğe sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca yapılan bir çalışmada, KİDP serumlarındaki inflamatuvar mediatörlerin, SC'lerin morfolojisini ve transkripsiyon faktörlerinin ifadesini değiştirerek sinir rejenerasyonunu destekleme kapasitesini *in vivo* olarak azalttığını bildirmiştir. Bu nedenle, KİDP serumları ile muamele edilen SC'lerde BDNF ve GDNF ifadelerinin anlamlı derecede azaldığı bildirilmiştir (Joshi vd., 2016). Buradan yola çıkarak KİDP ve PTS grupları arasındaki BOS BDNF düzeyinde neden anlamlı bir fark çıkmadığını yorumlayabiliriz. BDNF'nin serum ve BOS düzeyleri çeşitli nörolojik hastalıklarda da araştırılmış fakat birbiriyle örtüşmeyen sonuçlar elde edilmiştir. Parkinson hastalarıyla yapılan çeşitli araştırmalarda bazı çalışmalar serum BDNF düzeyinin parkinson hastalarında kontrol grubuna göre arttığını (Siuda vd., 2017; Ventriglia vd., 2013), diğerleri ise azaldığını bildirmiştir (Angelucci vd., 2015; Khalil vd., 2016; Ricci vd., 2010). Yine parkinson hastalarıyla yapılan çalışmalarda bu hastalarda BOS BDNF düzeyinin arttığını (Salehi vd Mashayekhi, 2009), ve azaldığını bildiren sonuçlar vardır (Leverenz vd., 2011; Martin de Pablos vd., 2015). Huntington hastalarının BOS ve serumunda

BDNF düzeylerini ölçen bir çalışma ise bu hastalarla kontrol grubu arasında bir fark bulamadığını bildirmiştir (Ou vd., 2021). Çalışmalar arasındaki bu tutarsızlık, katılımcıların farklı yaşları ve dolayısıyla bağışıklık tepkileri, farklı kan-beyin bariyeri (KBB) bütünlüğü, farklı örnek toplama zamanlaması ve terapötik hipotermi dahil olmak üzere çeşitli olası faktörlerle açıklanabilir. Özetle hem serum hem de BOS BDNF düzeyleri hastalığın patofizyolojisi ile birlikte birçok faktörden etkileniyor gibi görünmektedir.

Kan-beyin bariyeri (KBB), beyin metabolik aktivitesi ve nöronal fonksiyon için gerekli olan biyolojik maddelerin giriş ve çıkışını kontrol etmede kritik bir rol oynamaktadır. Bu nedenle, KBB'nin işlevsel ve yapısal bütünlüğü, beyin mikro çevresinin homeostazını korumak için çok önemlidir (Kadry vd., 2020). Fizyolojik koşullar altında, KBB birçok makromolekülün normal paraselüler veya difüzyon yollarından beyne girmesini önler. Bu büyük moleküler ağırlıklı serum proteinlerinin hasarlı bir KBB üzerinden beyne sızması ciddi patolojik sonuçlara yol açabilir. Örneğin, albümin, protrombin ve plazminojen gibi plazma proteinlerinin sızması sinir dokusu üzerinde zararlı bir etkiye sahiptir ve hücrel aktivasyona neden olur, bu da apoptoza yol açabilir (Nadal vd., 1995). Daha önce de belirtildiği gibi AİDP ve KİDP hastalarının BOS'unda analiz edilen protein, IgG indeksi ve QAlb (QAlb) oranı gibi parametreler, merkezi sinir sistemi (MSS) ve kan-beyin bariyerinin (KBB) durumunu değerlendirmekte önemlidir. Dahası bu parametrelerin BOS'ta yükselmesi KBB geçirgenliğinin bozulduğunu gösterir (Kuwabara vd., 2002; Kuwabara, 2007; Rath vd., 2021). Bizde AİDP ve KİDP'nin klinik tanısı için rutin olarak bakılan bu parametreler ile BOS'ta ölçtüğümüz biyomarkerlar arasındaki ilişkiyi araştırdık. Çalışma sonucunda, beklenildiği gibi AİDP ve KİDP hasta grubunda QAlb ve BOS protein oranları PTS grubuna göre anlamlı derecede yüksek çıktı. Tüm grupların IgG indeks ve BOS protein düzeyleri baktığımız hiçbir biyomarkerla korelasyon göstermezken, QAlb oranı BOS SM, NfL ve GFAP ile orta düzeyde pozitif korelasyon göstermiştir. Yapılan diğer çalışma sonuçlarına göre; GBS hastalarında BOS NfL'nin QAlb (Kmezic vd., 2022) ile BOS GFAP'nin BOS protein oranı ile orta düzeyde korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Notturmo vd., 2008). KİDP hastalarında BOS NfL'nin QAlb ile korelasyon göstermediği belirtilmiştir (Kmezic vd., 2022). Ayrıca GBS ve KİDP'li hastalarda BOS SM ile QAlb ve IgG indeksi arasında korelasyon gözükmediği bildirilmiştir (Capodivento vd., 2017; Capodivento vd., 2021). Birlikte ele

alındığında KBB geçirgenliği ile ilişkilendirilen bu değerlerin AİDP ve KİDP’li hastalarda ölçülen çeşitli biyomarkerlar ile aralarındaki korelasyon oldukça farklı ve tutarsız sonuçlar göstermektedir. Elimizdeki mevcut veriler ve literatürden elde ettiğimiz bilgilere dayanarak şu anda bu biyomarkerlarla KBB’deki işlev bozukluğu arasında yorum yapmak için yeterli veri bulunmamaktadır. Çünkü KBB fonksiyonlarını etkileyen çok fazla mekanizma tanımlanmıştır (Kadry vd., 2020). Dahası baktığımız biyomarkerlar ve KBB geçirgenliğini gösteren faktörler arasında güçlü bir korelasyon olmaması kan dolaşımındaki diğer faktörlerin bu biyomarkerlar üzerindeki etkisini dışlar. Bu da çalışma sonuçlarımızı daha da güçlendirir.

Çalışmamız ayrıca hastaların çeşitli EMG verilerini de içermektedir. Hastaların “sol tibial ve sol sural sinire” ait amlitüd, latans, NCV (sinir iletim hızı) değerleri ve sol sural sinir F-latans değeri çalışmaya dahil edilmiştir. Fakat yapılan analizler sonucunda bu EMG verileri hiçbir biyomarker ile önemli ölçüde bir korelasyon göstermemiştir. Baktığımız biyomarkerlarla EMG verilerini karşılaştıran farklı çalışmalar bulunmamaktadır. Bu da baktığımız EMG verilerinin AİDP ve KİDP hastalıklarında demiyelinizasyon veya ikincil aksonal hasarla ilişkili biyomarkerlarla genelleştirilebilecek derecede doğrudan bir ilişkisinin olmadığını göstermektedir.

Tüm bu sonuçların yanında çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Öncelikle çalışma numunemizin BOS olması nedeniyle ve sağlıklı bireylerden BOS alınamadığı için sağlıklı kontrol grubumuz yoktu. Yapılan çalışmalar genellikle GBS’nin birçok alt türünü içermektedir, biz ise GBS’nin demiyelinizan bir alt türü olan AİDP grubunda çalıştık. Bu da çalışma verilerimizin literatürle karşılaştırılmasını ve yorumlanmasını zorlaştırdı. Retrospektif bir çalışma dizaynımız olduğu için hastalardan kan gibi eş zamanlı çalışacağımız numuneler alamadık. Hastalardan BOS numunesi alımı sadece tıbbi tanı aşamasında tetkik amaçlı yapıldığından farklı zaman dilimlerinde alınan örnekleri çalışma şansımız yoktu. Yine retrospektif çalışma tasarımıdan dolayı AİDP ve KİDP’de hastalık şiddetini ölçen ölçekler yoktu ve bu nedenle yapılan analizleri hastalık şiddeti ile karşılaştıramadık. Çalışma grubumuzu oluştıran iki hastalığın da demiyelinizan polinöropati türleri olması ve aksonal nöropati grubunun olmaması nedeniyle aksonal ve demiyelinizan türler arasında karşılaştırma yapamadık. Sürenin kısıtlı

olmasından dolayı daha büyük bir örneklem grubu oluşturamadık. Retrospektif bir çalışma olduğu için tedavi sonrası değerlendirme yapamadık.



5. SONUÇ ve ÖNERİLER

- AİDP ve KİDP gruplarındaki BOS NfL düzeyi hastalıklı kontrol grubu olan PTS'ye göre anlamlı derecede yüksek çıktı. AİDP ve KİDP grupları arasında anlamlı bir fark yoktu. Diğer bir Nf olan NfH ise AİDP grubunda hem KİDP hem de PTS grubuna göre BOS'ta daha yüksek seviyelerde bulundu. KİDP ile PTS grubu arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Bu sonuçlar bize AİDP ve KİDP gibi demiyelinizan hastalıklarda meydana gelen ikincil aksonal hasarın NfL ve NfH ile belirlenebileceğini gösterdi. Bu hastalık gruplarında Nf'lerin daha detaylı araştırılmasının tanı, tedavi ve prognoz için önemli sonuçlar verebileceği görüşündeyiz.
- GFAP düzeyleri aksonal hasar belirteci olarak daha önce çeşitli nöropatilerde araştırılmış olsa da AİDP ve KİDP'li hastaların BOS'unda spesifik olarak hiç araştırılmamıştı. Yaptığımız çalışma sonucunda hem AİDP hem de KİDP hastalarının BOS'unda yüksek GFAP seviyeleri bulduk. Mevcut literatürden yola çıkarak bu sonuçlar bize AİDP ve KİDP hastalarındaki yüksek GFAP seviyesinin hem segmental demiyelinizasyona hem de ikincil aksonal hasar bağlı olabileceğini göstermektedir. Bu sonuçlar GFAP'nin demiyelinizan hastalıklarda daha fazla araştırılmasına katkı sağlayabilir.
- AİDP ve KİDP gruplarındaki BOS SM düzeyi hastalıklı kontrol grubu olan PTS'ye göre anlamlı derecede yüksek çıktı. AİDP ve KİDP grupları arasında anlamlı bir fark yoktu. Mevcut bilgiler doğrultusunda AİDP ve KİDP'li hastaların BOS'unda bulunan yüksek SM düzeyinin BOS ile yakın temas halinde olan proksimal sinir köklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. SM sinir hücrelerinde miyelin kılıfını oluşturan temel bileşenlerden biridir. Bu nedende demiyelinizan hastalıklarda miyelin yıkımının ve yeniden yapılanmasının incelenebileceği bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşünüyoruz.
- AİDP hastalarında BOS BDNF düzeyi hem KİDP hem de kontrol grubu olan PTS'ye göre anlamlı derecede yüksek çıktı. KİDP ve PTS arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Bu sonuçlar üç şekilde yorumlanabilir; ya BDNF'in remiyelinizasyonu iyileştirmeye yönelik önerilen telafi edici mekanizması AİDP hastalarında KİDP hastalarına göre daha iyi çalışıyor,

ya KİDP hastalarının serumlarındaki inflamatuvar mediatörler, Schwann hücrelerinin sinir rejenerasyonunu destekleme kapasitesini azaltıyor, ya da bu ikisinin birlikteliği sonucunda meydana geldiği düşünülebilir.

- BOS'ta baktığımız biyomarkerları ayrıca hastalığın tanısı sırasında rutin olarak bakılan BOS ve kan değerleri ile karşılaştırdık. AİDP ve KİDP hasta grubunda QAlb ve BOS protein oranları PTS grubuna göre anlamlı derecede yüksek çıktı. Tüm grupların IgG indeksi ve BOS proteinini ölçtüğümüz hiçbir biyomarkerla korelasyon göstermezken, QAlb oranı BOS SM, NfL ve GFAP ile orta düzeyde pozitif korelasyon göstermiştir. Kan-beyin bariyeri fonksiyonu ve bütünlüğünü gösteren QAlb, BOS protein gibi değerler AİDP ve KİDP hastalıklarında artmaktadır. QAlb'nin beş biyomarkerdan sadece üç tanesi ile orta düzeyde korelasyon göstermesi, IgG index ve BOS protein seviyelerinin ise baktığımız hiçbir biyomarkerla korelasyon göstermemesi, çalışmamızda KBB geçirgenliği faktörünün etkisini dışlayarak sonuçlarımızı daha güvenilir hale getirmiştir.
- Hastalara tanı amaçlı yapılan EMG verileri ile BOS'tan baktığımız biyomarkerlar arasında herhangi bir önemli korelasyon görülmedi. Bu da baktığımız EMG verilerinin AİDP ve KİDP hastalıklarında demiyelinizasyon veya ikincil aksonal hasarla ilişkili biyomarkerlarla genelleştirilebilecek derecede doğrudan bir ilişkisinin olmadığını göstermektedir.
- Son yıllarda çok sayıda nörofizyolojik ve moleküler biyomarker tanımlanmıştır. Ne kadar yararlı görünseler de muhtemelen teknik karmaşıklık, uygulama süresi ve daha geniş doğrulama eksikliği nedeniyle henüz klinik uygulamalara entegre edilememiştir. Büyük ihtimalle cevap tek bir biyomarkerda değil, hastalığın tam olarak anlaşılmasını sağlayan bazılarının kombinasyonunda bulunacaktır.
- AİDP ve KİDP hastalarında uygun biyomarkerların doğru bir şekilde araştırılması ve kliniğe aktarılabilmesi için şu önemli noktalar dikkate alınabilir;
 - biyomarkerların moleküler mekanizmasını daha iyi anlamak için prelinik in-vitro ve in-vivo çalışmaların planlanması,
 - örneklem sayısının artırılması,

- hasta ve kontrol grubu arasındaki farklılık yaratabilecek ölçütlerin minimize edilmesi,
- aksonal polinöropatili kontrol gruplarının dahil edilmesi ve derin bir literatür taraması sonrası faydalı olabilecek birkaç biyomarkerın birlikte değerlendirilerek ele alınması önerilebilir.



KAYNAKLAR

- Abara, W. E., Gee, J., Marquez, P., et al. (2023). Reports of Guillain-Barré syndrome after COVID-19 vaccination in the United States. *JAMA Network Open*, 6(2), e2253845.
- Aid, T., Kazantseva, A., Piirsoo, M., et al. (2007). Mouse and rat BDNF gene structure and expression revisited. *Journal of Neuroscience Research*, 85, 525–535.
- Alam, T. A., Chaudhry, V., & Cornblath, D. R. (1998). Electrophysiological studies in the Guillain-Barré syndrome: Distinguishing subtypes by published criteria. *Muscle & Nerve*, 21, 1275–1279.
- Allen, J. A., & Lewis, R. A. (2015). CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit. *Neurology*, 85, 498–504.
- Allen, J. A., Gorson, K. C., & Gelinas, D. (2018). Challenges in the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain and Behavior*, 8, e00932.
- Allen, J. A., Ney, J., & Lewis, R. A. (2018). Electrodiagnostic errors contribute to chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy misdiagnosis. *Muscle & Nerve*, 57, 542–549.
- Altmann, P., De Simoni, D., Kaider, A., et al. (2020). Increased serum neurofilament light chain concentration indicates poor outcome in Guillain-Barré syndrome. *Journal of Neuroinflammation*, 17(1), 86.
- Anand, B., & Nimisha, K. (2010). Guillain-Barré syndrome. *Pharmacological Reports*, 62, 220–232.
- Angelucci, F., Peppe, A., Carlesimo, G. A., Serafini, F., Zabberoni, S., Barban, F., Shofany, J., Caltagirone, C., & Costa, A. (2015). A pilot study on the effect of cognitive training on BDNF serum levels in individuals with Parkinson's disease. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9, 130.
- Asami, T., Ito, T., Fukumitsu, H., Nomoto, H., Furukawa, Y., & Furukawa, S. (2006). Autocrine activation of cultured macrophages by brain-derived neurotrophic factor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 344(4), 941–947.
- Asbury, A. K., & Cornblath, D. R. (1990). Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Annals of Neurology*, 27, S21–S24.
- Asbury, A. K., & McKhann, G. M. (1997). Changing views of Guillain-Barré syndrome. *Annals of Neurology*, 41, 287–288.
- Asbury, A. K., Arnason, B. G., & Adams, R. D. (1969). The inflammatory lesion in idiopathic polyneuritis. Its role in pathogenesis. *Medicine (Baltimore)*, 48, 173–215.
- Axelsson, M., Sjögren, M., Andersen, O., Blennow, K., Zetterberg, H., Lycke, J. (2018). Neurofilament light protein levels in cerebrospinal fluid predict long-term disability of Guillain-Barré syndrome: A pilot study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 138(2), 143–150.
- Bartl, M., Dakna, M., Galasko, D., Hutten, S. J., Foroud, T., Quan, M., et al. (2021). Biomarkers of neurodegeneration and glial activation validated in Alzheimer's disease assessed in longitudinal cerebrospinal fluid samples of Parkinson's disease. *Plos One*, 16(10), e0257372.
- Bellanti, R., & Rinaldi, S. (2024). Guillain-Barré syndrome: A comprehensive review. *European Journal of Neurology*, 31(8), e16365.
- Berciano, J., Sedano, M. J., Pelayo-Negro, A. L., et al. (2017). Proximal nerve lesions in early Guillain-Barré syndrome: Implications for pathogenesis and disease classification. *Journal of Neurology*, 264, 221–236.

- Bomont, P. (2021). The dazzling rise of neurofilaments: Physiological functions and roles as biomarkers. *Current Opinion in Cell Biology*, 68, 181–191.
- Boru, U. T., Erdogan, H., Alp, R., Tasdemir, M., Yildirim, S., Bilgic, A., Duman, A., & Arslan, A. (2014). Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with high dose intravenous methylprednisolone monthly for five years: 10-year follow-up. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 118, 89–93.
- Breiner, A., Bourque, P. R., & Allen, J. A. (2019). Updated cerebrospinal fluid total protein reference values improve chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy diagnosis. *Muscle & Nerve*, 60, 180–183.
- Broers, M. C., Bunschoten, C., Nieboer, D., Lingsma, H. F., & Jacobs, B. C. (2019). Incidence and prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*, 52, 161–172.
- Bunschoten, C., Jacobs, B. C., van den Bergh, P. Y. K., Cornblath, D. R., & van Doorn, P. A. (2019). Progress in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Lancet Neurology*, 18, 784–794.
- Bunschoten, C., Jacobs, B. C., Van den Bergh, P. Y. K., Cornblath, D. R., & van Doorn, P. A. (2019). Progress in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Lancet Neurology*, 18(8), 784–794.
- Burkett, J. G., & Ailani, J. (2018). An up-to-date review of pseudotumor cerebri syndrome. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 18(6), 33.
- Burnor, E., Yang, L., Zhou, H., et al. (2018). Neurofascin antibodies in autoimmune, genetic, and idiopathic neuropathies. *Neurology*, 90, e31–e38.
- Busl, K. M., Fried, H., Muehlschlegel, S., et al. (2023). Guidelines for neuroprognostication in adults with Guillain–Barré syndrome. *Neurocritical Care*, 38, 564–583.
- Butros, S. R., Goncalves, L. F., Thompson, D., Agarwal, A., & Lee, H. K. (2012). Imaging features of idiopathic intracranial hypertension, including a new finding: Widening of the foramen of ovale. *Acta Radiologica*, 53, 682–688.
- Calvet, G. A., Kara, E. O., Giozza, S. P., Botto-Menezes, C. H. A., Gaillard, P., de Oliveira França, R. F., et al. (2018). Study on the persistence of Zika virus (ZIKV) in body fluids of patients with ZIKV infection in Brazil. *BMC Infectious Diseases*, 18(1), 49.
- Cao-Lormeau, V. M., Blake, A., Mons, S., et al. (2016). Guillain-Barré syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: A case-control study. *The Lancet*, 387, 1531–1539.
- Capodivento, G., De Michelis, C., Carpo, M., Fancellu, R., Schirinzi, E., Severi, D., Visigalli, D., Franciotta, D., Manganelli, F., Siciliano, G., Beronio, A., Capello, E., Lanteri, P., Nobile-Orazio, E., Schenone, A., Benedetti, L., & Nobbio, L. (2021). CSF sphingomyelin: A new biomarker of demyelination in the diagnosis and management of CIDP and GBS. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 92(3), 303–310.
- Capodivento, G., Visigalli, D., Garnero, M., Fancellu, R., Ferrara, M. D., Basit, A., Hamid, Z., Pastore, V. P., Garibaldi, S., Armirotti, A., Mancardi, G., Serrati, C., Capello, E., Schenone, A., & Nobbio, L. (2017). Sphingomyelin as a myelin biomarker in CSF of acquired demyelinating neuropathies. *Scientific Reports*, 7(1), 7831.
- Chae, C. S., Kwon, K. M., Lee, J. S., & Kim, Y. H. (2018). A case report of overlapping Miller Fisher syndrome, Guillain-Barré syndrome, and the Bickerstaff brainstem encephalitis. *Neurologist*, 23(4), 128–130.
- Chakraborty, M., & Jiang, X. C. (2013). Sphingomyelin and its role in cellular signaling. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 991, 1–14.

- Chao, M. V., Rajagopal, R., & Lee, F. S. (2006). Neurotrophin signaling in health and disease. *Clinical Science (London)*, 110(2), 167–173.
- Chi, L. J., Wang, H. B., Zhang, Y., & Wang, W. Z. (2007). Abnormality of circulating CD4(C)CD25(C) regulatory T cells in patients with Guillain-Barré syndrome. *Journal of Neuroimmunology*, 192, 206–214.
- Chi, L. J., Xu, W. H., Zhang, Z. W., Huang, H. T., Zhang, L. M., & Zhou, J. (2010). Distribution of Th17 cells and Th1 cells in peripheral blood and cerebrospinal fluid in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 15, 345–356.
- Chin, R. L., Latov, N., & Sander, H. W. (2004). Sensory CIDP presenting as cryptogenic sensory polyneuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 9(3), 132–137.
- Cleves-Bayon, C. (2017). Idiopathic intracranial hypertension in children and adolescents: An update. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 58, 485–493.
- Colucci-D'Amato, L., Speranza, L., & Volpicelli, F. (2020). Neurotrophic factor BDNF, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(20), 7777.
- Costa, G., Ribeiro, F. F., Sebastião, A. M., Muir, E. M., & Vaz, S. H. (2022). Bridging the gap of axonal regeneration in the central nervous system: A state of the art review on central axonal regeneration. *Frontiers in Neuroscience*, 16, Article 1003145.
- Dalakas, M. C. (2015). Pathogenesis of immune-mediated neuropathies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1852, 658–666.
- Darweesh, S. K., Polinder, S., Mulder, M. J., Baena, C. P., van Leeuwen, N., Franco, O. H., Jacobs, B. C., & van Doorn, P. A. (2014). Health-related quality of life in Guillain-Barré syndrome patients: A systematic review. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 19, 24–35.
- Davidson, A. I., Halstead, S. K., Goodfellow, J. A., Chavada, G., Mallik, A., Overell, J., Lunn, M. P., McConnachie, A., van Doorn, P., & Willison, H. J. (2017). Inhibition of complement in Guillain-Barré syndrome: The ICA-GBS study. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 22(1), 4–12.
- de Boisanger, L. (2016). Outcomes for patients with Guillain-Barré syndrome requiring mechanical ventilation: A literature review. *Irish Journal of Medical Science*, 185(1), 11–15.
- Delanoe, C., Sebire, G., Landrieu, P., Huault, G., & Metral, S. (1998). Acute inflammatory demyelinating polyradiculopathy in children: Clinical and electrodiagnostic studies. *Annals of Neurology*, 44, 350–356.
- Delmont, E., Manso, C., Querol, L., et al. (2017). Autoantibodies to nodal isoforms of neurofascin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain*, 140, 1851–1858.
- Disanto, G., Barro, C., Benkert, P., et al. (2017). Serum neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 81, 857–870.
- Doets, A. Y., Jacobs, B. C., & van Doorn, P. A. (2018). Advances in management of Guillain-Barré syndrome. *Current Opinion in Neurology*, 31(5), 541–550.
- Doets, A. Y., Verboon, C., van den Berg, B., et al. (2018). Regional variation of Guillain-Barré syndrome. *Brain*, 141(10), 2866–2877.
- Doneddu, P. E., Cocito, D., Manganelli, F., et al. (2019). Atypical CIDP: Diagnostic criteria, progression, and treatment response. Data from the Italian CIDP Database. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 90, 125–132.

- Dujmovic, I., Lunn, M. P., Reilly, M. M., & Petzold, A. (2013). Serial cerebrospinal fluid neurofilament heavy chain levels in severe Guillain-Barré syndrome. *Muscle & Nerve*, 48(1), 132–134.
- Dyck, P. J. B., & Tracy, J. A. (2018). History, diagnosis, and management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Mayo Clinic Proceedings*, 93, 777–793.
- Dyck, P. J., Daube, J. R., O'Brien, P. C., Pineda, A., Low, P. A., Windebank, A. J., Swanson, C. (1986). Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *New England Journal of Medicine*, 314, 461–465.
- Dyck, P. J., Lais, A. C., Ohta, M., Bastron, J. A., Okazaki, H., & Groover, R. V. (1975). Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Mayo Clinic Proceedings*, 50, 621–637.
- Dyck, P. J., O'Brien, P. C., Oviatt, K. F., Dinapoli, R. P., Daube, J. R., Bartleson, J. D., Mokri, B., Swift, T., Low, P. A., & Windebank, A. J. (1982). Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. *Annals of Neurology*, 11, 136–141.
- Dyck, P. J., Taylor, B. V., Davies, J. L., et al. (2015). Office immunotherapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and multifocal motor neuropathy. *Muscle & Nerve*, 52(4), 488–497.
- Edelmann, E., Lessmann, V., & Brigadski, T. (2014). Pre- and postsynaptic twists in BDNF secretion and action in synaptic plasticity. *Neuropharmacology*, 76(Pt C), 610–627.
- Eftimov, F., Lucke, I. M., Querol, L. A., et al. (2020). Diagnostic challenges in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Brain*, 143(11), 3214–3224.
- Eftimov, F., Vermeulen, M., van Doorn, P. A., Brusse, E., van Schaik, I. N. (2012). Long-term remission of CIDP after pulsed dexamethasone or short-term prednisolone treatment. *Neurology*, 78, 1079–1084.
- Eggermann, K., Gess, B., Häusler, M., Weis, J., Hahn, A., & Kurth, I. (2018). Hereditary neuropathies: Clinical presentation and genetic panel diagnosis. *Dtsch Arztebl Int*, 115(91), 91–97.
- Eldar, A. H., & Chapman, J. (2014). Guillain-Barré syndrome and other immune-mediated neuropathies: Diagnosis and classification. *Autoimmunity Reviews*, 13, 525–530.
- Esposito, S., & Longo, M. R. (2017). Guillain-Barré syndrome. *Autoimmunity Reviews*, 16(1), 96–101.
- Fang, B., McKeon, A., Hinson, S. R., et al. (2016). Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: A novel meningoencephalomyelitis. *JAMA Neurology*, 73(11), 1297–1307.
- Feasby, T. E., Gilbert, J. J., Brown, W. F., et al. (1986). An acute axonal form of Guillain-Barré polyneuropathy. *Brain*, 109, 1115–1126.
- Fisher, M. I. (1956). An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia, and areflexia). *New England Journal of Medicine*, 255, 57–65.
- Fisse, A. L., Motte, J., Grüter, T., Sgodzai, M., Pitarokoili, K., & Gold, R. (2020). Comprehensive approaches for diagnosis, monitoring, and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology Research and Practice*, 2, 42.
- Florian, I. A., Lupan, I., Sur, L., Samasca, G., & Timiş, T. L. (2021). To be, or not to be... Guillain-Barré Syndrome. *Autoimmunity Reviews*, 20(12), 102983.
- Fokke, C., van den Berg, B., Drenthen, J., et al. (2014). Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain*, 137, 33–43.

- Friedman, D. I., & Jacobson, D. M. (2002). Diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension. *Neurology*, 59(10), 1492–1495.
- Friedman, D. I., Liu, G., & Digre, K. B. (2013). Diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology*, 81, 1159–1165.
- Gabriel, C. M., Hughes, R. A., Moore, S. E., Smith, K. J., & Walsh, F. S. (1998). Induction of experimental autoimmune neuritis with peripheral myelin protein-22. *Brain*, 121, 1895–1902.
- Gadre, G., Satishchandra, P., Mahadevan, A., et al. (2010). Rabies viral encephalitis: Clinical determinants in diagnosis with special reference to paralytic form. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 81, 812–820.
- Gaetani, L., Blennow, K., Calabresi, P., et al. (2019). Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 90(8), 870–881.
- Gaudio, Á., Jiang, X., Casas, J., Schuchman, E. H., & Ledesma, M. D. (2023). Sphingomyelin 16:0 is a therapeutic target for neuronal death in acid sphingomyelinase deficiency. *Cell Death & Disease*, 14(4), 248.
- Geleijns, K., Roos, A., Houwing-Duistermaat, J. J., et al. (2006). Mannose-binding lectin contributes to the severity of Guillain-Barré syndrome. *Journal of Immunology*, 177(6), 4211–4217.
- Ghafouri-Fard, S., Mazdeh, M., Nicknafs, F., Nazer, N., Sayad, A., & Taheri, M. (2021). Expression analysis of BDNF, BACE1 and their antisense transcripts in inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 47, 102613.
- Goedee, H. S., Jongbloed, B. A., van Asseldonk, J. T. H., et al. (2017). A comparative study of brachial plexus sonography and magnetic resonance imaging in chronic inflammatory demyelinating neuropathy and multifocal motor neuropathy. *European Journal of Neurology*, 24, 1307–1313.
- Goedee, H. S., Van Der Pol, W. L., Van Asseldonk, J. T. H., et al. (2017). Diagnostic value of sonography in treatment-naïve chronic inflammatory neuropathies. *Neurology*, 88, 143–151.
- Goodfellow, J. A., & Willison, H. J. (2016). Antiganglioside, antiganglioside-complex, and antiglycolipid-complex antibodies in immune-mediated neuropathies. *Current Opinion in Neurology*, 29(5), 572–580.
- Goud, R., Lufkin, B., Duffy, J., et al. (2021). Risk of Guillain-Barré syndrome following recombinant zoster vaccine in Medicare beneficiaries. *JAMA Internal Medicine*, 181(12), 1623–1630.
- Green, C., Baker, T., & Subramaniam, A. (2018). Predictors of respiratory failure in patients with Guillain-Barré syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medical Journal of Australia*, 208(4), 181–188.
- Griffin, J. W., Li, C. Y., Macko, C., Ho, T. W., Hsieh, S. T., Xue, P., et al. (1996). Early nodal changes in the acute motor axonal neuropathy pattern of the Guillain-Barré syndrome. *Journal of Neurocytology*, 25, 33–51.
- Griffin, J. W., Stocks, E. A., Fahnestock, K., Van Praagh, A., & Trapp, B. D. (1990). Schwann cell proliferation following lysolecithin-induced demyelination. *Journal of Neurocytology*, 19, 367–384.
- Griffin, J., & Sheikh, K. (2005). The Guillain-Barré syndromes. In *Peripheral Neuropathy* (4th ed., pp. 2197–2219). Elsevier Saunders.
- Habib, A. A., & Waheed, W. (2023). Guillain-Barré syndrome. *Continuum (Minneapolis, Minnesota)*, 29(5), 1327–1356.

- Hadden, R. D., Cornblath, D. R., Hughes, R. A., et al. (1998). Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome: Clinical associations and outcome. *Annals of Neurology*, 44(5), 780–788.
- Hahn, A. F., Bolton, C. F., Pillay, N., Chalk, C., Benstead, T., Bril, V., Shumak, K., Vandervoort, M. K., Feasby, T. E. (1996). Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain*, 119(Pt 4), 1055–1066.
- Halbgebauer, S., Steinacker, P., Verde, F., Weishaupt, J., Oeckl, P., von Arnim, C., Dorst, J., Feneberg, E., Mayer, B., Rosenbohm, A., Silani, V., Ludolph, A. C., & Otto, M. (2022). Comparison of CSF and serum neurofilament light and heavy chain as differential diagnostic biomarkers for ALS. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 93(1), 68–74.
- Hannun, Y. A., & Obeid, L. M. (2018). Sphingolipids and their metabolism in physiology and disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 19, 175–191.
- Hao, Y., Wang, W., Jacobs, B. C., et al. (2019). Antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: A single-center, prospective study. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 6, 2510–2517.
- Hara, M., et al. (2010). Effect of motor imagery and voluntary muscle contraction on the F wave. *Muscle & Nerve*, 42, 208–212.
- Hawken, S., Kwong, J. C., Deeks, S. L., et al. (2015). Simulation study of the effect of influenza and influenza vaccination on risk of acquiring Guillain-Barré syndrome. *Emerging Infectious Diseases*, 21, 224–231.
- Heckler, I., & Venkataraman, I. (2022). Phosphorylated neurofilament heavy chain: A potential diagnostic biomarker in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurophysiology*, 127(3), 737–745.
- Herrmann, M., Vos, P., Wunderlich, M. T., de Bruijn, C. H., & Lamers, K. J. (2000). Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke: A comparative analysis of serum concentrations of protein S-100B and glial fibrillary acidic protein. *Stroke*, 31, 2670–2677.
- Ho, T. W., Li, C. Y., Cornblath, D. R., Gao, C. Y., Asbury, A. K., Griffin, J. W., et al. (1997). Patterns of recovery in the Guillain-Barré syndromes. *Neurology*, 48, 695–700.
- Ho, T. W., Willison, H. J., Nachamkin, I., et al. (1999). Anti-GD1a antibody is associated with axonal but not demyelinating forms of Guillain-Barré syndrome. *Annals of Neurology*, 45(2), 168–173.
- Hu, J., Zhao, C., & Lin, J. (2022). Potential therapeutic strategies in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Autoimmunity Reviews*, 21(4), 103032.
- Hughes, R. A. C., Donofrio, P., Bril, V., Dalakas, M. C., Deng, C., Hanna, K., Hartung, H. P., Latov, N., Merkies, I. S. J., & van Doorn, P. A. (2008). Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurology*, 7, 136–144.
- Hughes, R. A., Swan, A. V., & van Doorn, P. A. (2014). Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9, CD002063.
- Hughes, R. A., Swan, A. V., Raphaël, J. C., Annane, D., van Koningsveld, R., & van Doorn, P. A. (2007). Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: A systematic review. *Brain*, 130(9), 2245–2257.
- Hughes, R. A., Wijdicks, E. F., Benson, E., Cornblath, D. R., Hahn, A. F., Meythaler, J. M., Sladky, J. T., Barohn, R. J., Stevens, J. C., & Group, M. C. (2005). Supportive care for patients with Guillain-Barré syndrome. *Archives of Neurology*, 62(8), 1194–1198.

Ishikawa, T., Asakura, K., Mizutani, Y., et al. (2017). MR neurography for the evaluation of CIDP. *Muscle & Nerve*, 55, 483–489.

Italian Guillain-Barré Study Group. (1996). The prognosis and main prognostic indicators of Guillain-Barré syndrome. *Brain*, 119, 2053–2061.

Jasti, A. K., Selmi, C., Sarmiento-Monroy, J. C., Vega, D. A., Anaya, J. M., & Gershwin, M. E. (2016). Guillain-Barré syndrome: Causes, immunopathogenic mechanisms, and treatment. *Expert Review of Clinical Immunology*, 12(1), 117–128.

Joint Task Force of the EFNS and the PNS. (2005). European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 10, 220–228 and *European Journal of Neurology*, 13, 326–332.

Joint Task Force of the EFNS and the PNS. (2010). European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 15, 1–9.

Jones, H. R. (1996). Childhood Guillain-Barré syndrome: Clinical presentation, diagnosis, and therapy. *Journal of Child Neurology*, 11, 4–12.

Jongbloed, B. A., Bos, J. W., Rutgers, D., van der Pol, W. L., & van den Berg, L. H. (2017). Brachial plexus magnetic resonance imaging differentiates between inflammatory neuropathies and does not predict disease course. *Brain and Behavior*, 7, e00632.

Joshi, A. R., Holtmann, L., Bobylev, I., Schneider, C., Ritter, C., Weis, J., & Lehmann, H. C. (2016). Loss of Schwann cell plasticity in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *Journal of Neuroinflammation*, 13(1), 255.

Kadry, H., Noorani, B., & Cucullo, L. (2020). A blood-brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity. *Fluids and Barriers of the CNS*, 17(1), 69.

Kaida, K. (2019). Guillain-Barré syndrome. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1190, 323–331.

Khalil, H., Alomari, M. A., Khabour, O. F., Al-Hieshan, A., & Bajwa, J. A. (2016). Relationship of circulatory BDNF with cognitive deficits in people with Parkinson's disease. *Journal of Neurological Sciences*, 362, 217–220.

Kieseier, B. C., Mathey, E. K., Sommer, C., & Hartung, H. P. (2018). Immune-mediated neuropathies. *Nature Reviews Disease Primers*, 4, 31.

Kim, A. Y., Lee, H., Lee, Y. M., & Kang, H. Y. (2021). Epidemiological features and economic burden of Guillain-Barré syndrome in South Korea: A nationwide population-based study. *Journal of Clinical Neurology*, 17(2), 257–264.

Kim, H., Lee, E. J., Lim, Y. M., & Kim, K. K. (2022). Glial fibrillary acidic protein in blood as a disease biomarker of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Frontiers in Neurology*, 13, 865730.

Kim, J. K., Bae, J. S., Kim, D. S., Kusunoki, S., Kim, J. E., Kim, J. S., et al. (2014). Prevalence of anti-ganglioside antibodies and their clinical correlates with Guillain-Barré syndrome in Korea: A nationwide multicenter study. *Journal of Clinical Neurology*, 10, 94–100.

Kmezic, I., Samuelsson, K., Finn, A., Upate, Z., Blennow, K., Zetterberg, H., Press, R. (2022). Neurofilament light chain and total tau in the differential diagnosis and prognostic evaluation of acute and chronic inflammatory polyneuropathies. *European Journal of Neurology*, 29(9), 2810–2822.

Kolter, T. (2012). Ganglioside biochemistry. *ISRN Biochemistry*, 2012, 506160.

- Konuşkan, B., Okuyaz, Ç., Taşdelen, B., Kurul, S. H., Anlar, B., & Turkish Childhood Guillain-Barré Syndrome Study Group. (2018). Electrophysiological subtypes and prognostic factors of childhood Guillain-Barré Syndrome. *Nöroloji ve Psikiyatri Arşivi*, 55, 199–204.
- Korinthenberg, R., Schessl, J., Kirschner, J., & Mönting, J. S. (2005). Intravenously administered immunoglobulin in the treatment of childhood Guillain-Barré syndrome: A randomized trial. *Pediatrics*, 116, 8–14.
- Ksiazek-Winiarek, D. J., Szpakowski, P., & Glabinski, A. (2015). Neural plasticity in multiple sclerosis: The functional and molecular background. *Neural Plasticity*, 2015, 307175.
- Kuhle, J., Kropshofer, H., Haering, D. A., Kundu, U., Meinert, R., Barro, C., Dahlke, F., Tomic, D., Leppert, D., Kappos, L. (2019). Blood neurofilament light chain as a biomarker of MS disease activity and treatment response. *Neurology*, 92(10), e1007–e1015.
- Kusumi, M., Nakashima, K., Nakayama, H., et al. (1995). Epidemiology of inflammatory neurological and inflammatory neuromuscular diseases in Tottori Prefecture, Japan. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 49, 169–174.
- Kuwabara, S. (2007). The blood-nerve barrier and sensory nerve conduction. *Clinical Neurophysiology*, 118, 1901–1902.
- Kuwabara, S., & Misawa, S. (2019). Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1190, 333–343.
- Kuwabara, S., & Yuki, N. (2013). Axonal Guillain-Barré syndrome: Concepts and controversies. *The Lancet Neurology*, 12, 1180–1188.
- Kuwabara, S., Iose, S., Mori, M., et al. (2015). Different electrophysiological profiles and treatment response in 'typical' and 'atypical' chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 86, 1054–1059.
- Kuwabara, S., Misawa, S., Mori, M., Tamura, N., Kubota, M., & Hattori, T. (2006). Long term prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A five year follow up of 38 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 77(1), 66–70.
- Kuwabara, S., Ogawara, K., Misawa, S., Mori, M., & Hattori, T. (2002). Distribution patterns of demyelination correlate with clinical profiles in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 72(1), 37–42.
- Kuwabara, S., Yuki, N., Koga, M., et al. (1998). IgG anti-GM1 antibody is associated with reversible conduction failure and axonal degeneration in Guillain-Barré syndrome. *Annals of Neurology*, 44, 202–208.
- Langmuir, A. D., Bregman, D. J., Kurland, L. T., Nathanson, N., & Victor, M. (1984). An epidemiologic and clinical evaluation of Guillain-Barré syndrome reported in association with the administration of swine influenza vaccines. *American Journal of Epidemiology*, 119(6), 841–879.
- Laughlin, R. S., Dyck, P. J., Melton, L. J., Leibson, C., Ransom, J., & Dyck, P. J. B. (2009). Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus. *Neurology*, 73, 39–45.
- Ledesma, M. D., Brugger, B., Bunning, C., Wieland, F. T., & Dotti, C. G. (1999). Maturation of the axonal plasma membrane requires upregulation of sphingomyelin synthesis and formation of protein-lipid complexes. *EMBO Journal*, 18, 1761–1771.
- Lee, Y., Lee, B. H., Yip, W., Chou, P., & Yip, B. S. (2020). Neurofilament proteins as prognostic biomarkers in neurological disorders. *Current Pharmaceutical Design*, 25(43), 4560–4569.

- Lefter, S., Hardiman, O., & Ryan, A. M. (2017). A population-based epidemiologic study of adult neuromuscular disease in the Republic of Ireland. *Neurology*, 88, 304–313.
- Lehmann, H. C., & Hartung, H. P. (2011). Plasma exchange and intravenous immunoglobulins: Mechanism of action in immune-mediated neuropathies. *Journal of Neuroimmunology*, 231, 61–69.
- Lehmann, H. C., Lopez, P. H., Zhang, G., et al. (2007). Passive immunization with anti-ganglioside antibodies directly inhibits axon regeneration in an animal model. *Journal of Neuroscience*, 27(1), 27–34.
- Leitch, M. M., Sherman, W. H., & Brannagan, T. H. III. (2013). Distal acquired demyelinating symmetric polyneuropathy progressing to classic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and response to fludarabine and cyclophosphamide. *Muscle & Nerve*, 47(2), 292–296.
- Leonhard, S. E., Mandarakas, M. R., Gondim, F. A. A., et al. (2019). Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nature Reviews Neurology*, 15(11), 671–683.
- Leverenz, J. B., Watson, G. S., Shofer, J., Zabetian, C. P., Zhang, J., & Montine, T. J. (2011). Cerebrospinal fluid biomarkers and cognitive performance in non-demented patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 17(1), 61–64.
- Lewis, R. A., Sumner, A. J., Brown, M. J., & Asbury, A. K. (1982). Multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block. *Neurology*, 32(9), 958–964.
- Libien, J., Kupersmith, M., Blaner, W., McDermott, M., Gao, S., Liu, Y., et al. (2017). Role of vitamin A metabolism in IIH: Results from the idiopathic intracranial hypertension treatment trial. *Journal of Neurological Sciences*, 372, 78–84.
- Lingwood, D., & Simons, K. (2010). Lipid rafts as a membrane-organizing principle. *Science*, 327, 46–50.
- Liou, L. S., Chung, C. H., & Wu, Y. T. (2016). Epidemiology and prognostic factors of inpatient mortality of Guillain-Barré syndrome: A nationwide population study over 14 years in an Asian country. *Journal of the Neurological Sciences*, 369, 159–164.
- Liu, S., Dong, C., & Ubogu, E. E. (2018). Immunotherapy of Guillain-Barré syndrome. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 14(11), 2568–2579.
- Liu, T., Zuo, H., Ma, D., Song, D., Zhao, Y., & Cheng, O. (2023). Cerebrospinal fluid GFAP is a predictive biomarker for conversion to dementia and Alzheimer's disease-associated biomarkers alterations among de novo Parkinson's disease patients: A prospective cohort study. *Journal of Neuroinflammation*, 20(1), 167.
- Lopez, P. H., Zhang, G., Bianchet, M. A., Schnaar, R. L., & Sheikh, K. A. (2008). Structural requirements of anti-GD1a antibodies determine their target specificity. *Brain*, 131(8), 1926–1939.
- Lozeron, P., Mariani, L. L., Dodet, P., et al. (2018). Transthyretin amyloid polyneuropathies mimicking a demyelinating polyneuropathy. *Neurology*, 91, e143–e152.
- Lu, B., Nagappan, G., & Lu, Y. (2014). BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction. In *Handbook of Experimental Pharmacology* (Vol. 220, pp. 223–250). Springer.
- Lucke, I. M., Peric, S., van Lieverloo, G. G. A., Wieske, L., Verhamme, C., van Schaik, I. N., et al. (2018). Elevated leukocyte count in cerebrospinal fluid of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 23, 49–54.

- Mahdi-Rogers, M., & Hughes, R. A. C. (2014). Epidemiology of chronic inflammatory neuropathies in southeast England. *European Journal of Neurology*, 21, 28–33.
- Maiworm, M. (2024). The relevance of BDNF for neuroprotection and neuroplasticity in multiple sclerosis. *Frontiers in Neurology*, 15, 1385042.
- Mariotto, S., Farinazzo, A., Magliozzi, R., Alberti, D., Monaco, S., & Ferrari, S. (2018). Serum and cerebrospinal neurofilament light chain levels in patients with acquired peripheral neuropathies. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 23(3), 174–177.
- Martín de Pablos, A., García-Moreno, J. M., & Fernández, E. (2015). Does the cerebrospinal fluid reflect altered redox state but not neurotrophic support loss in Parkinson's disease? *Antioxidants & Redox Signaling*, 23(11), 893–898.
- Martín-Aguilar, L., Camps-Renom, P., Lleixà, C., et al. (2021). Serum neurofilament light chain predicts long-term prognosis in Guillain-Barré syndrome patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 92(1), 70–77.
- Mathey, E. K., Pollard, J. D., & Armati, P. J. (1999). TNF α , IFN γ and IL-2 mRNA expression in CIDP sural nerve biopsies. *Journal of Neurological Sciences*, 163, 47–52.
- Mathey, E. K., Pollard, J. D., & Armati, P. J. (2015). Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: From pathology to phenotype. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 86, 973–985.
- Matthews, Y. Y. (2008). Drugs used in childhood idiopathic or benign intracranial hypertension. *Archives of Disease in Childhood: Education and Practice Edition*, 93(1), 19–25.
- McCombe, P. A., & Csurhes, P. A. (2010). T cells from patients with Guillain-Barré syndrome produce interferon-gamma in response to stimulation with the ganglioside GM1. *Journal of Clinical Neuroscience*, 17, 537–538.
- McCombe, P. A., Pollard, J. D., & McLeod, J. G. (1987). Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: A clinical and electrophysiological study of 92 cases. *Brain*, 110(6), 1617–1630.
- McEwen, B. S. (2012). Brain on stress: How the social environment gets under the skin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(Suppl), 17180–17185.
- McGeeney, B. E., & Friedman, D. I. (2014). Pseudotumor cerebri pathophysiology. *Headache*, 54(3), 445–458.
- McGonigal, R., Cunningham, M. E., Smyth, D., et al. (2023). The endogenous calpain inhibitor calpastatin attenuates axon degeneration in murine Guillain-Barré syndrome. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 28, 4–16.
- McGonigal, R., Rowan, E. G., Greenshields, K. N., et al. (2010). Anti-GD1a antibodies activate complement and calpain to injure distal motor nodes of Ranvier in mice. *Brain*, 133(7), 1944–1960.
- McGrogan, A., Madle, G. C., Seaman, H. E., & de Vries, C. S. (2009). The epidemiology of Guillain-Barré syndrome worldwide: A systematic literature review. *Neuroepidemiology*, 32(2), 150–163.
- Merzkani, M., Israel, E., & Sachdeva, M. (2017). Primary cytomegalovirus infection causing Guillain-Barré syndrome in a living renal allograft recipient. *Case Reports in Transplantation*, 2017, 7264793.
- Meyer Sauter, P. M., Huizinga, R., Tio-Gillen, A. P., et al. (2016). Mycoplasma pneumoniae triggering the Guillain-Barré syndrome: A case-control study. *Annals of Neurology*, 80(4), 566–580.

- Mirian, A., Aljohani, Z., Grushka, D., & Florendo-Cumbermack, A. (2023). Diagnosis and management of patients with polyneuropathy. *CMAJ*, 195(6), E227–E233.
- Modarresi, F., Faghihi, M., Lopez-Toledano, M., et al. (2012). Inhibition of natural antisense transcripts in vivo results in gene-specific transcriptional upregulation. *Nature Biotechnology*, 30(5), 453–459.
- Mollan, S., Ali, F., Hassan-Smith, G., Botfield, H., Friedman, D., & Sinclair, A. (2016). Evolving evidence in adult idiopathic intracranial hypertension: Pathophysiology and management. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 87, 982–992.
- Mukherjee, N., & Bhatti, M. T. (2014). Update on the surgical management of idiopathic intracranial hypertension. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 14(3), 438.
- Muñiz, A. E. (2017). Multiple cranial nerve neuropathies, ataxia, and areflexia: Miller Fisher syndrome in a child and review. *American Journal of Emergency Medicine*, 35(4), 661.e1–661.e4.
- Nadal, A., Fuentes, E., Pastor, J., & McNaughton, P. A. (1995). Plasma albumin is a potent trigger of calcium signals and DNA synthesis in astrocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 92(5), 1426–1430.
- Nagelkerke, S. Q., & Kuijpers, T. W. (2014). Immunomodulation by IVIg and the role of Fc-gamma receptors: Classic mechanisms of action after all? *Frontiers in Immunology*, 5, 674.
- Nejad, J. H., Heiat, M., Hosseini, M. J., Allahyari, F., Lashkari, A., Torabi, R., et al. (2021). Guillain-Barré syndrome associated with COVID-19: A case report study. *Journal of Neuro-Oncology*, 27, 1–4.
- Norgren, N., Sundström, P., Svenningsson, A., Rosengren, L., Stigbrand, T., & Gunnarsson, M. (2004). Neurofilament and glial fibrillary acidic protein in multiple sclerosis. *Neurology*, 63(9), 1586–1590.
- Notturmo, F., Capasso, M., DeLauretis, A., Carpo, M., & Uncini, A. (2009). Glial fibrillary acidic protein as a marker of axonal damage in chronic neuropathies. *Muscle & Nerve*, 40(1), 50–54.
- Notturmo, F., Caporale, C. M., De Lauretis, A., & Uncini, A. (2008). Glial fibrillary acidic protein: A marker of axonal Guillain-Barré syndrome and outcome. *Muscle & Nerve*, 38(1), 899–903.
- Oczko-Walker, M., Manousakis, G., Wang, S., et al. (2010). Plasma exchange after initial intravenous immunoglobulin treatment in Guillain-Barré syndrome: Critical reassessment of effectiveness and cost-efficiency. *Journal of Clinical Neuromuscular Diseases*, 12(2), 55–61.
- Odaka, M., Yuki, N., & Hirata, K. (2003). Patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy initially diagnosed as Guillain-Barré syndrome. *Journal of Neurology*, 250, 913–916.
- Ogata, H., Zhang, X., Yamasaki, R., Fujii, T., Machida, A., Morimoto, N., et al. (2019). Intrathecal cytokine profile in neuropathy with anti-neurofascin 155 antibody. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 6, 2304–2316.
- Ooi, S. T., Ahmad, A., & Yaakub, A. (2022). Recurrent Miller Fisher syndrome. *Cureus*, 14(6), e26192.
- Ou, Z. A., Byrne, L. M., Rodrigues, F. B., Tortelli, R., Johnson, E. B., Foiani, M. S., Arridge, M., De Vita, E., Scahill, R. I., Heslegrave, A., Zetterberg, H., & Wild, E. J. (2021). Brain-derived neurotrophic factor in cerebrospinal fluid and plasma is not a biomarker for Huntington's disease. *Scientific Reports*, 11(1), 3481.

- Panja, D., & Bramham, C. R. (2014). BDNF mechanisms in late LTP formation: A synthesis and breakdown. *Neuropharmacology*, 76, 664–676.
- Patel, K., Bhanushali, M., & Muley, S. A. (2010). Management strategies in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology India*, 58(3), 351–360.
- Pereira, J. B., Janelidze, S., Smith, R., Mattsson-Carlsson, N., Palmqvist, S., Teunissen, C. E., et al. (2021). Plasma GFAP is an early marker of amyloid-beta but not tau pathology in Alzheimer's disease. *Brain*, 144(11), 3505–3516.
- Perez-Canamas, A., Benvegnu, S., Rueda, C. B., Rabano, A., Satrustegui, J., & Ledesma, M. D. (2017). Sphingomyelin-induced inhibition of the plasma membrane calcium ATPase causes neurodegeneration in type A Niemann-Pick disease. *Molecular Psychiatry*, 22, 711–723.
- Petzold, A., Brettschneider, J., Jin, K., et al. (2009). CSF protein biomarkers for proximal axonal damage improve prognostic accuracy in the acute phase of Guillain-Barré syndrome. *Muscle & Nerve*, 40(1), 42–49.
- Petzold, A., Hinds, N., Murray, N. F., et al. (2006). CSF neurofilament levels: A potential prognostic marker in Guillain-Barré syndrome. *Neurology*, 67(6), 1071–1073.
- Petzold, A., Keir, G., Green, A. J. E., Giovannoni, G., & Thompson, E. J. (2004). An ELISA for glial fibrillary acidic protein. *Journal of Immunological Methods*, 287, 169–177.
- Poesen, K., De Schaepdryver, M., Stubendorff, B., et al. (2017). Neurofilament markers for ALS correlate with extent of upper and lower motor neuron disease. *Neurology*, 88, 2302–2309.
- Prineas, J. W. (1981). Pathology of the Guillain-Barré syndrome. *Annals of Neurology*, 9(Suppl), 6–19.
- Pruunsild, P., Kazantseva, A., Aid, T., et al. (2007). Dissecting the human BDNF locus: Bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters. *Genomics*, 90, 397–406.
- Quast, I., Cueni, F., Nimmerjahn, F., Tackenberg, B., & Lunemann, J. D. (2015). Deregulated Fcγ receptor expression in patients with CIDP. *Neurology Neuroimmunology Neuroinflammation*, 2, e148.
- Quattrini, A., Previtali, S., Feltri, M. L., Canal, N., Nemni, R., & Wrabetz, L. (1996). Beta 4 integrin and other Schwann cell markers in axonal neuropathy. *Glia*, 17, 294–306.
- Rabie, M., & Nevo, Y. (2009). Childhood acute and chronic immune-mediated polyradiculoneuropathies. *European Journal of Paediatric Neurology*, 13, 209–218.
- Rabinstein, A. A., & Wijdicks, E. F. (2003). Warning signs of imminent respiratory failure in neurological patients. *Seminars in Neurology*, 23(1), 97–104.
- Rajabally, Y. A., & Narasimhan, M. (2011). Electrophysiological entrapment syndromes in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle & Nerve*, 44, 444–447.
- Rajabally, Y. A., & Uncini, A. (2012). Outcome and its predictors in Guillain-Barré syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 83(7), 711–718.
- Rajabally, Y. A., Stettner, M., Kieseier, B. C., Hartung, H. P., & Malik, R. A. (2017). CIDP and other inflammatory neuropathies in diabetes – diagnosis and management. *Nature Reviews Neurology*, 13(10), 599–611.
- Ramamoorthy, S., & Cidlowski, J. A. (2016). Corticosteroids: Mechanisms of action in health and disease. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 42, 15–31.
- Ramani, S., Berard, J. A., & Walker, L. A. S. (2021). The relationship between neurofilament light chain and cognition in neurological disorders: A scoping review. *Journal of Neurological Sciences*, 420, 117229.

- Ramos, A. P., Leonhard, S. E., Halstead, S. K., Cuba, M. A., Castaneda, C. C., Dioses, J. A., et al. (2021). Guillain-Barré syndrome outbreak in Peru 2019 associated with *Campylobacter jejuni* infection. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 8(2), e952.
- Rath, J., Zulehner, G., Schober, B., Grisold, A., Krenn, M., Cetin, H., Zimprich, F. (2021). Cerebrospinal fluid analysis in Guillain-Barré syndrome: Value of albumin quotients. *Journal of Neurology*, 268(9), 3294–3300.
- Rees, J. H., Soudain, S. E., Gregson, N. A., & Hughes, R. A. (1995). *Campylobacter jejuni* infection and Guillain-Barré syndrome. *New England Journal of Medicine*, 333(19), 1374–1379.
- Ricci, V., Pomponi, M., Martinotti, G., Bentivoglio, A., Loria, G., Bernardini, S., Caltagirone, C., Bria, P., & Angelucci, F. (2010). Antidepressant treatment restores brain-derived neurotrophic factor serum levels and ameliorates motor function in Parkinson disease patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 30(6), 751–753.
- Riggeal, B., Bruce, B., Saindane, A., Ridha, M., Kelly, L., Newman, N., et al. (2012). Clinical course of idiopathic intracranial hypertension with transverse sinus stenosis. *Neurology*, 80, 289–295.
- Rinaldi, S. (2013). Update on Guillain-Barré syndrome. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 18, 99–112.
- Rinaldi, S., Brennan, K. M., Kalna, G., et al. (2013). Antibodies to heteromeric glycolipid complexes in Guillain-Barré syndrome. *PLoS One*, 8(12), e82337.
- Rocha Cabrero, F., & Morrison, E. H. (2019). Miller Fisher syndrome. In *StatPearls* (Treasure Island, FL: StatPearls Publishing).
- Roodbol, J., de Wit, M. C., van den Berg, B., et al. (2017). Diagnosis of Guillain-Barré syndrome in children and validation of the Brighton criteria. *Journal of Neurology*, 264, 856–861.
- Roodbol, J., de Wit, M. C., Walgaard, C., de Hoog, M., Catsman-Berrevoets, C. E., & Jacobs, B. C. (2011). Recognizing Guillain-Barré syndrome in preschool children. *Neurology*, 76, 807–810.
- Rudant, J., Dupont, A., Mikaeloff, Y., Bolgert, F., Coste, J., & Weill, A. (2018). Surgery and risk of Guillain-Barré syndrome: A French nationwide epidemiologic study. *Neurology*, 91(13), e1220–e1227.
- Ruiz-Nieto, N., Belenguer-Benavides, A., Zahonero-Ferriz, A., Benetó-Andrés, H., & Monclús-Blecua, A. (2024). Early prognostic factors in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy: Role of neurofilaments. *Neurology Perspectives*, 4(4), 100173.
- Ryan, M. M. (2005). Guillain-Barré syndrome in childhood. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 41, 237–241.
- Salehi, Z., & Mashayekhi, F. (2009). Brain-derived neurotrophic factor concentrations in the cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease. *Journal of Clinical Neuroscience*, 16(1), 90–93.
- Salmon, D. A., Proschan, M., Forshee, R., et al. (2013). Association between Guillain-Barré syndrome and influenza A (H1N1) 2009 monovalent inactivated vaccines in the USA: A meta-analysis. *Lancet*, 381(9876), 1461–1468.
- Samukawa, M., Hamada, Y., Kuwahara, M., et al. (2014). Clinical features in Guillain-Barré syndrome with anti-Gal-C antibody. *Journal of Neurological Sciences*, 337(1–2), 55–60.

- Sanvito, L., Makowska, A., Gregson, N., Nemni, R., & Hughes, R. A. (2009). Circulating subsets and CD4(+)CD25(+) regulatory T cell function in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Autoimmunity*, 42, 667–677.
- Saperstein, D. S., et al. (1999). Multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy: The Lewis-Sumner syndrome. *Muscle & Nerve*, 22, 560–566.
- Sawai, S., Satoh, M., Mori, M., et al. (2014). Moesin is a possible target molecule for cytomegalovirus-related Guillain-Barré syndrome. *Neurology*, 83(1), 113–117.
- Sejvar, J. J., Baughman, A. L., Wise, M., & Morgan, O. W. (2011). Population incidence of Guillain-Barré syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*, 36(2), 123–133.
- Sejvar, J. J., Kohl, K. S., Gidudu, J., et al. (2011). Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: Case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*, 29, 599–612.
- Shahrizaila, N., Kokubun, N., Sawai, S., et al. (2014). Antibodies to single glycolipids and glycolipid complexes in Guillain-Barré syndrome subtypes. *Neurology*, 83(1), 118–124.
- Shahrizaila, N., Lehmann, H. C., & Kuwabara, S. (2021). Guillain-Barré syndrome. *The Lancet*, 397(10280), 1214–1228.
- Shajarian, M., Alsahebhosoul, F., & Etemadifar, M. (2021). The effect of IFN- β treatment on plasma levels of BDNF and IL-6 in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Neuroimmunomodulation*, 28(3), 150–157.
- Shang, P., Feng, J., Wu, W., & Zhang, H. L. (2021). Intensive care and treatment of severe Guillain-Barré syndrome. *Frontiers in Pharmacology*, 12, Article 608130.
- Shastri, A., Al Aiyani, A., Kishore, U., & Farrugia, M. E. (2023). Immune-mediated neuropathies: Pathophysiology and management. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(8), 7288.
- Sheikh, K. A. (2020). Guillain-Barré syndrome. *Continuum (Minneapolis, Minnesota)*, 26(5), 1184–1204.
- Shen, X. N., Huang, S. Y., Cui, M., Zhao, Q. H., Guo, Y., Huang, Y. Y., et al. (2023). Plasma glial fibrillary acidic protein in the Alzheimer disease continuum: Relationship to other biomarkers, differential diagnosis, and prediction of clinical progression. *Clinical Chemistry*, 69(4), 411–421.
- Shibuya, K., et al. (2015). Reconstruction magnetic resonance neurography in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Annals of Neurology*, 77, 333–337.
- Shije, J., & Brannagan, T. H. III. (2019). Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Seminars in Neurology*, 39(5), 596–607.
- Sinnreich, M., Klein, C. J., Daube, J. R., Engelstad, J., Spinner, R. J., & Dyck, P. J. B. (2004). Chronic immune sensory polyradiculopathy: A possibly treatable sensory ataxia. *Neurology*, 63(9), 1662–1669.
- Siuda, J., Patalong-Ogiewa, M., Żmuda, W., Targosz-Gajniak, M., Niewiadomska, E., Matuszek, I., Jędrzejowska-Szypułka, H., Lewin-Kowalik, J., & Rudzińska-Bar, M. (2017). Cognitive impairment and BDNF serum levels. *Neurology and Neurochirurgia Polska*, 51(1), 24–32.
- Sousa-Valente, J., & Brain, S. D. (2018). A historical perspective on the role of sensory nerves in neurogenic inflammation. *Seminars in Immunopathology*, 40(3), 229–236.
- Steinacker, P., Anderl-Straub, S., Diehl-Schmid, J., Semler, E., Uttner, I., von Arnim, C., Barthel, H., Danek, A., Fassbender, K., Fliessbach, K., Foerstl, H., Grimmer, T., Huppertz, H.

- J., Jahn, H., Kassubek, J., Kornhuber, J., Landwehrmeyer, B., Lauer, M., Maler, J. M., Mayer, B., & FTLDC Study Group. (2018). Serum neurofilament light chain in behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology*, 91(15), e1390–e1401.
- Súkeníková, L., Mallone, A., Schreiner, B., Ripellino, P., Nilsson, J., Stoffel, M., Ulbrich, S. E., Sallusto, F., & Latorre, D. (2024). Autoreactive T cells target peripheral nerves in Guillain-Barré syndrome. *Nature*, 626, 160–168.
- Szuhany, K. L., Bugatti, M., & Otto, M. W. (2015). A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *Journal of Psychiatric Research*, 60, 56–64.
- Tabassi, A., Salmasi, A., & Jalali, M. (2005). Serum and CSF vitamin A concentrations in idiopathic intracranial hypertension. *Neurology*, 64, 1893–1896.
- Tallima, H., Azzazy, H. M. E., & El Ridi, R. (2021). Cell surface sphingomyelin: Key role in cancer initiation, progression, and immune evasion. *Lipids in Health and Disease*, 20(1), 150.
- Tang, Y., Han, L., Li, S., Hu, T., Xu, Z., Fan, Y., et al. (2023). Plasma GFAP in Parkinson's disease with cognitive impairment and its potential to predict conversion to dementia. *npj Parkinson's Disease*, 9(1), 23.
- Telleman, J. A., Grimm, A., Goedee, S., et al. (2018). Nerve ultrasound in polyneuropathies. *Muscle & Nerve*, 57, 716–728.
- The Guillain-Barré Syndrome Study Group. (1985). Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology*, 35(8), 1096–1104.
- Toews, A. D., Griffiths, I. R., Kyriakides, E., Goodrum, J. F., Eckermann, C. E., Morell, P., et al. (1992). Primary demyelination induced by exposure to tellurium alters Schwann cell gene expression: A model for intracellular targeting of NGF receptor. *Journal of Neuroscience*, 12(9), 3676–3687.
- Tracy, J. A., Dyck, P. J., Klein, C. J., Engelstad, J. K., Meyer, J. E., & Dyck, P. J. B. (2019). Onion-bulb patterns predict acquired or inherited demyelinating polyneuropathy. *Muscle & Nerve*, 59, 665–670.
- Ubogu, E. E. (2015). Inflammatory neuropathies: Pathology, molecular markers and targets for specific therapeutic intervention. *Acta Neuropathologica*, 130, 445–468.
- Uher, T., Horakova, D., Tyblova, M., Zeman, D., Krasulova, E., Mrazova, K., Seidl, Z., Vaneckova, M., Krasensky, J., Weinstock-Guttman, B., Ramanathan, M., Havrdova, E., & Zivadinov, R. (2016). Increased albumin quotient (QAlb) in patients after first clinical event suggestive of multiple sclerosis is associated with development of brain atrophy and greater disability 48 months later. *Multiple Sclerosis Journal*, 22(6), 770–781.
- V, S., Pattanaik, A., Marate, S., Mani, R. S., Pai, A. R., & Mukhopadhyay, C. (2024). Guillain-Barré syndrome (GBS) with antecedent chikungunya infection: A case report and literature review. *Neurology Research and Practice*, 6(1), 21.
- Van Asseldonk, J. T. H., Van den Berg, L. H., Kalmijn, S., Wokke, J. H. J., & Franssen, H. (2005). Criteria for demyelination based on the maximum slowing due to axonal degeneration, determined after warming in water at 37°C: Diagnostic yield in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain*, 128, 880–891.
- van den Berg, B., Bunschoten, C., van Doorn, P. A., & Jacobs, B. C. (2013). Mortality in Guillain-Barré syndrome. *Neurology*, 80(18), 1650–1654.
- van den Berg, B., Walgaard, C., Drenthen, J., Fokke, C., Jacobs, B. C., & van Doorn, P. A. (2014). Guillain-Barré syndrome: Pathogenesis, diagnosis, treatment, and prognosis. *Nature Reviews Neurology*, 10, 469–482.

- Van den Bergh, P. Y., Hadden, R. D., Bouche, P., et al. (2010). European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society—first revision. *European Journal of Neurology*, 17, 356–363.
- Van den Bergh, P. Y., Piéret, F., Woodard, J. L., et al. (2018). Guillain-Barré syndrome subtype diagnosis: A prospective multicentric European study. *Muscle & Nerve*, 58, 23–28.
- van Dijk, G. W., Notermans, N. C., Franssen, H., & Wokke, J. H. (1999). Development of weakness in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and only sensory symptoms at presentation: A long-term follow-up study. *Journal of Neurology*, 246(12), 1134–1139.
- Van Doorn, P. A., Ruts, L., & Jacobs, B. C. (2008). Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. *The Lancet Neurology*, 7(10), 939–950.
- van Doorn, P. A., Ruts, L., & Jacobs, B. C. (2008). Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurology*, 7(10), 939–950.
- van Doorn, P. A., Van den Bergh, P. Y. K., Hadden, R. D. M., et al. (2023). European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of Guillain-Barré syndrome. *European Journal of Neurology*, 30, 3646–3674.
- van Schaik, I. N., Bril, V., van Geloven, N., Hartung, H. P., Lewis, R. A., Sobue, G., Lawo, J. P., Praus, M., Mielke, O., Durn, B. L., Cornblath, D. R., Merkies, I. S. J. (2018). Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurology*, 17, 35–46.
- van Tilburg, S. J., Teunissen, C. E., Maas, C. C. H. M., Thomma, R. C. M., Walgaard, C., Heijst, H., Huizinga, R., van Doorn, P. A., & Jacobs, B. C. (2024). Dynamics and prognostic value of serum neurofilament light chain in Guillain-Barré syndrome. *EBioMedicine*, 102, 105072.
- Ventriglia, M., Zanardini, R., Bonomini, C., Zanetti, O., Volpe, D., Pasqualetti, P., Gennarelli, M., & Bocchio-Chiavetto, L. (2013). Serum brain-derived neurotrophic factor levels in different neurological diseases. *Biomolecules and Research International*, 2013, 901082.
- Verboon, C., van den Berg, B., Cornblath, D. R., et al. (2020). Original research: Second IVIg course in Guillain-Barré syndrome with poor prognosis: The non-randomised ISID study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 91(2), 113–121.
- Viala, K. (2016). Diagnosis of atypical forms of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: A practical overview based on some case studies. *International Journal of Neuroscience*, 126, 777–785.
- Wachira, V. K., Nascimento, G. L., Peixoto, H. M., & de Oliveira, M. R. F. (2021). Burden of disease of Guillain-Barré syndrome in Brazil before and during the Zika virus epidemic 2014–2016. *Tropical Medicine & International Health*, 26(1), 66–81.
- Wakerley, B. R., & Yuki, N. (2014). Pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barré syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 85, 339–344.
- Wakerley, B. R., Uncini, A., & Yuki, N., GBS Classification Group. (2014). Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes—new diagnostic classification. *Nature Reviews Neurology*, 10(9), 537–544.
- Wall, M. (2013). Idiopathic intracranial hypertension and the idiopathic intracranial hypertension treatment trial. *Journal of Neuroophthalmology*, 33, 1–3.

- Wall, M., McDermott, M. P., Kiebertz, K. D., et al. (2014). Effect of acetazolamide on visual function in patients with idiopathic intracranial hypertension and mild visual loss: The idiopathic intracranial hypertension treatment trial. *Jama*, 311(16), 1641–1651.
- Wanschitz, J., Maier, H., Lassmann, H., Budka, H., & Berger, T. (2003). Distinct time pattern of complement activation and cytotoxic T cell response in Guillain-Barré syndrome. *Brain*, 126, 2034–2042.
- Wheeler, D., Knapp, E., Bandaru, V. V., Wang, Y., Knorr, D., Poirier, C., et al. (2009). Tumor necrosis factor- α -induced neutral sphingomyelinase-2 modulates synaptic plasticity by controlling the membrane insertion of NMDA receptors. *Journal of Neurochemistry*, 109, 1237–1247.
- Willame, C., Dodd, C., van der Aa, L., et al. (2021). Incidence rates of autoimmune diseases in European healthcare databases: A contribution of the ADVANCE Project. *Drug Safety*, 44(3), 383–395.
- Williams, C. J., Thomas, R. H., Pickersgill, T. P., et al. (2016). Cluster of atypical adult Guillain-Barré syndrome temporally associated with neurological illness due to EV-D68 in children, South Wales, United Kingdom, October 2015 to January 2016. *Euro Surveillance*, 21, 30287.
- Williams, T., Zetterberg, H., & Chataway, J. (2021). Neurofilaments in progressive multiple sclerosis: A systematic review. *Journal of Neurology*, 268(9), 3212–3222.
- Willison, H. J. (2005). The immunobiology of Guillain-Barré syndromes. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 10, 94–112.
- Willison, H. J., Jacobs, B. C., & van Doorn, P. A. (2016). Guillain-Barré syndrome. *The Lancet*, 388(10045), 717–727.
- Winer, J. B. (2011). Guillain-Barré syndrome: Clinical variants and their pathogenesis. *Journal of Neuroimmunology*, 231(1–2), 70–72.
- Wu, L. Y., Zhou, Y., Qin, C., & Hu, B. L. (2012). The effect of TNF- α , Fc γ R, and CD1 polymorphisms on Guillain-Barré syndrome risk: Evidence from a meta-analysis. *Journal of Neuroimmunology*, 243(1–2), 18–24.
- Yang, H., Feng, G.-D., Liang, Z., Vitale, A., Jiao, X.-Y., Ju, G., et al. (2012). In vitro beneficial activation of microglial cells by mechanically-injured astrocytes enhances the synthesis and secretion of BDNF through p38MAPK. *Neurochemistry International*, 61(2), 175–186.
- Yang, T., Nie, Z., Shu, H., Kuang, Y., Chen, X., Cheng, J., Yu, S., & Liu, H. (2020). The role of BDNF on neural plasticity in depression. *Frontiers in Cell Neuroscience*, 14, 82.
- Yang, Z., & Wang, K. K. (2015). Glial fibrillary acidic protein: From intermediate filament assembly and gliosis to neurobiomarker. *Trends in Neurosciences*, 38(6), 364–374.
- Yi, S. W., Lee, J. H., Hong, J. M., Choi, Y. C., & Park, H. J. (2022). Incidence, disability, and mortality in patients with Guillain-Barré syndrome in Korea: A nationwide population-based study. *Journal of Clinical Neurology*, 18(1), 48–58.
- Yuki, N., & Hartung, H. P. (2012). Guillain-Barré syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 366, 2294–2304.
- Yuki, N., Yamada, M., Koga, M., et al. (2001). Animal model of axonal Guillain-Barré syndrome induced by sensitization with GM1 ganglioside. *Annals of Neurology*, 49, 712–720.
- Zheng, F., Zhou, X., Moon, C., & Wang, H. (2012). Regulation of brain-derived neurotrophic factor expression in neurons. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*, 4(4), 188–200.

EKLER

EK 1 Beyin Omurilik Sıvısı Onam Formu

(BEYİN OMURİLİK SIVISI İNCELEMESİ) BİLGİLENDİRME FORMU

Hasta Adı-Soyadı:

Tarih

Protokol No:

Sayın Hastamız, Tıbbi durumunuz ve hastalığınızın tedavisi için size önerilen tıbbi tedavi ve tanıya yönelik tüm işlemler hakkında bilgi sahibi olmak en doğal hakkınızdır. Tıbbi tedavi ve cerrahi girişimlerin yararlarını ve olası olumsuzlukları öğrendikten sonra yapılacak işleme olur vermek ya da vermemek yine kendi kararınıza bağlıdır. Bu açıklamanın amacı sizi korkutmak ya da endişelendirmek değil, sağlığınız ile ilgili konularda sizi daha bilinçli bir biçimde karara ortak etmektir. İsterseniz sağlığınız ile ilgili tüm bilgi ve belgeler size veya uygun göreceğiniz bir yakınınıza verilebilir. Yasal ve tıbbi zorunluluk taşıyan durumlar dışında bilgilendirmeyi istemeyebilirsiniz. Hastalığınızın tanı/tedavisi için lomber ponksiyon gerekmektedir. Özel bir iğneyle bel kısmından girilip omuriliği kaplayan zarların geçilerek beyin-omurilik sıvısına ulaşılması işlemine lomber ponksiyon denir.

Lomber ponksiyon en sık olarak beyin-omurilik sıvısı örneği elde etmek için yapılır. Beyin-omurilik sıvısının incelenmesi ile menenjit gibi bazı enfeksiyon hastalıklarının tanısı konulabilmektedir. Ayrıca, bazı kanser türlerinde beyine, omuriliğe ve bunları kaplayan zarlara yayılma olup olmadığını anlamak için, bazı kafa içi basınç artımı hastalıklarında multiple skleroz ve de sinir iltihabı durumlarında lomber ponksiyon yapılması gerekir. Aynı zamanda izniniz olur ise beyin-omurilik sıvısı ve kan serum örneklerinizden birer adet daha sonra hastalığınızın tanı ve tedavisine katkıda bulunması amacıyla ve çalışmalarda kullanılmak üzere -80°C saklanacaktır ve gerektiği zaman kullanılacaktır.

Lomber ponksiyon izlem ve tedavinin planlı bir bölümü olabilir. Günümüzde bu girişimin yerini tutacak ve aynı amaçlara hizmet edecek alternatif yöntem yoktur. Girişim öncesinde doktorunuz sizinle ve bilinci yerindeyse hastanızla görüşerek işlem hakkında bilgi verecektir, Hastanızın önemli tıbbi sorunları, kullandığı ilaçları, varsa kanama sorunları veya alerji durumlarını (ilaçlara, latekse, flastere vb) veya başka hastalıklarını girişimden önce doktorunuza mutlaka söylemelisiniz. Lomber ponksiyon girişimi genellikle hasta yan yatırılarak (nadiren hasta oturtulup öne eğik pozisyon verilerek) bel bölgesindeki omurların arasındaki boşluktan yapılır. Hastaya pozisyon verildikten ve hareketsiz durması sağlandıktan sonra girişimin yapılacağı yerin üzerindeki cilt antiseptik solüsyonla silinerek üzeri delikli mikroptan arındırılmış örtü ile örtülür. Lomber ponksiyon yapılabilmesi için cilt ve cilt altının özel iğne ile delinmesi gerekir. İşlem sırasında iğnenin batırıldığı yerde ciltte ve cilt altı dokularda hasta iğne batmasına bağlı acı duyar. Bunu en aza indirmek için cilt ve cilt altına yerel uyuşturucu verilerek uyuşturulabilir. Yapılacak incelemeler için gereken en az miktarda bel sıvısı mikroptan arındırılmış tüplere alınacaktır. Bütün bu işlemler yaklaşık 10-15 dakika sürecektir. Lomber ponksiyon girişimi tamamlandıktan sonra girişimin yapıldığı yerde cilt üzerine mikroptan arındırılmış gazlı bez ile 2- 3 dakika bası uygulanır, kanama ve sızma kontrolü yapılır. Sonra bu yer mikroptan arındırılmış gazlı bez ile kapatılır ve flaster yapıştırılır. Lomber ponksiyon sonrasında hastanızın en az 30 dakika süreyle sırt üstü düz yatması gerekir. Eve veya odasına dönünce de izleyen 24 saatte mümkün olduğu kadar dinlenmesi gerekir. Girişim sonrasında 48 saat kadar süre ile spor gibi yorucu aktivitelerden kaçınılması gerekir.

İşleme ait Riskler: • Lomber ponksiyon sonrası hasta baş ağrısı hissedebilir. Baş ağrısı hafif olabileceği gibi bazen şiddetli de olabilir. Baş ağrısı durumunda hastanın sırt üstü düz yatırılması rahatlatıcı olacaktır, Rahatlamazsa ağzından parasetamol gibi ağrı kesici ilaç kullanılması gerekebilir. Böyle bir durumda doktorunuzla iletişime geçmeniz gerekir. Aspirin kanamaya eğilim yaratabileceğinden alınmamalıdır. Ayrıca bol sıvı alınması da baş ağrısını önler veya azaltır. Bazen de hastanın girişim yapılan yerde ağrısı olabilir, bu durum genellikle geçici olsa da ağrı kesici verilmesi gerekebilir. Yerel uyuşturma için kullanılan ilaca karşı nadiren alerjik tepki gelişebilir. Bu durumda doktorunuz size gerekli girişimi yapacaktır. Seyrek olarak girişim yapılan yerden uzayan kanama veya beyin-omurilik sıvısı sızması veya girişim yerinde kızarıklık, sıcaklık artışı ve ağrı ile kendini gösteren enfeksiyon görülebilir. Bunlar uygun şekilde tedavi edilebilecek durumlardır. Hastaneden ayrıldıktan sonra böyle durumlar dikkatinizi çekerse hemen doktorunuzu arayıp durumu bildirmelisiniz. Sorumlu doktor tarafından yapılacak olan bel sıvısı alma işlemi ve bu sırada doğacak olumsuzluklar (komplikasyonlar) ve işlem sırasında uymam gerekenler hakkında ayrıntılı bilgi aldım yukarıda yazılı olanları da okudum ve anladım. İşlem yapılmasını kabul etmediğim takdirde doğacak sonuçlarla ilgili sorumluluklar tarafıma aittir. Ortaya çıkabilecek olumsuzlukları bilerek bu işlemin yapılmasını kabul ediyorum/etmiyorum.

Adı Soyadı

İMZA

Şahit Adı Soyadı

İMZA