



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**KRONİK İNFLAMATUAR DEMİYELİNİZAN POLİNÖROPATİ
HASTALARINDA PERİFERİK KAN VE CİLT BİYOPSİSİNDE
B LENFOSİT SİTOKİN EKSPRESYON DEĞİŞİKLİKLERİNİN
TERAPÖTİK VE PROGNOSTİK BİYOBELİRTEÇ OLARAK ÖNEMLERİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Ayşe Nur ÖZDAĞ ACARLI

Tez Danışmanı: Prof. Dr. F. Yeşim GÜLŞEN - PARMAN

İSTANBUL

2019



Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (Proje numaraları: 22936, 28319 ve 31283) tarafından desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden itibaren, mesleki ve hayat anlamında bana değeri ölçülemeyecek birikimler katan başta Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Betül BAYKAN olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine,

Asistanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince engin tecrübe, bilgi ve birikimlerini benden esirgemeyen, Nöroloji ihtisasını tamamladığı Paris-Sud Üniversitesi'nde benim için çok değerli olan cilt biyopsi eğitimini alabilme fırsatını sağlayan, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Yeşim GÜLŞEN - PARMAN'a,

Bu çalışmanın her aşamasında bilgilerini ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Erdem TÜZÜN'e, tükenmeyen sabrı ve özverisine çok şey borçlu olduğum Doç. Dr. Vuslat Yılmaz'a,

Bu çalışmada yer alan cilt biyopsi incelemesinin tekniğini ve değerlendirilmesini Paris-Sud Üniversitesi Nöropatoloji Laboratuvarı'nda uygulamalı olarak öğrenmemi sağlayan Prof. Dr. Catherine LACROIX - JOUSSELIN'e, Prof. Dr. David ADAMS'a, Olivier MORASSI'ye ve Julien LOISEL'e,

Asistanlık eğitimim boyunca bana kattıkları engin bilgi ve beceriler ile kendilerine minnettar olduğum, nörolojik muayeneyi ve kas gücü muayenesini tüm asistanlara severek ve yorulmadan anlatan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Feza DEYMEER başta olmak üzere Prof. Dr. Piraye OFLAZER'e, Doç. Dr. Hacer DURMUŞ TEKÇE'ye ve Uzm. Dr. Arman ÇAKAR'a

Asistanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince EMG laboratuvarının kapılarını bize ve hastalarımıza açık tutan, bilgi ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Ali Emre ÖGE'ye ve Prof. Dr. Barış BASLO'ya,

Asistanlık eğitim programı süresince desteklerini benden bir an bile esirgemeyen değerli ablalarım Prof. Dr. Elif KOCASOY ORHAN'a, Doç. Dr. Pınar TEKTÜRK'e ve Uzm. Dr. Görkem ŞİRİN'e

Tüm asistanlığım süresince yetişmemde büyük emekleri olan, öğrencileri olmaktan gurur duyduğum Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN'a, Prof. Dr. Mefkure ERAKSOY'a, Prof. Dr. Hakan GÜRVİT'e, Prof. Dr. Zuhal YAPICI'ya, Prof. Dr. Haşmet HANAĞASI'na, Prof. Dr. Nerses BEBEK'e, Prof. Dr. Murat KÜRTÜNCÜ'ye, Prof. Dr. Nilüfer YEŞİLOT'a, Doç. Dr. Başar BİLGİÇ'e, Doç. Dr. Esme EKİZOĞLU'na, Uzm. Dr. Tuncay GÜNDÜZ'e, Uzm. Dr. Zeynep TÜFEKÇİOĞLU'na ve Uzm. Dr. Ayşe Deniz ELMALI'ya

Bu çalışmada yer alan cilt biyopsi incelemesinin epidermal sinir liflerinin sayılması aşamasında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Gökçen ÜNVERENGİL'e

Coşkun Özdemir Nöromüsküler Hastalıklar İnceleme Laboratuvarı'nda çalışan, cilt biyopsi tekniğini bütün zahmet ve zorluklarına rağmen büyük bir özveri ile başarıya ulaştırmamızı sağlayan, bu çalışmanın gerçekleşmesinde çok büyük emeği olan başta Sevil KABADAYI ve Hatice TAŞLI olmak üzere, Aygül ATAŞ'a ve Emel DAVRAN'a,

Gece gündüz birlikte çalıştığımız Asiye AYVAZ, Bayse AKBAŞ, Nevin ÖZGÜR, Hülya İNCEKARA, Sevda ÖZTÜRK ve Gülcan ÖZER başta olmak üzere tüm hemşire, personel, sekreter ve teknisyen arkadaşlarıma,

Nöromüsküler Hastalıklar Bilim Dalı'nda tez süresi boyunca her konuda desteğini ve yardımını esirgemeyen çok sevgili sekreterlerimiz Yasemin BADUR ve Merve AHIS'a,

Uzmanlık eğitimi süresince birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, sevgili arkadaşlarım Gulshan YUNISOVA, Özge UYGUN, Özgü KİZEK, Meltem İNCİ ve Haşim GEZEĞEN başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca karşılıksız sevgi ve destekleri ile yolumu aydınlatan, anneanne ve dedem başta olmak üzere, çalışma azmi ve disiplinini örnek aldığım babama, en kıymetlimi gözüm arkada kalmadan emanet edebildiğim biricik anneme ve bakıcı annemiz Gamze SEVGİ'ye,

Tanıştığımız ilk günden bu güne dek desteğini benden bir an bile esirgemeyen hayat arkadaşım Özdiç ACARLI'ya, en büyük şansım ve moral kaynağım, canım kızım Ela'ma,

Son olarak, bu çalışmaya cilt biyopsileri ile kendilerinden bir parça katan teyzem Gülperi TOPÇU'ya, ağabeyim Kamil ÖZDAĞ'a, çok kıymetli asistan arkadaşlarım Çağrı ULUKAN'a, Devlet KHALILOV'a, Abdusselam ÇELEBİ'ye, Erdi ŞAHİN'e, Serkan EMEKLİ'ye, Volkan TAŞDEMİR'e, Tural TALIBOV'a, Faruk DOĞAN'a, Ozan DÖRTKOL'a, Rashad ISMAYILOV'a ve bu çalışmanın var olma nedeni olan değerli hastalarım çok teşekkür ederim.

Ayşe Nur ÖZDAĞ ACARLI

İstanbul 2019



İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
KISALTMALAR.....	ix
ÖZET.....	1
SUMMARY.....	3
1. GİRİŞ ve AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	8
2.1. Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Polinöropati	8
2.1.1. Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Polinöropatinin (CIDP) Tarihçesi	8
2.1.2. CIDP'nin Epidemiyolojisi ve Demografisi	8
2.1.3. CIDP'nin Klinik Özellikleri	8
2.1.3.1. CIDP'nin Klinik Varyantları	9
2.1.3.1.1. Multifokal Edinsel Demiyelinizan Duysal ve Motor Nöropati (MADSAM)	9
2.1.3.1.2. Duysal CIDP	10
2.1.3.1.3. Motor CIDP	10
2.1.3.1.4. Fokal CIDP	11
2.1.3.1.5. Distal Edinsel Demiyelinizan Simetrik Nöropati (DADS)	11
2.1.4. CIDP ve İlişkili Hastalıklar	12
2.1.5. Laboratuvar Bulguları	12
2.1.6. Elektrofizyolojik Kriterler	12
2.1.7. Histopatoloji	15
2.1.8. CIDP Patogenezi	16
2.1.8.1. CIDP'de Hücresel Mekanizmalar	16
2.1.8.2. CIDP'de Humoral Mekanizmalar	19
2.1.8.2.1. CIDP'de Majör Myelin Proteinlerine Karşı Otoantikor Yanıtları	20
2.1.8.2.2. CIDP'de Myelinli Aksonların Nod/Paranod Özellikleri	21
2.1.9. CIDP'de Tedavi.....	25
2.1.9.1. CIDP'de Birinci Basamak Tedavi ve Tedavinin Sürdürülmesi	25
2.1.9.2. CIDP'de Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi	26
2.1.9.3. CIDP'de Farmakolojik Tedaviler.....	27

2.2. B Lenfositlerin Efektör İşlevleri ve Aktivasyonu.....	30
2.2.1. B Hücre Alt Tipleri.....	31
2.2.2. B Hücresinin Sitokin Aktivitesi	34
2.3. İntraepidermal Sinir Lifi Yoğunluğu	34
2.3.1. Derinin Anatomik Özellikleri.....	34
2.3.2. Cilt Biyopsisinde Kutanöz Sinirlerin Analizi.....	37
2.3.2.1. Cilt Blister Tekniği.....	38
2.3.2.2. Cilt Punch Tekniği	38
2.3.2.3. İmmünohistokimya	38
2.3.3. Epidermal Sinirlerin Kantitasyonu ve Periferik Nöropatilerde Tanı/Takip Değeri	39
2.3.4. Epidermal Sinir Liflerinin Rejenerasyonu	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. Hasta Grubu ve Çalışmaya Alınma Kriterleri	42
3.2. Periferik Kan Mononükleer Hücrelerin Akım Sitometrisinde Değerlendirilmesi....	45
3.2.1. Gradyan Yöntemi ile Periferik Kan Mononükleer Hücrelerin İzole Edilmesi ...	45
3.2.2. Hücrelerin Akım Sitometresi İçin Florokrom Antikorlar ile İşaretlenmesi	45
3.2.3. Periferik Kan B Hücresi İmmünofenotiplerinin Belirlenmesi	46
3.3. Periferik Kan Mononükleer Hücrelerinde ve Cilt Dokusunda <i>IL6</i> , <i>IL10</i> ve <i>TNFA</i> Gen Ekspresyon Düzeylerinin Ölçümü	47
3.3.1. RNA izolasyonu	47
3.3.2. cDNA Sentezi.....	48
3.3.3. Gradient PZR ile Primerlerin Bağlanma Derecelerinin Belirlenmesi	48
3.3.4. Gerçek-Zamanlı PZR ile Gen Validasyonlarının Yapılması ve Ekspresyon Analizi	49
3.4. İntraepidermal Sinir Lifi Yoğunluğunun Hesaplanması.....	50
3.5. İstatistik.....	52
4. BULGULAR	54
4.1. Periferik Kanda Lenfosit ve B Hücre Alt Tiplerinin Akım Sitometresinde Değerlendirilmesi	58
4.1.1. Çalışma Gruplarının Klinik Özellikleri.....	58
4.1.2. Periferik Kan B, T, NK ve NKT Hücrelerin Dağılımı	58
4.1.3. Periferik Kan B Hücre Alt Tiplerinin Dağılımı.....	60
4.2. Periferik Kan Mononükleer Hücrelerinde ve Cilt Dokusunda <i>IL6</i> , <i>IL10</i> ve <i>TNFA</i> Sitokin Ekspresyon Düzeylerinin PZR ile Değerlendirilmesi	65
4.2.1. Çalışma Gruplarının Demografik ve Klinik Özellikleri.....	65

4.2.2. Periferik Kan Mononükleer Hücrelerinde ve Cilt Dokusunda <i>IL6</i> Gen Ekspresyon Düzeyleri	66
4.2.3. Periferik Kan Mononükleer Hücrelerinde ve Cilt Dokusunda <i>IL10</i> Gen Ekspresyon Düzeyleri	67
4.2.4. Periferik Kan Mononükleer Hücrelerinde ve Cilt Dokusunda <i>TNFA</i> Gen Ekspresyon Düzeyleri.....	68
4.3. İntraepidermal Sinir Lifi (IENF) Yoğunluğunun Değerlendirilmesi.....	69
4.3.1. Çalışma Gruplarının Demografik ve Klinik Özellikleri.....	69
4.3.2. CIDP ve Sağlıklı Bireylerin Deri İnnervasyon Bulguları	69
4.3.3. CIDP ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının IENF Yoğunlukları	74
5. TARTIŞMA	78
5.1. CIDP Çalışma Grubunun Demografik Özellikleri	78
5.2. CIDP’de Periferik Kanda Lenfosit ve B Hücre Alt Tipleri ile Sitokin Ekspresyon Düzeyleri.....	78
5.3. CIDP’de Deri İnnervasyonu	86
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	91
KAYNAKLAR.....	92
EKLER.....	114
EK 1 - Etik Kurul Onayı.....	114
EK 2 - Bilgilendirilmiş Onam Formu.....	115
ÖZGEÇMİŞ.....	117

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 2-1. EFNS/PNS CIDP Elektrofizyolojik Tanı Kriterleri.....	13
Tablo 2-2. EFNS/PNS CIDP Klinik Tanı Kriterleri.....	14
Tablo 2-3. EFNS/PNS CIDP Destekleyici Kriterler.....	15
Tablo 2-4. IENF yoğunluklarının yaş ve cinsiyete göre normal değerleri.	40
Tablo 3-1. ‘Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT)’ özürölülük skalası.	44
Tablo 3-2. Kullanılan genler ve primer dizileri.	49
Tablo 3-3. Gradient PZR inkübasyon programı.	49
Tablo 3-4. Gerçek-Zamanlı PZR inkübasyon programı.	50
Tablo 4-1. CIDP hastalarının demografik ve klinik özellikleri.	56
Tablo 4-2. Periferik B Hücre İmmüfenotipleme Çalışma Grubunun Dağılımı.	58
Tablo 4-3. Sitokin Ekspresyonu Çalışma Grubunun Dağılımı	66
Tablo 4-4. İntraepidermal Sinir Lifi Çalışma Grubunun Dağılımı.....	70
Tablo 4-5. Hastalığın Aktik ve Kontrol Altında Olduğu CIDP Hastalarının İntraepidermal Sinir Lifi Dağılımı.	75
Tablo 4-6. Tipik ve atipik CIDP Hastalarının İntraepidermal Sinir Lifi Dağılımı.....	76

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 2.1.8.2.2.1-1: Nod, paranod ve jukstaparanod bölgesi (<i>Autoimmune Nodoparanodopathies of Peripheral Nerve: The Concept is Gaining Ground</i> , Antonino Uncini, 2017'den değiştirilerek alınmıştır).....	22
Şekil 2.2-1: B Hücrelerin Farklılaşması (Rich R., 2019'dan değiştirilerek alınmıştır) ..	31
Şekil 2.2.1-1: Periferik Kan B Hücre Alt Tipleri. (Rich R., 2019'dan değiştirilerek alınmıştır)	32
Şekil 2.3.1-1: Epidermal sinir lifleri	35
Şekil 3.1-1: CIDP hastalarının çalışmaya dahil edilme kriterlerini özetleyen akış şeması.	42
Şekil 3.2.3-1: B hücre alt tipleri için kapılama stratejisi.....	46
Şekil 3.4-1: İntraepidermal sinir liflerinin sayım kuralları	52
Şekil 4.1.2-1: CD19+ B hücrelerin CIDP hastaları ve kontrol grupları arasındaki dağılımı	59
Şekil 4.1.2-2: T ve NK hücrelerinin CIDP alt grupları arasındaki dağılımı	59
Şekil 4.1.2-3: T ve NK hücrelerinin tedavi altında ve tedavisiz CIDP alt grupları arasındaki dağılımı	60
Şekil 4.1.2-4: B ve NKT hücrelerinin tedavisiz CIDP, CMT1A ve sağlıklı gruplardaki dağılımı	60
Şekil 4.1.3-1: Naif B ve dönüşmüş hafıza B hücrelerinin CIDP hastaları ve kontrol grupları arasındaki dağılımı.....	61
Şekil 4.1.3-2: Plazmablast ve plazma hücrelerinin CIDP hastaları ve kontrol grupları arasındaki dağılımı	61
Şekil 4.1.3-3: Düzenleyici B hücrelerinin CIDP hastaları ve kontrol grupları arasındaki dağılımı	62
Şekil 4.1.3-4: Plazma ve hafıza B hücrelerinin tedavi altında ve tedavisiz CIDP alt grupları arasındaki dağılımı	62
Şekil 4.1.3-5: Plazma hücrelerinin tedavi almayan tipik ve atipik CIDP grupları ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki dağılımı	63
Şekil 4.1.3-6: CD19+ B, naif B, plazma ve dönüşmüş hafıza B hücrelerinin tedavisiz CIDP, CMT1A ve sağlıklı kontrol grupları arasındaki dağılımı.....	64

Şekil 4.1.3-7: CD19+ B, plazmablast ve plazma hücrelerinin hastalığın aktif olduğu ve kontrol altında olduğu tedavisiz CIDP alt grupları arasındaki dağılımı	65
Şekil 4.2.2-1: PKMH <i>IL6</i> düzeylerinin CIDP ile sağlıklı kontrol grupları ve CIDP alt grupları arasındaki dağılımı	66
Şekil 4.2.2-2: Cilt dokusunda <i>IL6</i> düzeylerinin CIDP ile sağlıklı kontrol grupları ve CIDP alt grupları arasındaki dağılımı.	67
Şekil 4.2.3-1: PKMH <i>IL10</i> düzeylerinin CIDP ile sağlıklı kontrol grupları ve CIDP alt grupları arasındaki dağılımı.	67
Şekil 4.2.4-1: PKMH <i>TNFA</i> düzeylerinin CIDP ile sağlıklı kontrol grupları ve CIDP alt grupları arasındaki dağılımı.	68
Şekil 4.2.3-2: Cilt dokusunda <i>TNFA</i> düzeylerinin CIDP ile sağlıklı kontrol grupları ve CIDP alt grupları arasındaki dağılımı.	68
Şekil 4.3.2-1: Sağlıklı bireylerde ve CIDP’de deri innervasyonu.	71
Şekil 4.3.2-2: Hastalığın kontrol altında olduğu CIDP olgusunun deri innervasyon bulguları.	72
Şekil 4.3.2-3: CIDP’de kalça ve alt bacak bölgesinin epidermal sinir lifleri.	73
Şekil 4.3.2-4: CIDP’de ter bezi innervasyonu.....	73
Şekil 4.3.3-1: CIDP’de ön kol intraepidermal sinir lifi yoğunluğu ile üst ekstremité INCAT skorları arasındaki lineer regresyon analizi	77
Şekil 4.3.3-2: CIDP’de alt bacak intraepidermal sinir lifi yoğunluğu ile son atak sonrası geçen zaman arasındaki lineer regresyon analizi.	77

KISALTMALAR

AID	: Aktivasyon Tetikleyen Sitozin Deaminaz
AMAN	: Akut Motor Aksonal Nöropati
AZA	: Azatioprin
BAFF	: B Hücre Aktive Edici Faktör
BNF	: “Brain Derived” Nörotrofik Faktör
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
Breg	: Düzenleyici B Hücre
CAMs	: Hücre Adezyon Molekülleri
Caspr	: Kontaktin İlişkili Protein Reseptörü
CDAS	: CIDP Hastalık Aktivite Durumu
CGRP	: Kalsitonin Gen İlişkili Peptid
CIDP	: Kronik Enflamatuvar Demiyelinizan Polinöropati
CISP	: Kronik İmmün Duysal Poliradikülopati
CMT	: Charcot-Marie-Tooth
CNTN	: Kontaktin
Cx32	: Konneksin-32
DADS	: Distal Edinsel Demiyelinizan Simetrik Nöropati
DADS-İ	: İdyopatik Distal Edinsel Demiyelinizan Simetrik Nöropati
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
EFNS/PNS	: European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society
ELAM-1	: Endotelyal Lökosit Adezyon Molekülü-1
FcγRIIB	: Fcγ Reseptör II-B
GAPDH	: Gliseraldehit 3-Fosfat Dehidrogenaz
GBS	: Guillain Barre Sendromu
GNDF	: “Glial Cell-Line Derived” Nörotrofik Faktör
HE	: Hematoksilen Eozin
ICAM-1	: İnterselüler Adezyon Molekülü-1
IENF	: İntraepidermal Sinir Lifi
IFNγ	: İnterferon Gamma
IgA	: İmmünoglobulin A
IgG	: İmmünoglobulin G
IgM	: İmmünoglobulin M
IL-2	: İnterlökin 2
IL-6	: İnterlökin 6
IL-10	: İnterlökin 10
INCAT	: Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Disability Scale
IVIg	: İntravenöz İmmünoglobulin
IVMP	: IV Metilprednizolon
MADSAM	: Multifokal Edinsel Demyelinizan Duysal ve Motor Nöropati
MAG	: Miyelin İlişkili Glikoprotein
MGUS	: Anlamı Bilinmeyen Monoklonal Gamopati
MHC	: Major Histocompatibility Complex
MIP3β	: Makrofaj Enflamatuvar Protein 3 β
MM	: Mikofenolat Mofetil
MMN	: Multifokal Motor Nöropati
MR	: Manyetik Rezonans
MRC	: Medical Research Council
NF	: Nörofasin

NGF	: Sinir Büyüme Faktörü
NrCAM	: Nöron Glia-İlişkili Hücre Adezyon Molekülü
ONLS	: Overall Neuropathy Limitations Scale
PBS	: Phosphate-Buffered Saline
PGP9.5	: Protein Gene Product 9.5
PKMH	: Periferik Kan Mononükleer Hücreleri
PMP	: Periferik Myelin Protein
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RA	: Romatoid artrit
RODS	: Rasch-Built Overall Disability Scale
RTX	: Rituximab
SAP	: Spontan Otoimmün Polinöropati
SCIg	: Subkutan IVIg
SEP	: Duysal Uyandırılmış Potansiyeller
TGFβ	: Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta
Th	: Yardımcı T hücreleri
TLR	: “Toll-like” Reseptörler
TNFα	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
UNG	: Urasil Nükleozid Glikozilaz
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1

ÖZET

Tez Tanıtımı: Özdağ Acarlı, A.N. (2019). Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Polinöropati Hastalarında Periferik Kan ve Cilt biyopsisinde B Lenfosit Sitokin Ekspresyon Değişikliklerinin Terapötik ve Prognostik Biyobelirteç Olarak Önemleri. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji AD. Tıpta Uzmanlık Tezi. İstanbul.

Giriş: Kronik enflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIDP) en sık görülen kronik immün aracıli periferik nöropatidir ve güncel tedavi rejimleri (Intravenöz/IV immünoglobulin, plazmaferez ve anti-CD20 gibi) B hücrelerin hastalığın patogeneğinde önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Amaç: Bu çalışmada, CIDP’de periferik kan ve cilt biyopsi örneklerinde B lenfosit popülasyonları, B lenfositlerinin ürettiği sitokinlerin ekspresyon değişiklikleri ve epidermal sinir lifi sayısal değerleri incelenerek tanı, hastalık aktivitesi ve tedavi yanıtının takibi açısından yol gösterebilecek olası biyobelirteçlerin varlığı araştırılmıştır.

Hastalar ve Yöntemler: Toplam 50 CIDP (25 tipik CIDP, 18 MADSAM ve 7 DADS-İ), 12 CMT1A ve 25 sağlıklı kontrolün periferik kan B lenfosit popülasyonları akım sitometrisi ile immünfenotiplendirilmiş, periferik kan mononükleer hücrelerinde (PKMH) ve alt bacak cilt biyopsi örneklerinde B hücrelerinin ürettiği sitokinlerden *IL6*, *IL10* ve *TNFA* gen ekspresyon düzeyleri gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile değerlendirilmiştir. Ayrıca 17 CIDP hastası ve 10 sağlıklı bireyin ön kol, kalça ve alt bacak bölgelerine ait cilt Punch biyopsi örnekleri ‘protein gene product 9.5’ (PGP9.5) ile işaretlenerek intraepidermal sinir lifi (IENF) yoğunluğu değerleri hesaplanmıştır.

Bulgular: CIDP’de diğer gruplara göre CD19⁺ B (p=0,0002), naif B (p=0,0012) ve plazma hücre (p<0,0001) yüzdelерinin belirgin düşük, dönüşmüş hafıza B hücre yüzdesinin (p=0,0004) ise yüksek olduğu görüldü. CIDP alt tipleri karşılaştırıldığında tipik CIDP’de plazma hücre yüzdelерinin atipik CIDP grubuna göre daha düşük olduğu saptandı (p=0,0191), diğer B hücre alt tiplerinin birbirinden farklı olmadığı belirlendi. PKMH *TNFA* gen ekspresyon düzeylerinin CIDP’de sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin yüksek olduğu (p=0,0416) görülürken *IL6* ve *IL10* açısından fark saptanmadı. CIDP’de cilt biyopsilerinde *IL6* ve *TNFA* gen ekspresyon düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre farklı olmadığı görüldü. Ayrıca CIDP alt tipleri arasında da sitokin ekspresyon düzeyleri farklı değildi. CIDP hastalarının IENF yoğunluğu değerlerinin her üç bölgede de sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin azaldığı (alt bacak, kalça ve ön kol için sırasıyla; p<0,0001, p=0,003 ve p=0,002), atak sonrası geçen zaman

ile pozitif ($cc=0,494$, $p=0,044$), fonksiyonel özürlülük ile ise ters yönde ($cc=-0,563$, $p=0,019$) bağıntı (korelasyon) gösterdiği saptandı.

Sonuç: CIDP’de tedaviden bağımsız olarak periferik kanda naif B ve plazma hücre oranının azaldığı, dönüşmüş hafıza B hücre yüzdesinin arttığı görülmektedir. Ayrıca CIDP’de PKMH *TNFA* gen ekspresyon düzeyleri de belirgin olarak artmıştır ve tüm bu değişikliklerin hastalık patogenezinde rol oynadığı anlaşılmaktadır. Periferik B hücre popülasyonundaki değişikliklerin altında yatan mekanizmaların araştırılması CIDP’de yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine rehberlik edecektir. Ayrıca CIDP takibinde ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde cilt biyopsisinin elverişli bir biyobelirteç olabileceği görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati, B hücresi, sitokin, intraepidermal sinir lifi, cilt biyopsisi

SUMMARY

Presentation of the Thesis: Ozdag Acarli A.N., Circulating B Cell Subsets and Cytokine Gene Expression Levels in Peripheral Blood and Skin Biopsy in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. Department of Neurology, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, Thesis in Neurology, Istanbul, 2019.

Objective: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is the most common treatable chronic immune mediated neuropathy worldwide and the efficacy of intravenous immunoglobulin (IVIg) and plasma exchange in the treatment of CIDP suggests a pathogenetic contribution of humoral factors. This study aimed to analyse peripheral B-cell homeostasis, B-cell mediated *IL6*, *IL10* and *TNFA* mRNA expression levels in peripheral mononuclear blood cells and skin biopsy specimens, intraepidermal nerve fiber densities (IENFD) in CIDP patients compared to healthy and disease control groups. We also investigated their value as a biomarker, our results suggest that they can be an useful tool to detect disease activity status and treatment effect in CIDP drug trials.

Patients and Methods: The study included 50 CIDP (25 typical CIDP, 18 MADSAM, 7 DADS-I) patients. Twenty-five age-matched healthy donors (HC) and 13 patients with CMT1A served as disease controls. Peripheral B-cell homeostasis of all patients were analysed by multi-color flow cytometry. B-cell mediated *IL6*, *IL10* and *TNFA* mRNA expression levels in peripheral mononuclear blood cells (PBMC) and in skin biopsy specimens were also evaluated by real-time polymerase chain reaction. Seventeen CIDP cases and 10 HCs underwent 3 mm skin biopsies at different levels in the forearm, thigh and distal leg. Sections were stained with anti-PGP9.5. Intraepidermal nerve fiber densities (IENFD) were measured. Correlations between B cell populations, cytokine gene expression levels, IENFD and functional disability were evaluated.

Results: We detected significant reduction in total B cells ($p=0.0002$), naive B cells ($p=0.0012$) and plasma cells ($p<0.0001$) and an elevation in switched memory B cells ($p=0.0004$) in CIDP patients compared to control groups. Plasma cell percentages were reduced in the typical CIDP group compared to atypical CIDP ($p=0.0191$). On the other hand, typical CIDP and atypical CIDP subjects both had reduced plasma cell percentages compared to control groups and no differences were found in other B cell subtypes in groups of typical and atypical CIDP. CIDP cases had significantly higher *TNFA* gene expression levels in PBMC compared to HC ($p=0.0191$). There were no significant difference in *IL6* and *IL10* gene expression levels

in PBMC between group of CIDP and HC. *IL6* and *TNFA* gene expression levels in skin biopsies were not different in CIDP subgroups and HC. IENFD was significantly reduced in all three skin biopsy regions in CIDP patients vs. healthy controls (respectively for distal leg, thigh and forearm; $p < 0.0001$, $p = 0.003$ ve $p = 0.002$). Lower nerve fiber densities correlated with functional disability ($cc = -0,563$, $p = 0,019$) and the duration from last CIDP attack to skin biopsy ($cc = 0,494$, $p = 0.044$).

Discussion: Decreased total B, naive B and plasma cells, and elevated numbers of switched memory B cells in peripheral blood and *TNFA* gene expression levels in PBMC in CIDP indicate an overactivity in humoral immune system, and represent a typical signature in both typical and atypical CIDP as indicated above. Investigating the underlying mechanisms of changes in the B cell population will guide the development of novel treatment modalities in CIDP. Skin is an attractive tissue to establish disease activity status and has great potential as a biomarker to detect treatment response and follow-up in CIDP.

Key Words: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, B cells, cytokine, intraepidermal nerve fibers, skin biopsy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik enflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIDP) en sık görülen kronik immün aracılı periferik nöropatidir. Hastalığın patogenezinde hem hücre aracılı hem de humoral mekanizmaların birlikte rol oynadığı düşünülmektedir (1). CIDP hastalarının sinir biyopsi incelemelerinde endonöryal T hücre enfiltratları ve makrofaj aracılı demiyelinizasyon varlığı bildirilmiştir (2). Bu endonöryal lenfosit ve makrofajların artmış tümör nekrozis alfa (TNF α), interferon gamma (IFN γ) ve interlökin 2 (IL-2) mRNA ekspresyon düzeylerine sahip olduğu da gösterilmiştir (3). Başka bir çalışmada ise CIDP hastalarının sural sinir biyopsisinde immünohistokimyasal olarak IL-6, IL-1 β ve TNF α konsantrasyonlarının arttığı bildirilmiştir (4). CIDP hastalarının cilt Punch biyopsileri ile yapılan gen ekspresyon analizlerinde çeşitli enflamatuvar mediatörlerin hastaların sadece sural sinirinde değil (5), ciltteki ince sinir liflerinde de artmış olduğu saptanmıştır (6, 7). Bir çalışmada CIDP hastalarının cilt Punch biyopsileri ‘protein gene product 9.5’ (PGP9.5) ile immün boyanarak hastalıkta epidermal sinir liflerinin sayısının belirgin olarak azaldığı gösterilmiş ve hastalıkta sadece kalın miyelinli sinirlerin değil ince liflerin de etkilendiği gösterilmiştir (8). Bu bulgular hastalığın patogenezinde sistemik bir enflamasyonun rol oynadığının kanıtıdır. Ayrıca edinsel immün aracılı fakat akut demiyelinizan bir nöropati olan Guillain Barre Sendromu (GBS)’nda da epidermal sinir lifi sayısının fonksiyonel özüllülük ve yavaş iyileşme ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (9). Fakat literatürde CIDP’de intraepidermal sinir lifi (IENF) yoğunluğunun CIDP hastalık aktivitesini, tedavi yanıtı ve özüllülük ile korelasyonunu ve hastalık sonlanımını öngörmedeki değerinin araştırıldığı bir çalışma henüz yapılmamıştır.

CIDP sinir biyopsilerindeki enflamatuvar hücre enfiltratlarının içerisinde B hücresi gösterilememiş olsa da kullanılmakta olan güncel tedavi rejimleri (kortikosteroid, IV immunoglobulin, plazmaferez, anti-CD20 ve diğer immünsüpresan ajanlar) ve hasta serumu ile hastalığın pasif olarak aktarılabilmesi (10) B hücreleri ve otoantikörlerin hastalığın patogenezinde önemli rol oynayabileceğini göstermektedir. Ek olarak son dönemde CIDP hastalarının yaklaşık %10’unun serumunda hastalık patogenezinde rol oynadığı düşünülen nörofasin (NF) 155, NF186, kontaktin (CNTN) 1, CNTN ilişkili protein reseptörü (Caspr) 1 otoantijenlerine karşı antikörlerin bulunduğu da saptanmıştır (11). Fakat CIDP hastalarının büyük kısmında bu otoantikörler negatif bulunmaktadır. CIDP’nin klinik olarak çok sayıda farklı alt tipi bulunmaktadır ve söz konusu antikörlere sahip seropozitif hastaların diğer CIDP alt tiplerinden farklı olarak tremor ve belirgin duysal ataksi gibi bir takım ortak klinik özellikler

gösterdiği de bildirilmektedir (11). Tüm bu bulgular sonucunda CIDP’de klinik spektrumun bu kadar geniş olmasının altında farklı patofizyolojik mekanizmaların rol oynayabileceği varsayılmaktadır. Ayrıca hastalığın fizyopatolojisinde B hücrelerin yalnızca antikor üretimi ile değil sitokin ekspresyonu ve T hücre uyarımı gibi fonksiyonları ile de rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada, B hücrelerin hastalık patogeneziindeki rolünün araştırılması ve periferik kan mononükleer hücrelerinde ve cilt dokusundaki B hücre kaynaklı sitokin ekspresyon değişikliklerinin hastalık takip ve tedavi yanıtı değerlendirilmesinde öneminin araştırılması planlanmıştır. Bu amaçla, CIDP hastalarının periferik kan B lenfosit popülasyonlarının (naif, hafıza, plazmablast, plazma ve düzenleyici B lenfositleri gibi), akım sitometrisi ile immünofenotiplendirilmesinin yapılması planlanmıştır. Ayrıca B hücrelerine spesifik olan *IL6*, *IL10* ve *TNFA* mRNA ekspresyon düzeylerinin gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile periferik kan mononükleer hücrelerinde ve cilt Punch biyopsi örneklerinde göreceli olarak değerlendirilmesi planlanmıştır. Elde edilecek sonuçların hasta kontrol grubu olarak hereditör demiyelinizan polinöropati olan Charcot-Marie-Tooth (CMT) tip 1A hastaları, sağlıklı bireyler ile ve hastalığın farklı alt tiplerinde birbiri ile karşılaştırılması planlanmıştır.

Bu çalışmada hastaların ön kol, kalça ve alt bacak bölgelerine ait cilt Punch biyopsi örnekleri PGP9.5 ile immün boyanarak IENF yoğunluğu hesaplanıp, her üç bölgenin değerleri sağlıklı bireylerin epidermal sinir lifi değerleri ile karşılaştırılmış, CIDP Hastalık Aktivite Durumu (CDAS) (12) ve fonksiyonel özürllülük ile korelasyonu saptanarak hastalığın prognozu ve tedavi yanıtı takibinde biyobelirteç olarak öneminin araştırılması planlanmıştır.

Çalışmamızda CIDP hastalarının tipik CIDP, MADSAM ve DADS-İ olarak hastalık alt tiplerine ayrılarak, bu alt tiplerin B lenfosit popülasyonları, periferik kan mononükleer hücre ve cilt dokusuna ait *IL6*, *IL10* ve *TNFA* gen ekspresyon düzeylerinin ve epidermal sinir lifi sayısal değerlerinin kendi aralarında karşılaştırılması da planlanmıştır.

Bu proje ile CIDP hastalarının B lenfosit alt tiplerinin belirlenmesi, B hücrelerine spesifik olan *IL6*, *IL10* ve *TNFA* gen ekspresyon düzeylerinin periferik kan mononükleer hücrelerinde ve cilt dokusunda ölçülmesi, epidermal sinir lifi yoğunluğu değerlerinin sayısal olarak hesaplanması, bu bulguların hasta kontrol grubu, sağlıklı bireyler ve hastalık alt tiplerinde birbiri ile karşılaştırılması sonucunda;

1. B lenfosit popülasyonları ve B lenfositlerinin ürettiği sitokinlerin ekspresyon değişikliklerinden klinik ile korelasyon gösteren moleküllerin saptanması,

2. Bu moleküller içerisinden CIDP tanı, tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve hastalık prognozunun öngörülmesine yardımcı olabilecek immünolojik parametrelerin değerlendirilmesi,
3. Bu parametrelerin kit ve rutin bir tanı testine dönüştürülmesi ile hastaların daha hızlı biçimde tanı almasına katkıda bulunulması,
4. Kronik  z rl l ğe sebep olan CIDP'nin erken tanısına yardımcı olabilecek biyolojik parametrelerin bu çalışma kapsamında belirlenmesi ve böylece CIDP'ye bağlı özürlülüğün engellenmesi,
5. CIDP'de cilt biyopsisinin hastalık aktivitesi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde biyobelirteç olarak değerinin araştırılması,
6. Tipik ve atipik CIDP varyantlarının altta yatan patofizyolojik mekanizmaları arasındaki olası farklılıkların değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Polinöropati

2.1.1. Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Polinöropatinin (CIDP) Tarihçesi

Kronik enflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIDP) en sık görülen kronik immün aracıli periferik nöropatidir. İlk kez 1890'da tekrarlayan polinörit atakları olan bir vakanın yayınlanmasını takiben 20. yüzyılın ilk yarısında çok sayıda vaka bildirisi olmuştur (13). 1958'de Austin 20 kez tekrarlayan steroid yanıtli polinörit atakları olan bir vaka tanımlamış (14), böylece tedavi edilebilir enflamatuvar bir hastalık olduğuna işaret etmiştir. Bununla birlikte hastalığın klinik, elektrofizyolojik ve patolojik bulguları ilk kez 1975'de Dyck ve arkadaşları tarafından tanımlanmış (15) ve günümüzdeki adı ilk kez 1982'de yine Dyck ve arkadaşları tarafından hastalığın prednizon ile iyileştiği bildirilirken kullanılmıştır (16).

2.1.2. CIDP'nin Epidemiyolojisi ve Demografisi

CIDP prevalansı 100.000'de 0,8 ile 8,9 arasındadır. Coğrafi bölgeler arası prevalans değerlerindeki bu değişkenliğe çalışmalarda farklı tanı kriterlerinin kullanılmış olması ve hastalığın klinik açıdan çeşitlilik göstermesinin neden olabileceği düşünülmektedir. CIDP hemen hemen her yaşta görülebilmekle birlikte genellikle en çok 5. dekada görülür ve erkeklerde daha sıktır (17). Hastalık 2-4. dekatlarda daha çok ataklı bir seyir gösterirken 5-7. dekatlarda daha çok progresif seyir izlenir (17).

2.1.3. CIDP'nin Klinik Özellikleri

CIDP klinik olarak en az 2 ay süresince ilerleyici seyreden, simetrik, proksimal ve distal zaaf, duysal disfonksiyon ve denge bozukluğu ile karakterizedir (18). Hastalık sıklıkla ekstremitelerde distallerinde parestezi ve zaaf ile yürüme güçlüğü şeklinde başlar. CIDP'de demiyelinizasyon multifokal olarak spinal kök, pleksus ve proksimal sinir trunkuslarında yerleşir (19, 20). Guillain-Barre sendromunun (GBS) aksine kranyal sinir etkilenimi nadirdir ve solunum ya da otonom tutulumu rastlanmaz (21-28). Semptom ve bulguların 4 hafta içinde en ağır düzeye ulaştığı akut başlangıçlı CIDP olguları da (%13) bildirilmiştir (17, 29). Akut başlangıçlı CIDP olgularını GBS'den ayırt etmek güç olsa da CIDP olgularında duysal semptomların daha baskın olması, 8 haftadan sonra kötüleşmenin hala devam etmesi ya da en az 3 atakla seyretmesi, otonom tutulumun eşlik etmemesi, fasyal zaaf, öncesinde enfeksiyon

öyküsü ya da mekanik ventilasyon ihtiyacının daha nadir olması GBS ile ayırım açısından akılda tutulmalıdır (29, 30).

2005 yılında “European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS)” CIDP kılavuzunda hastalık ‘tipik CIDP’ ve ‘atipik CIDP’ olarak sınıflandırılmıştır (31). ‘Atipik CIDP’ multifokal edinsel demiyelinizan duysal ve motor nöropati (MADSAM), distal edinsel demiyelinizan simetrik nöropati (DADS), sadece duysal, sadece motor ve fokal CIDP alt tiplerini içermektedir (32).

2.1.3.1.CIDP’nin Klinik Varyantları

Klinik spektrum distal ya da proksimal baskın zaaf, sadece motor ya da duysal form, asimetrik ya da fokal tutulum olacak şekilde çok geniştir. Her ne kadar bazı klinik özellikleri farklı olsa da atipik CIDP’nin tipik CIDP ile ortak enflamatuvar demiyelinizasyon mekanizmalarına ve benzer immün tedavi yanıtına sahip olduğunu destekleyen çalışmaların (19, 33, 34) yanı sıra son dönemde atipik CIDP alt tiplerinin farklı elektrofizyolojik bulgulara (35) ve tedavi yanıtına (36) sahip olduğunu bildiren ve dolayısıyla da tipik CIDP’den farklı patofizyolojik mekanizmalara bağlı olabileceği görüşünü destekleyen çalışmalar da yayınlanmıştır.

2.1.3.1.1. Multifokal Edinsel Demiyelinizan Duysal ve Motor Nöropati (MADSAM)

MADSAM ilk kez 1982’de Lewis ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (37) ve “ileti bloklarının hakim olduğu multifokal demiyelinizan nöropati” Lewis-Sumner sendromu olarak tanımlanmıştır. Hastalık sıklıkla üst ekstremitelerde yerleşen, yavaş ilerleyici, asimetrik, iki ya da daha fazla periferik sinir alanına uyan duysal-motor yakınma ve bulgular ile karakterizedir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde alt ekstremiteler de etkilenebilir ya da bazen hastalık ilk olarak alt ekstremiteden de başlayabilir (37-39). Etkilenen sinir dağılımına göre derin tendon refleksleri azalmış ya da kayıptır. Okülomotor, trigeminal, fasyal, vagal ve genioglossal sinirler nadiren tutulabilir (37-42). Bir seride MADSAM olgularının %50’sinin 4 yıl içinde CIDP’ye evrildiği (43), başka bir seride ise ortalama 10 yıllık takip süresince olguların %80’inin multifokal ve asimetrik seyrettiği bildirilmiştir (44). 2018’de İtalya CIDP veri tabanının retrospektif olarak tarandığı bir çalışmada, 460 CIDP vakasının 17’sinin (%4) MADSAM tanısı aldığı, olguların ilk başvuru sırasındaki semptom ve bulguları ile değerlendirildiğinde ise 29 vakanın ilk başvuruda MADSAM olduğu ve ortalama 5.5 yıl içerisinde MADSAM olgularının %41’inin tipik CIDP kliniğine dönüştüğü bildirilmiştir (36). Beyin omurilik sıvısı (BOS)

protein düzeyi sıklıkla normal ya da 1/3'ünde hafif yüksek olabilir. Tedavi yanıtının CIDP ile benzer (43) olduğunu bildiren yayınların yanı sıra MADSAM olgularında steroid (44) ya da IVIG yanıtının daha kötü (35) olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur.

2.1.3.1.2. Duysal CIDP

Sadece duysal tutulumla giden CIDP'de hastanın sadece duysal yakınmaları vardır ve kas gücü tam olsa da elektrofizyolojik olarak motor ileti hızında yavaşlama ve ileti blokları saptanabilir (45-47). Uzun süreli takiplerde %70'e kadar varan oranlarda hastaların duysal yakınmalarına zaafın da eklenebildiği (48) bilinse de takip süresince sadece duysal semptomlarda kötüleşme ile seyreden vakalar da bildirilmiştir (20, 49). Sadece duysal CIDP'nin farklı bir formu olarak kronik immün duysal poliradikülopati (CISP) de bildirilmiştir (50, 51). İlk kez 2014'de Sinnreich ve arkadaşları tarafından bildirilen 15 vakanın birkaç yıl boyunca sadece duysal semptomlarının olduğu, bu esnada yapılan ileti incelemelerinin normal saptandığı, duysal uyandırılmış potansiyellerinde (SEP) gecikme, BOS protein düzeylerinde artış ve lomber manyetik rezonans (MR) görüntülerinde lomber köklerde genişleme olduğu izlenmiştir. Kök biyopsisi ile sürecin enflamatuvar olduğu doğrulanmış ve hastaların hepsi kortikosteroid ya da intravenöz immünoglobulin (IVIg) ile iyileşme göstermiştir (50). Saf duysal tutulumla giden CIDP tedavi yanıtının tipik CIDP ile benzer olduğu düşünülse de (20, 45, 48, 52) literatürde bu konuda çok fazla veri bulunmamaktadır. Duysal CIDP başlığı altında sadece duysal semptomları olan vakaların mı yoksa hem klinik hem elektrofizyolojik olarak sadece duysal kötüleşmesi olan vakaların mı yer alması gerektiği konusu ise hala netleşmemiştir.

2.1.3.1.3. Motor CIDP

Takipleri süresince semptomların sadece motor kötüleşme olarak kaldığı, duysal semptom ya da bulguların eşlik etmediği vakalar saf motor CIDP olarak bildirilmiştir (53, 54). Duysal ileti incelemeleri ve sural sinir biyopsisi normaldir. EFNS/PNS'nin 2010 kılavuzunda da yer aldığı gibi hastalarda sıklıkla steroid tedavisi ile iyileşme gözlenmez hatta steroidle kötüleşme de olabilir. Saf duysal CIDP'de olduğu gibi motor CIDP tanısı sadece klinik bulgulara mı dayanmalı yoksa tanı için normal duysal ileti çalışması koşulu aranmalı mı konusu da henüz netleşmemiştir (13).

2.1.3.1.4. Fokal CIDP

Fokal CIDP’de brakial ya da lumbosakral pleksus ya da bir veya daha fazla sayıda üst/alt periferik sinir etkilenimi olur (55, 56). Hastalar kortikosteroid ya da IVIg tedavilerinden fayda görür.

2.1.3.1.5. Distal Edinsel Demiyelinizan Simetrik Nöropati (DADS)

DADS terimi ilk kez 2000 yılında Katz ve arkadaşları tarafından distal yerleşimli, simetrik, duysal ataksinin ön planda olduğu bir grup hastayı tanımlamak için kullanılmıştır (57). Hastaların elektrofizyolojik incelemelerinde ileti hızlarında yavaşlama ve motor distal latanslarında uzama olduğu görülmüştür. Bu hastaların klinik bulguları immünoglobulin M (IgM) tipi monoklonal gamopati ve anti-miyelin ilişkili glikoprotein (MAG) antikoru pozitif olan hastalarda görülen ile çok benzerdir (58, 59). Bu fenotipe sahip bir grup hastada ise IgM tipi monoklonal gamopati ya da anti-MAG pozitifliği saptanmamaktadır. IgM tipi monoklonal gamopati ya da anti-MAG pozitifliği olmayan olguların CIDP’nin bir DADS varyantı olduğu düşünülmektedir (32, 60). 2010 yılında güncellenen EFNS/PNS’nin CIDP kılavuzunda bu olgular idiyopatik DADS (DADS-İ) olarak adlandırılmıştır. DADS-İ olgularında anti-MAG pozitif vakalarda olduğu gibi tedavi yanıtının iyi olmadığını bildiren yayınların (57, 61) yanı sıra tedavi yanıtının tipik CIDP ile benzer olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur (60).

Büyük vaka serilerinde hastalarının yaklaşık %15-20’sinin serum immünfiksasyonunda monoklonal gamopati olduğu bulunmuştur (15, 18, 61-66). Bu hastaların az bir kısmında malign plazma hücre diskrezileri ve POEMS sendromuna (polinöropati, organomegali, endokrinopati, M-proteini, cilt değişiklikleri) yol açan immünoglobulin G (IgG) (ya da daha az sıklıkta IgA) paraproteini bulunmaktadır. Lenfoma veya Waldenström makroglobulinemisi de görülebilir. Bununla birlikte bu vakaların çoğunda anlamı bilinmeyen monoklonal gamopati (MGUS) vardır. CIDP-MGUS olan olguların çoğunda IgG ya da IgA monoklonal proteini bulunur ve immün tedavilere iyi yanıt veren bu hastalık idiopatik CIDP’den ayırt edilemez (15, 18, 62, 64-66).

IgM paraproteini olan demiyelinizan polinöropatiler farklı bir sendrom olarak ele alınmalıdır. Bu hastalar tipik olarak uzunluğa bağımlı sensorimotor fenotip gösterir, belirgin distal duyu kaybı, tremor ve proksimal sinir segmentlerine kıyasla distalde görece daha ağır demiyelinizasyon bulguları saptanır. Bu vakaların yaklaşık %50’sinin serumunda anti-MAG antikoru ya da başka patojen antinöronal antikorlar bulunabilir. Bu hastalar standart CIDP tedavilerine daha az yanıtlıdır (65-68).

2.1.4.CIDP ve İlişkili Hastalıklar

CIDP ile ilişkilendirilmiş çok sayıda hastalık bulunmaktadır. Bunlardan sık görülenleri; HIV enfeksiyonu, kronik aktif hepatit, sistemik lupus eritematozus ya da diğer bağ doku hastalıkları, sarkoidoz, tiroid hastalığı, enflamatuvar barsak hastalığı, membranöz glomerülonefrit, diyabet, kemik iliği ya da solid organ transplantasyonudur (13). CIDP bu hastalıklarla birlikte görüldüğünde idiopatik CIDP'den farklı mı kabul edilmelidir sorusunun yanıtı için henüz yeterince kanıt yoktur. Bazı yazarlar diabetes mellitusta CIDP sıklığının arttığını ve hastaların %9-26'sında CIDP bulunduğunu bildirmiştir (69, 70). Sharma ve arkadaşları ise hastalık görülme olasılığının diyabetik olmayanlara göre 11 kat arttığını saptamıştır (71). Diğer taraftan, iyi dökümanite edilmiş epidemiyolojik çalışmalarda diyabetiklerde tipik CIDP prevalansında artış bulunmamıştır (72, 73).

2.1.5.Laboratuvar Bulguları

CIDP tanısını destekleyen en önemli laboratuvar incelemeleri BOS, sinir ileti incelemeleri ve sinir biyopsisidir. Bu üç incelemeden en duyarlı olanı olguların %94'e kadarında pozitif bulunabilen albuminositolojik disosiasyondur (15, 63). BOS'da $>10/\text{mm}^3$ hücre görüldüğünde HIV enfeksiyonu, Lyme hastalığı, sarkoidoz, lenfomatöz ya da lösemik kök enfiltrasyonu olasılıkları akla gelmelidir. Oligoklonal bant CIDP hastalarında %65'e varan oranlarda pozitif saptanabilir (74). Serum immünfiksasyon ya da serum kappa - lambda serbest zincir düzeyine bakılarak paraprotein varlığı saptanırsa lenfoproliferatif bir hastalık; osteosklerotik myeloma ya da lenfoma varlığı araştırılmalıdır. MR görüntülemeleri ile spinal sinir köklerinde T2 sekanslarda genişleme ve kontrast tutulumu gösterilebilir (75-77).

2.1.6.Elektrofizyolojik Kriterler

Sinir ileti incelemelerinde motor ileti hızlarında yavaşlama, distal motor latanslarda uzama, gecikmiş F yanıtları ve kısmi ileti blokları (proksimal amplitüdlere %30-50 azalma) ya da anormal temporal dispersiyon (proksimal motor yanıt süresinde %30 ve üzeri uzama) görülür.

Her ne kadar elektrofizyolojik olarak demiyelinizasyonun gösterilebilmesi ya da klinik olarak CIDP ve varyantlarının tanısı için 1989'dan bu yana birçok tanı kriteri (32, 61, 63, 78-87) yayınlanmış olsa da hala ideal bir yöntem yoktur. CIDP elektrofizyolojik tanı kriterlerinin birbiriyle karşılaştırıldığı çalışmalara bakıldığında, 2005'de yayınlanan ve 2010'da

güncellenen EFNS/PNS tanı kriterlerinin klinik pratikte ve hasta takibinde daha duyarlı ve uygulanılabilir olduğu saptanmış (32, 78, 88-90), genel olarak son dönemdeki CIDP çalışmalarında hasta seçiminin EFNS/PNS tanı kriterlerine göre yapıldığı görülmüştür. EFNS/PNS 2010 CIDP kılavuzuna göre elektrofizyolojik tanı kriterleri tablo 2-1’de, klinik tanı kriterleri tablo 2-2’de, destekleyici kriterler ise tablo 2-3’de yer almaktadır (32).

Tablo 2-1. EFNS/PNS CIDP Elektrofizyolojik Tanı Kriterleri (32)

(1) Kesin: aşağıdakilerden en az biri:

- (a) İki sinirin distal latansında normalin üst sınırından $\geq\%50$ uzama (karpal tünel sendromuna bağlı medyan sinir nöropatisinin dışlanması), veya
- (b) İki sinirin motor ileti hızında normalin alt sınırından $\geq\%30$ yavaşlama, veya
- (c) İki sinirin F dalga latansında normalin üst sınırından $\geq\%30$ uzama (eğer bileşik kas aksiyon potansiyelinin tepe değeri normalin alt sınırından $<\%80$ ise $\geq\%50$) veya
- (d) İki sinirde F dalgalarının yokluğu: eğer bu sinirler normalin alt sınırından $\geq\%20$ fazla BKAP negatif pik değerine sahipse + ≥ 1 farklı sinirde ≥ 1 demiyelinizan parametre varlığı veya
- (e) İki sinirde kısmi motor ileti bloğu: eğer BKAP negatif pik değeri normalin alt sınırından $\geq\%20$ ise distale kıyasla proksimal BKAP negatif pik değerinde $\geq\%50$ amplitüd düşmesi ya da bir sinirde kısmi motor ileti bloğu + diğer ≥ 1 sinirde ≥ 1 demiyelinizan parametre mevcudiyeti
- (f) ≥ 2 sinirde anormal temporal dispersiyon (proksimal ve distal BKAP negatif pik arası sürenin $\geq\%30$ artması), veya
- (g) ≥ 1 sinirde distal BKAP süresinde (birinci negatif pik başlangıcı ile son negatif pikin temel çizgiye dönüşü arasındaki interval) artış olması (medyan ≥ 6.6 ms, ulnar ≥ 7.6 ms, tibial ≥ 8.8 ms.) + ≥ 1 sinirde ≥ 1 demiyelinizan parametre mevcudiyeti

(2) Muhtemel

İki sinirde distale kıyasla proksimal BKAP negatif pik değerinde $\geq\%30$ amplitüd düşmesi, eğer BKAP’ın distal negatif pik değeri normalin alt sınırının $\geq\%20$ ise, posterior tibial sinir olmaksızın eğer distal BKAP negatif pik değeri normalin alt sınırının $\geq\%20$ ise, ya da bir sinirde + ≥ 1 sinirde ≥ 1 demiyelinizan parametre mevcudiyetinde

(3) Olası

Kesin tanı kriterleri tek bir sinir için geçerli olduğunda

Bu kriterleri uygulamak için medyan, ulnar (dirsek altından uyarım), peroneal (fibula başının altından uyarım) ve tibial sinirler tek taraflı test edilir. Kriterlerin karşılanmaması durumunda aynı sinirler diğer tarafta da test edilir ve/veya ulnar ve medyan sinir aksilla ve Erb noktasından iki taraflı uyarılır. Dirsek çevresi ulnar sinir için motor ileti bloğu olarak dikkate alınmaz ve muhtemel ileti bloğu demek için Erb noktası ile bilek arasında amplitüdün en az %50 azalması gereklidir.

Tablo 2-2. EFNS/PNS CIDP Klinik Tanı Kriterleri (32)

(1) İçerme kriterleri

(a) Tipik CIDP

Tüm ekstremitelerde en az 2 ay içerisinde gelişmiş kronik progresif, hecmelerle seyreden ya da tekrarlayan simetrik proksimal ve distal zaaf ve duysal disfonksiyon;

Tüm ekstremitelerde derin tendon reflekslerinde azalma veya kayıp

Kranyal sinirler nadiren etkilenebilir

(b) Atipik CIDP (hala CIDP düşündürür fakat farklı özelliklere sahiptir)

Aşağıdakilerden biri, aksi halde (a) geçerlidir (etkilenmemiş ekstremitelerde tendon refleksleri normal olabilir)

Ağırlıklı olarak distal (Distal demiyelinizan motor ve duysal nöropati) [DADS]

Asimetrik (Edinsel multifokal demiyelinizan motor ve sensorial nöropati) [MADSAM]

Fokal (Alt veya üst ekstremitelerde brakial ve lumbosakral pleksusun bir veya daha fazla motor periferik sinir tutulumu)

Sadece motor ya da

Sadece duysal (primer duysal nöronun santral uzantısının etkilendiği kronik immün duysal poliradikülopatiyi de kapsar)

(2) Dışlama kriterleri

Lyme hastalığı, difteri, ilaç ve toksin maruziyeti polinöropatiye yol açabilir

Hereditör demiyelinizan nöropati (CMT ve diğer)

Belirgin sfinkter kusuru

Multifokal nöropati

Miyelin ilişkili glikoproteine karşı antikor titrelerinin yüksek olduğu IgM monoklonal gamopatisi

Demiyelinizan nöropatiye yol açan diğer nedenler POEMS sendromu, osteosklerotik myelom, diyabetik ve non-diyabetik lumbosakral radikülopleksus nöropatisi, periferik sinir sistemi lenfoması ve amiloidoz

Tablo 2-3. EFNS/PNS CIDP Destekleyici Kriterler (32)

-
1. BOS protein artışı (lökosit sayısı $<10/mm^3$)
 2. MR incelemesinde kauda ekuina, lumbosakral veya servikal sinir köklerinde ya da brakiyal veya lumbosakral pleksuslarda hipertrofi ya da kontrast madde tutulumu olması
 3. En az bir duysal sinirde anormal elektrofizyolojik bulgular:
 - a. Normal sural ile anormal medyan sinir (karpal tünel sendrom olmaksızın) ya da radyal sinir duysal aksiyon potansiyeli amplitüdleri; veya
 - b. İleti hızının normalin alt sınırının %80'inden yavaş olması (eğer duysal aksiyon potansiyeli normalin alt sınırının %80'inden düşük ise ileti hızının normalin alt sınırının %70'inden yavaş olması); veya
 - c. Merkezi sinir sistemi hastalığı olmaksızın gecikmiş duysal uyandırılmış potansiyeller
 4. İmmunmodulator tedaviyi takiben objektif klinik iyileşme
 5. Sinir biyopsisinin elektron mikroskopi ya da “teasing” metodu ile ayrılmış liflerinde demiyelinizasyon ve/veya remiyelinizasyon varlığının gösterilmesi
-

2.1.7. Histopatoloji

Otopsi, MR ve ultrason incelemeleri ile CIDP’de enflamatuvar lezyonların daha çok spinal kök, sinir gövdesinin proksimal ve pleksuslarda yerleştiği fakat periferik sinir sistemi (PSS) boyunca yaygın bir şekilde de olabileceği gösterilmiştir. Bununla birlikte proksimal sinir ve sinir köklerine erişmek güç olduğundan çoğu biyopsi sural sinirden yapılır. CIDP’de görülen patolojik bulgular; demiyelinizasyon, remiyelinizasyon, Schwann hücre proliferasyonu (soğan zarı), endonöral ödem, epinörium ve endonöryumda enflamatuvar hücre infiltratlarıdır (15, 18, 61-63, 91). Kronik demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon olan sinir liflerinde soğan zarı formasyonu gelişir, bu bulgunun tipik olduğu demiyelinizan hereditör polinöropatilere kıyasla daha az görülür. Yarı ince kesitlerde geniş çaplı, kalın miyelinli sinir liflerinde sıklıkla farklı derecelerde akson dejenerasyonu ve akson sayısında azalma da görülür. CIDP multifokal olduğundan sinir biyopsisi bazen tanıyı doğrulayamayabilir, bazı çalışmalarda kesitlerin ancak %10 ile %50’sinde enflamatuvar değişikliklerin olduğu (15, 18, 62, 92-95), %20-40’ında sadece akson kaybının olduğu ve yaklaşık %20’sinde ise biyopsinin normal olduğu görülmüştür (63, 96). Endonöriyumdaki enflamatuvar infiltratlarda daha çok CD8+ ve CD4+ lenfositler ve makrofajlar yer alır. Demiyelinizan değişikliklerin gösterilmesinde en hassas yöntem liflerin “teasing” metoduyla ayrılarak incelenmesidir ve %50-80 duyarlılığa sahiptir

(92, 97). CIDP’de sinir biyopsisinin yararı hala tartışılmakla birlikte klinik ve laboratuvar özellikleri atipik olan ve tanı kriterlerini tam doldurmayan hastalarda amiloid ve vaskülit olasılıklarını da dışlamak için gerektiğinde yapılmasının tanıya yardımcı olabileceği düşünülmektedir (98).

2.1.8.CIDP Patogenezi

CIDP patogenezinde hem hücre aracılı hem de humoral mekanizmaların birlikte rol oynayarak periferik sinirlerde hasara yol açtığı düşünülmektedir. GBS ve relapsing-remitting deneysel allerjik nörit ile olan immünopatolojik benzerlikler CIDP’nin aktif T lenfosit, makrofaj, kompleman ve otoantikörlerin birlikte rol aldığı, henüz net olarak bilinmeyen periferik sinir antijen ya da antijenlerine karşı immün bir saldırı ile meydana geldiğini düşündürmektedir (18). Her ne kadar bazı hastalar nörolojik semptomların öncesinde yakın zamanlı enfeksiyon (%4-30) bildirirse de otoimmün yanıtı tetikleyen faktör ve hastalıkla doğrudan ilişkili herhangi bir enfeksiyöz ajan henüz tanımlanmamıştır (19). Melanomu olan hastalarda ya da melanomlu hücre içerikleri ile aşılama sonrası CIDP ensidansının arttığı bildirilmiştir (99). Miyelin ile melanom hücrelerinde ortak bir takım karbonhidrat epitoplarının olduğu bilinmektedir ve bu artışta moleküler “mimicry” mekanizmasının rol oynayabileceği düşünülmektedir (100, 101). 2007’de domuz kesim mezbahasında çalışan bir grup hastada CIDP benzeri poliradikülopati tespit edilmiştir (102). Basınçlı hava ile kesim esnasında yayılan beyin dokusuna ait partiküllerin hem kesimi yapan hem de yakında bulunan diğer çalışanlar tarafından solunduğu ve bu kişilerin domuz nöral antijenlerine maruz kaldıkları saptanmıştır. Hastalarda IFN γ ekspresyon düzeylerinin artmış bulunması ile patofizyolojide immün aracılı bir mekanizmanın rol oynadığını desteklemiştir. CIDP’de IVIg, plazma değişimi, kortikosteroid gibi immün sistemi hedef alan tedavilerin etkili olması da etyolojide otoimmünitenin rol oynadığının kanıtıdır.

2.1.8.1.CIDP’de Hücresel Mekanizmalar

Hücresel immün mekanizmaların CIDP patogenezinde rol oynadığı, sural sinir biyopsisinde enflamatuvar infiltratların görülmesi (2), T hücre fonksiyon ve oranında değişikliklerin bulunması (103, 104), sitokin (105-109) ve diğer enflamatuvar mediyatörlerdeki ekspresyon değişikliklerinin CIDP hastalarının kanında ve BOS’unda saptanması (110, 111) ve deneysel otoimmün nörit modellerinde T hücrelerinin hastalığa katkısının gösterilmesi (112-115) ile anlaşılmıştır.

Sinirde enflamasyon ya da sonrası gelişen sinir hasarına öncülük eden en önemli ve kritik faktör kan sinir bariyerinin bozulmasıdır. Normal fizyolojik şartlarda kan sinir bariyeri, serum proteinleri gibi çözülebilir faktörlerin kandan sinir mikroçevresine geçişini önleyerek endonöryum homeostazının sürdürülmesini sağlar. Bununla birlikte uyarılma durumunda T hücreleri kan sinir bariyerini aşarak endonöriyuma geçtikleri gibi, bariyerin geçirgenliğini arttırarak diğer moleküllerin geçişine de neden olur. Aktif hastalık döneminde periferdeki CD4⁺ T hücreleri t-bet ve pSTAT1 (104) gibi aktivasyon belirteçlerinde artışa yol açar ve interlökin (IL)-2 (105, 116), IFN γ (104) ve IL-17 (104, 117) gibi proenflamatuvar sitokinlerin yanı sıra IFN γ 'nın indüklediği protein (IP)-10 ve makrofaj enflamatuvar protein 3 β (MIP3 β) (110) sekresyonu da yapar. Bu sitokin ve kemokinlerin dolaşımı ile makrofajlar daha fazla aktive olarak, vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM)-1 (118), endotelial lökosit adezyon molekülü (ELAM)-1 (119) ve interselüler adezyon molekülü (ICAM)-1 (120) gibi sinir-kan damarlarının endotelial hücrelerindeki adezyon moleküllerinin artışını tetikler.

Aktive olmuş T hücreleri adezyon molekülleri ile etkileşerek damar duvarı yüzeyinde yuvalanır ve sonra kan-sinir bariyerini geçerek göç eder. Matriks metalloproteinaz (121) ve proenflamatuvar sitokin/kemokin gibi enflamatuvar mediatörler T hücreleri damar duvarını geçtikten sonra da bu hücrelerden salgılanmaya devam eder ve kan-sinir bariyerinin geçirgenliğinde artışa ve sinir içerisinde immün yanıtın ortaya çıkmasına neden olur. Kan- sinir bariyerinin yıkılmasıyla birlikte antikor gibi çözünür faktörlerin endonöriyuma geçişinin yolu açılır. Kan-sinir bariyerinde yıkılma CIDP hastalarının MR görüntülemelerinde sinir trunkus ya da pleksuslarında kontrast tutulumu ile gösterilebilir (122).

CIDP hastalarının sural sinir biyopsilerinde enflamatuvar hücre infiltratlarında CD8⁺ T hücreleri (123), CD4⁺ T hücreleri ve makrofajların bulunduğu gösterilmiştir (2, 124). Makrofaj ve ayrıca Schwann hücrelerindeki antijen sunan “major histocompatibility complex” (MHC) sınıf II (125) ve B7-1 ile B7-2 (126, 127) ko-stimülatör moleküllerin artışıyla birlikte T hücrelerinin lokal reaktivasyon süreci uyarılır. Sinir içindeki hücrelerde tümör nekroz faktör α (TNF α), IFN γ ve IL-2 gibi proenflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu başlar (3) ve bu da immün yanıtta artışa yol açar. Enfiltrasyon yapan ana enflamatuvar hücreler makrofajlardır ve endonöral damarların çevresinde kümeler oluşturur (128). Makrofajlar antijen sunumu, proenflamatuvar sitokinlerin ve toksik mediatörlerin salınımı ile birçok yönden immün yanıtta aktif rol oynar. Ayrıca demiyelinizasyonun son evrelerinde miyelinin soyulması ve fagositozunda da önemli role sahiptir (129).

CIDP’de CD8⁺ T hücrelerinin patogenezdaki rolü tartışmalıdır. CIDP olgularının Schwann hücrelerinde MHC sınıf I molekülleri belirgin şekilde artar (125), bu şekilde

sitotoksik (CD8+) T hücreleri bu molekülleri tanır ve aktive olur. Bugüne kadar CIDP’de CD8+ hücrelerinin hedef aldığı, bu hücrelere özgü antijen tanımlanamamıştır fakat sural sinir biyopsilerinde ve periferik kanda benzer klonal ekspansiyona ait CD8+ hücrelerinin bulunduğunu gösteren kanıtlar vardır (123). Periferik kanda görülen CD8+ T hücre klonlarının sinirde daha yoğun olarak bulunması bir antijen uyarımı olduğunu ve sinir dokusuna karşı CD8+ hücre aracılı saldırının CIDP patogeneze katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte in situ olarak CD8+ hücreler ve hedef aldığı hücreler arasındaki direkt bağlantı gösterilemediğinden bu hücrelerin CIDP’de sitotoksik efektör hücre olduğunu savunan görüşler giderek sınırlanmaktadır. Bir çalışmada CIDP hastalarının T hücre repertuarının CD4+ hücre değil de CD8+ hücreler yönünde daha fazla aktive olduğu ve IVIg tedavisinden sonra da CD8+ hücre sayılarının azaldığı gösterilmiştir (130). CD8+ hücrelerin oligoklonal aktivasyonu kronik enfeksiyonda T hücre yanıtının bir kanıtı olarak kabul edilmektedir fakat henüz CIDP ile ilişkilendirilebilen her hangi bir enfeksiyöz ajan bulunamamıştır. Ayrıca deneysel otoimmün nörit modelinde de CD8+ T hücreler önemli bir rol oynamamaktadır (1).

Her ne kadar timüs dokusunda self-reaktif T hücreler seleksiyon sırasında büyük ölçüde ortadan kalksa da, bir kısmı perifere kaçabilmekte ve otoimmün hastalığa yol açabilmektedir. Bu hücreler düzenleyici T hücrelerin immünsupresif aktivitesi gibi periferik tolerans mekanizmalarının kontrolü sırasında yakalanmaktadır. CIDP’de aşırı ya da yetersiz immün aktivasyonun kontrolünde görev alan immünregülatuar hücresel yanıtın bozulduğunu gösteren bulgular saptanmıştır (131, 132). Dolaşımdaki düzenleyici T hücreler $CD4^{+}CD25^{high}Foxp3^{+}$ belirteçleri ile ayrılmış, hem düzeyinin hem de proliferasyon supresyon aktivitesinin sağlıklı kontrollere kıyasla azalmış olduğu görülmüştür (131, 132). Özetle, regülatuar hücre kompartmanının regülasyonundaki bozulmanın CIDP’de görülen immün fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunduğunu gösteren veriler elde edilmiştir.

Kostimülatör B7-2’nin eksik olduğu, obez olmayan diyabetik farelerde spontan CIDP geliştiği görülmüş ve bu fare modeli ile birlikte otoimmün reaksiyon sırasında otoreaktif T hücreleri, antijen sunucu hücreler ve enflamatuvar mediatörler arası etkileşimin önemi vurgulanmıştır (133). Obez olmayan diyabetik fare modeli esasında diabetes mellitusun başlamasında T hücre kostimülasyonunun önemini ortaya koymak amacıyla geliştirilmiştir. B7-2 kostimülasyonunun engellenmesi ile farelerin diyabetten korundukları fakat beklenmedik bir şekilde CIDP’ye klinik, elektrofizyolojik ve histolojik olarak çok benzeyen spontan otoimmün periferik bir polinöropati geliştirdikleri görülmüştür. Spontan otoimmün periferik polinöropatinin myelin protein P0-spesifik CD4+ T hücre aracılığı ile oluştuğuna dair bulgular

sinirdeki enflamatlardan alınan CD4⁺ T hücrelerinin adaptif olarak hastalığı transfer edebilme kabiliyetinin gösterilmesi ile ortaya konmuştur (134). Aksine P0T hücre reseptörü transgenik fareler RAGKO (düzenleyici T hücrelerini elimine ederek patojenik P0T hücrelerinin serbest kalmasını sağlayan bir etkiye sahip) ile karşılaşmadığında bu farelerde polinöropatinin gelişmediği görülmüştür (134). Ayrıca obez olmayan diyabetik farelerde santral tolerans mekanizmasının modülasyonu ile otoreaktif immün yanıtın pankreastan uzaklaştırıldığı ve spontan nöropati gelişmesine neden olacak şekilde periferik sinire yönlendirilebildiği de görülmüştür. Bu etki otoimmün regülatuar gende nokta mutasyonu sonrası timusta P0 ekspresyonunun azaltıldığı bir fare modelinde periferik kanda P0 spesifik T hücrelerinin arttığının gösterilmesi ile de ortaya konmuştur (135). Timik epitelyal hücrelerde ICAM-1 ekspresyonunun bozulması da T hücre seleksiyonunun diyabetojenik formdan nöropatiye kaymasına neden olmaktadır (136). Bu ve benzeri çalışmalar regülatuar mekanizmaların immün homeostazın sürdürülmesindeki anahtar rolünün önemini vurgulamakta ve regülasyondaki değişikliklerin hastalık gelişimine katkısını göstermektedir.

2.1.8.2.CIDP’de Humoral Mekanizmalar

CIDP’de demyelinizasyona ve ileti bloklarına yol açan enflamatuvar mediatörlerin yanı sıra olası patojenik antikorların plazmaferez ile uzaklaştırıldığı bilinmektedir; bu da aktif B ya da plazma hücrelerinden salınan antikorlar gibi bir takım humoral faktörlerin de hastalık patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir.

CIDP ve multifokal motor nöropati (MMN) hastalarının periferik kanlarında flow sitometri ile B lenfosit alt tiplerinin bakıldığı bir çalışmada CIDP hastalarının (8 hasta) periferik kanlarında bazalde tüm B hücre sayısının az olduğu, matür plazma hücrelerinin ise sağlıklı kontrol grubuna kıyasla belirgin artmış olduğu (yaklaşık 7 kat) saptanmıştır. Aynı hasta grubunun IVIG uygulandıktan sonra alınan periferik kanlarında IVIG tedavi yanıtı iyi olan olguların tedavi öncesine oranla plazma hücre sayısının azaldığı ve B hücre homeostazisinin değişmeden kaldığı gösterilmiştir (137). CIDP hastalarının B hücrelerinde Fcγ reseptör II-B (FcγRIIB) (B hücrelerin germinal merkeze girerek IgG-pozitif plazma hücrelerine dönüşmesini önleyen inhibitör bir reseptör) ekspresyonunun azalmış olduğu, IVIg ile tedavi edilen ve tedavi yanıtı iyi olan olguların monosit ve B hücrelerinde FcγRIIB ekspresyonunun arttığı da gösterilmiştir (138).

CIDP’de düzenleyici B hücrelerinin patofizyolojideki rolü henüz tam anlaşılamamıştır. Bununla birlikte spontan otoimmün polinöropati gelişen hayvan modellerinde düzenleyici B hücrelerinin immünpatogenezi sürecini ve otoimmün polinöropatinin ilerleyişini kontrol ettiği

saptanmıştır (139). Bu bulgular CIDP gibi otoimmün polinöropatilerin yönetiminde bu hücrelerin çoğalmasını hedefleyen tedavilerin geliştirilebileceğini düşündürmektedir (140).

2.1.8.2.1. CIDP’de Majör Myelin Proteinlerine Karşı Otoantikor Yanıtları

CIDP hastalarının serumları laboratuvar hayvanlarına intranöral uygulandıktan bir süre sonra alınan sinir kesitlerinde demiyelinizasyon görülmüş, dolayısıyla da ileti hızında yavaşlamaya yol açtığı saptanmış, sonuç olarak da hasta serumu ile pasif olarak demiyelinizasyonun oluşturulabileceği gösterilmiştir (10). Bu serum ile daha sonra yapılan çalışmalarda hedef antijenin kompakt miyelinde bulunan myelin P0 olduğu görülmüştür (141).

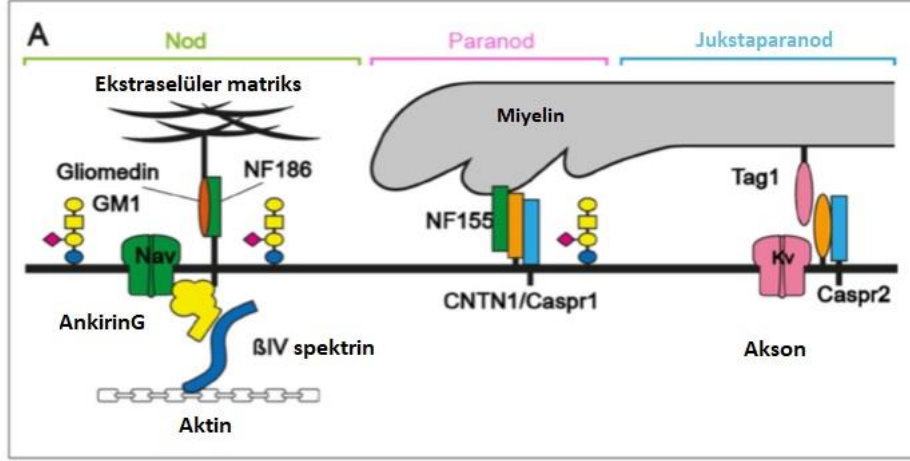
CIDP hastalarının sinirlerinin myelin kılıflarında kompleman, IgG ve IgM birikimlerinin saptanması (142) hastalık patogenezinde myelin antijenlerini tanıyan antikorların rol oynadığını düşündürmüştür (18). Bu hipotez ile uyumlu olarak çeşitli glikolipidlere ve myelin protein P0’a karşı otoantikorlar CIDP hastalarının serumlarında kontrol grubuna kıyasla daha sık olarak saptanmıştır (18). Bu hastaların BOS örneklerinin elektroforezinde kontrol grubunda olmayan ve muhtemelen IgG’den oluşan bir bant olduğu görülmüştür (74). Ayrıca CIDP hastalarının sinir kesitlerinin histopatolojik incelemelerinde çarpıcı bir şekilde demiyelinizasyon görülmesi uzun süre hedef otoantijenin kompakt miyel proteinleri olduğunu düşündürmüştür, bu yönde birçok çalışma yapılmıştır. Bu görüş deneysel otoimmün nörit hayvan modeli ile desteklenmiş; miyel protein P0 (143), P2 (144) ve periferik myelin protein (PMP)-22 (145) saflaştırılarak deney hayvanlarına uygulandıktan sonra bu otoantijenlere karşı otoimmün yanıt geliştiği ve sinir hasarı ile klinik semptomların ortaya çıktığı gösterilmiştir. Uzun yıllardır yapılan araştırmalara rağmen majör myelin proteinlerinin otoantikor yanıtındaki patojenik rolüne dair çok az kanıt bulunabilmiştir. Her ne kadar bazı çalışmalarda miyel protein P0 (10, 141, 146, 147), P2 (148), PMP 22 (149) ve konneksin-32’ye (Cx32) (150) karşı otoantikor varlığı gösterilmiş olsa da otoantikor bulunan hastaların serumları in vivo olarak ratlara intranöral enjekte edildiğinde bir tek myelin protein P0’a spesifik otoantikorun patojenik olabileceği saptanmıştır (141). Ayrıca araştırmalar çeşitli enflamatuvar mediatörlerin hastaların sadece sural sinirinde değil ciltteki ince sinir liflerinde de artmış olduğunu göstermiştir ki bu da hastalığın patogenezinde sistemik bir enflamasyonun rol oynayabileceğini de düşündürmektedir (5).

2.1.8.2.2. CIDP’de Myelinli Aksonların Nod/Paranod Özellikleri

Son dönemde CIDP ve bazı GBS formlarında otoantikor üzerine olan çalışmaların majör myelin proteinleri yerine Ranvier nodu, paranod ve jukstaparanodda bulunan kompakt olmayan myelin proteinlerine odaklandığı görülmektedir (151-153).

2.1.8.2.2.1. Ranvier Nodu ve Paranod Bölgesinin Yapısal Özellikleri

Aksogial proteinler Ranvier nodunun ve miyelinli aksonların paranodal bölge yapısının korunmasında büyük öneme sahiptir (Şekil 2.1.8.2.2.1-1). Nodal hücre adezyon molekülleri (CAMs) olan gliomedin, nöron glia-ilişkili CAM (NrCAM) ve nörofasin (NF) 186 gelişim sürecinde Ranvier nodunda Na^+ kanallarının kümelenmeye başlamasında hayati öneme sahiptir (154) ve ayrıca Na^+ kanal kümelerinin Ranvier nodunda yerleşik kalmaya devam etmesine de katkıda bulunmaktadır (154). Nodun hemen yanında yer alan paranod bölgesi ise paranodal kıvrımlar ile akson membranı arasında kurulan aksogial bağlantılardan meydana gelir. Paranod bölgesindeki aksogial bağlantılar akson membranında yerleşen kontaktin-1 (CNTN1) / kontaktin-ilişkili protein 1 (Caspr1) kompleksinin Schwann hücresindeki NF155’e bağlanmasıyla kurulur (155). Bu proteinler paranodal miyelin-akson (septat) bağlantılarının şekillenmesi ve sürdürülmesinde rol alır. İyon kanal ayrımı, paranodal yapının ve yeterli sinir iletiminin oluşması için NF155 gereklidir (156). Bu bölgeler ayrıca iyon kanallarının akson boyunca yana doğru yayılımını sınırlayan bir bariyer görevi de görerek Na^+ kanallarının nodda, K^+ kanallarının da jukstaparanodda kalmasını sağlar ve böylece saltatuvar iletim gerçekleşebilir. Bu bölge son dönemde ‘nodo/paranodopatiler’ şeklinde ifade edilmeye başlanan, bazı anti-gangliozid-aracılı nöropatilerde de immün saldırının gerçekleştiği bölgedir (157). Örneğin, GBS’in bir formu olan akut motor aksonal nöropatide (AMAN) glikolipid ya da glikolipid komplekslerini hedef alan otoantikorlar nodal bölgeye bağlanmakta, bunun sonucunda kompleman fiksasyonu ve nod bölgesinde hasarlanma meydana gelmektedir (158, 159).



Şekil 2.1.8.2.2.1-1: Nod, paranod ve juxtaparanod bölgelerinin sadeleştirilmiş organizasyonu (*Autoimmune Nod-Paranodopathies of Peripheral Nerve: The Concept is Gaining Ground*, Antonino Uncini, 2017’den değiştirilerek alınmıştır) (160)

2.1.8.2.2.2. CIDP’de Nodal ve Paranodal Antijenlere Karşı Otoantikor Yanıtları

CIDP hastalarının sinir biyopsileri incelendiğinde nodal ve paranodal bölgelerde ayrılma olduğu, ayrıca nod/paranod bölgelerinde yapısal bütünlüğün sürdürülmesi açısından gerekli olan proteinlerin anormal şekilde ifade edildiği ve dağıldığı görülmüştür (161). Sinir biyopsilerinin elektron mikroskopisinde Schwann hücre mikrovililerinde ve paranodal glial kıvrımlarda bozulmalar saptanmış, Schwann hücresinin en dış sitoplazmasında ve nodal aksoplazmada geniş vakuoller olduğu görülmüştür (161). Dahası Na^+ ve K^+ kanallarına ait noktasal immünreaktivitenin Caspr-1 ile birlikte akson boyunca yaygın bir şekilde dağıldığı izlenmiştir (161). Ayrıca cilt biyopsisinde sağlıklı kontrollere kıyasla miyelinli sinir liflerinde Ranvier nodlarının uzadığı, NF ve Caspr immün-boyalarının daha geniş bir alana yayıldığı saptanmıştır (162). Deneyisel otoimmün nörit hayvan modelinde periferik sinir miyelininin immünizasyonu ile paranodal demiyelinizasyon ve komşuluğundaki bölgelerde NF ile gliomedinde ayrılma, Na^+ kanallarında ise dağılma olduğu görülmüştür (163). Bu değişikliklerin NF ve gliomedine karşı serum otoantikorlarının gelişmesiyle ilişkili olduğu ve bazı demiyelinizan nöropatilerde bu proteinlerin immün hedef olabileceği düşünülmüştür (163).

Son dönemde CIDP vakalarının bir kısmında nodal antijenlerin hastalıkta önemli rol oynadığına dair bulgular saptanmıştır. Devaux ve arkadaşları hastaların %30’unun serumunda “teasing” metoduyla ayrılmış sinir liflerinin Ranvier nodu ve/veya paranod bölgelerine bağlanan IgG tipi antikorların var olduğunu ve bu olguların bir kısmında NF, CNTN ve

gliomedinin hedef antijen olarak tespit edildiğini bildirmiştir (152). Daha sonra yapılan çalışmalar ile de Ranvier nodunda ve paranodal bölgelerde yer alan hücrel adezyon moleküllerine karşı otoantikorların varlığı desteklenmiştir (151, 152, 164-166).

İlk çalışmalarda, CIDP hastalarının %4'ünde hücrel adezyon moleküllerinin nörofasine karşı otoantikor yanıtı olduğu saptanmıştır (151, 164). İlginç olarak, antikorların büyük bölümünün glial NF izoformu olan NF155'e karşı geliştiği görülmüştür. Glial NF155 ve nöronal NF186'nın yapısal benzerliği nedeniyle antikorlar çapraz reaksiyon gösterebilmektedir (167, 168), fakat CIDP hastalarında NF antikorları belirgin bir şekilde NF155'i hedef almaktadır (151, 164). İlk çalışmalarda anti-NF155 (IgG3 izotipi) antikorlarının yüksek titrede olduğu 2 hastada plazma değişiminin klinik yarar sağladığı bildirilmiştir (151). Bu hastalardan birinin anti-NF155 reaktivitesi hastalık süresince takip edilmiştir ve 4 yıl boyunca ilerleyici şekilde azalmış, hastanın remisyona girdiği görülerek plazma değişimi tedavisi sonlandırılmıştır. Daha sonraki çalışmalarda sıklığın %4 ile %18 arasında olduğu, 533 hastanın bulunduğu büyük bir grup çalışmasında ise %7 oranında saptandığı bildirilmiştir (169-173). Hastalar ayrıntılı olarak incelendiğinde antikor negatif CIDP olgularından farklı bir takım klinik özellikler gösterdiğine; hastalık başlangıç yaşının 50-60 yerine 20-30'lu yaşlar olduğuna, subakut ve ağır klinik özelliklerle başladığına, önemli ölçüde engelliliğe neden olacak şekilde ağır tremor, duysal ve serebellar ataksi, distal baskın zaaf varlığına ve IVIg'e yetersiz yanıt verdiğine dikkat çekilmiştir (164, 169-171). Laboratuvar ve elektrofizyolojik olarak ise BOS protein düzeylerinin daha yüksek, distal ve F yanıt latanslarının da belirgin uzun olduğu saptanmıştır (170, 171). Ayrıca MR nörografi görüntülemesi yapılan hastalarda spinal kök ve pleksuslarda genişleme ile kontrast tutulumu olduğu izlenmiştir (170). Periferik sinirlerde diffüz kalınlaşma ve kranyal sinirlerde hipertrofi varlığı da bildirilmiştir (173, 174).

Bir çalışmada CIDP varyantları arasında anti-NF155 sıklığının değiştiği; tipik CIDP olgularında %16,7 iken DADS hastalarında %60 pozitiflik olduğu, MADSAM, fokal, saf motor, saf duysal nöropati olgularında ise antikor pozitifliğinin saptanmadığı görülmüştür (170). Her ne kadar ilk çalışmalarda anti-NF antikorlar GBS ile de ilişkilendirilmiş olsa da daha sonra memeli hücre hatlarında üretilen insan antijenleri ile yapılan çalışmalarda GBS olgularında antikor pozitifliğinin çok nadir (<%1) olduğu saptanmıştır (152, 175).

Anti-NF186 pozitifliği bildirilen 2 çalışmadan (151, 176) birinde Avrupa'da 246 CIDP vakasının bulunduğu büyük bir hasta grubunda 5 hastada anti-NF186 pozitif saptanmıştır (176). Bu antikorların NF140 (erken gelişim dönemlerinde ve MS hastalarının lezyonlarında belirgin olarak ifade edilir) ve NF155'e NF186 ile benzer reaktiviteye sahip olduğu görülmüştür (177). Bu hastaların serumu ile hem nod hem de akson başlangıç segmentinde boyanma olduğu

izlenmiştir (176). Hastaların antikor negatif CIDP olgularına göre daha ağır kliniğe sahip olduğu ve subakut başlangıçlı, duysal ataksinin daha sık ve ortalama başlangıç yaşının daha ileri olduğu saptanmıştır. Elektrofizyolojik olarak ise immünoterapi ile geri dönüşümlü ileti bloğu olduğu görülmüştür. Ayrıca bu hastaların IVIg yanıtı anti-NF155 pozitif olgulara göre daha iyi bulunmuştur (164, 169-171). Anti-NF186 pozitifliğinin saptandığı diğer çalışmada ise neredeyse ‘locked-in’ kadar ağır bir CIDP formu olan, üç NF izoformunu da tanıyan, fakat en yüksek titrede anti-NF186 pozitifliği olan 50 yaşında bir erkek vaka bildirilmiştir. Ayrıca başka bir çalışmada CIDP hastalarının %1’inde, multifokal motor nöropati (MMN) hastalarının %62’sinde NF186 ya da gliomedine karşı otoantikor, anti-GM1 IgM negatif MMN hastalarının ise %10’unun serumunda anti-NF 186 pozitifliği saptanmıştır (178). Daha sonra yapılan 3 çalışmada MMN hastalarında bu antijenlere karşı gelişmiş her hangi bir otoantikor saptanmamıştır (164, 172, 179).

CIDP hastalarının spesifik bir alt grubunda paranodda yerleşen aksonal CNTN1/Caspr1 kompleksine karşı gelişen otoantikorların var olduğu (3/46, diğer nörolojik hastalıklara sahip kontrol grubunda 0/104) ilk kez 2013’de Querol ve arkadaşları tarafından gösterilmiş (165), daha sonraki çalışmalarla da hastalık bulguları tarif edilmiştir (172, 180-182). CIDP hastalarında anti-CNTN1 sıklığı %3 ile %8 arasında bildirilmiştir. Antikor pozitif olgularda hastalığın daha ileri yaşta başladığı, tipik olarak daha agresif ve GBS benzeri subakut başlangıç gösterdiği, duysal ataksi oranının yüksek olduğu, erken aksonal tutulumun geliştiği, hastaların IVIG’e yetersiz yanıt gösterdiği, steroid ile tedavi yanıtlarının iyi olduğu görülmüştür. Ayrıca anti-NF155’deki kadar olmasa da anti-CNTN1 negatif hastalara göre tremorun daha sık olduğu saptanmıştır. Anti-CNTN1’in patojenik etkisi paranodal bağlantılarda ayrılma, nodal yapıda bozulma ile nodal aralıkta genişleme ve Caspr immün boyamasında azalma gibi bulguların miyelinli nöron kültürlerinde gösterilmesi ile de desteklenmiştir (183).

Anti-Caspr antikorları ilk olarak biri CIDP diğeri GBS olmak üzere iki hastada bildirilmiş, iki olguda da yüksek doz pregabalın ve opioid tedavisi gerektirecek derecede ciddi nöropatik ağrı yakınması olduğu dikkati çekmiştir (184). Hastaların serumlarının fare arka kök ganglionundan elde edilen nöronlar ile reaksiyona girdiği görülerek bu bulgunun hastalardaki ciddi ağrıyı açıklayabileceği düşünülmüştür. Hastalığın diğer klinik özelliklerinin diğer paranodal antijenlere karşı gelişen otoantikorlarla benzer olduğu; CIDP hastasının 30 yaşında olduğu, hastalığın ağır, motor baskın ve subakut başlangıç gösterdiği IVIG ile metilprednizolona yanıt vermediği ve birkaç ay içerisinde ancak destekle yürür hale geldiği bildirilmiştir. Dikkate değer bir nokta olarak nöropatik ağrının etkin immünoterapi sonrası her iki hastada da geçtiği gözlenmiştir. CIDP hastasının rituximab (RTX) tedavisine çok iyi yanıt

verdiği ve hastanın tedaviden 20 ay sonra desteksiz yürüyebilir hale geldiği bildirilmiştir. Sonrasında benzer klinik özelliklere sahip sadece 2 hasta daha bildirilmiştir (176) ve bu da anti-Caspr pozitifliğinin oldukça nadir olduğunu göstermektedir.

Seropozitif CIDP hastalarının otoantikorlarının daha çok IgG4 alt tipinde olduğu görülmüştür. IgG4 diğer IgG alt tiplerinden farklı bir takım özelliklere sahiptir (11). IgG4 tüm IgG havuzunun yaklaşık %5'ini oluşturur. Enfeksiyöz olmayan ajanlara (örneğin allerjenler) uzun süre maruziyet sonrası IgG4 baskınlığı ortaya çıkar. Antikoru sadece bir kolu antijene bağlanır, bu nedenle hedef antijenle etkili bir çapraz bağ kuramaz. IgG4 ilk kompleman kaskadı olan C1q ile bağlanamadığından kompleman yolağını aktive edemez ve ayrıca FcR ile çok az bağlanma gösterir. Buna karşılık bu iki mekanizma IgG1-3 antikollarının efektör işlevleri için çok önemlidir. IgG4 antikollarının klinik açıdan önemli bir diğer özelliği ise IgG1 antikollarından farklı olarak RTX tedavisiyle düzeylerinin dramatik şekilde azalmasıdır. Bu da IgG1 üreten hücrelerin aksine IgG4 üreten hücrelerin daha az oranda uzun ömürlü plazma hücresi olarak devam ettiğini düşündürmektedir (11). Tüm bunlar tıpkı anti-MUSK (IgG4) pozitif myastenia gravis olgularında olduğu gibi IgG4 izotipinde otoantikoru olan seropozitif CIDP hastalarında RTX'in etkili bir tedavi olabileceğini düşündürmektedir.

2.1.9.CIDP'de Tedavi

Nadiren CIDP semptomlarının çok hafif olduğu ve hayat kalitesinin etkilenmediği vakalarda tedavi gereksinimi olmasa da CIDP hastalarının büyük kısmında hastalığa bağlı belirgin kötüleşme görülmekte ve tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır. CIDP'de etkili olduğu kanıtlanmış birinci basamak tedaviler kortikosteroidler, IVIg ile plazmaferezdir ve bu tedaviler klinik tablo ve hastanın kişisel yanıtına göre değişkenlik gösterse de birbirleriyle eşit etkinliğe sahiptir.

2.1.9.1.CIDP'de Birinci Basamak Tedavi ve Tedavinin Sürdürülmesi

CIDP'de birinci basamak tedavinin seçiminde göz önünde bulundurulması gereken faktörler hastalığın ciddiyeti, eşlik eden diğer hastalıklar, tedaviye bağlı görülebilecek yan etkiler, tedavinin ulaşılabilirliği ve maliyetidir.

Hastalığın ağır seyrettiği CIDP hastalarında hızlı immünmodulasyon sağlayan IVIg, plazmaferez veya pulse uygulama ile yüksek doz kortikosteroidlerin tercih edilmesi önerilmektedir. IVIg ve pulse kortikosteroidler plazmafereze göre daha kolay ulaşılabilir ve uygulanabilir tedavilerdir.

Hastalığın sinsi ilerlediği CIDP olgularında ise amaç remisyonun sağlanması olduğundan başlangıç tedavisi olarak steroid tedavisi tercih edilebileceği, glukokortikoidlerin kontrendike olduğu durumlarda ise metotreksat, siklosporin, mikofenolat mofetil (MM) ve azatioprin (AZA) gibi immünsupresif ajanların uygulanabileceği önerilmektedir. Bununla birlikte, bu tedavilerin CIDP’de etkinlikleri henüz net bilinmemektedir (185).

İlk uygulanan birinci basamak tedaviye yanıt vermeyen olgularda diğer birinci basamak tedavilere geçilmesi ya da iki tedavinin birlikte uygulanması önerilmektedir (13, 186).

Başlangıç tedavisine yanıt veren olguların az bir kısmında (<%20) tedavi devamına ihtiyaç duyulmamaktadır fakat çoğu hastada hastalık erken ya da geç dönemde tekrarlayabilmektedir. Bu durumda hastanın ihtiyacına göre 2-6 haftalık aralıklarla IVIg ya da plazmaferez tedavilerinin uygulanması önerilmektedir (13). Bu nedenle başlangıç tedavisine yanıt veren olgularda eğer hasta IVIg ya da plazmaferez alıyorsa aralıklı olarak yaklaşık 1 yıl süreyle bu tedavilerin devamı, steroid tedavisi alıyor ve doz azaltımına gidilirken hastalık alevleniyorsa doz azaltımının durdurulması ve steroid dozunun bir miktar artırılması önerilmektedir (13, 186).

Ayrıca IVIg ve plazmaferez tedavilerine yanıt veren fakat aylar boyunca yüksek dozda IVIG ya da sık plazmaferez tedavilerine ihtiyaç duyan vakalarda tedaviye glukokortikoid ya da alternatif bir immünsupresan eklenmesi önerilmektedir. Bu sayede IVIg ya da plazmaferez tedavileri kesilebilmekte ve hastada klinik remisyon sağlanabilmektedir.

2.1.9.2. CIDP’de Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Tedavi yanıtı hastalar arasında farklılık gösterir. Bazı vakalarda iyileşme gözlenmesi dahi kötüleşmenin durması ve hastalığın stabil kalması halinde tedavi etkili kabul edilebilir. Ayrıca bazı hastalarda ağır aksonal kaybına bağlı olarak bazı hastalarda zaaf kalıcı hale gelmekte, yüksek etkinliğe sahip tedavilere bile yanıt görülmemektedir. Tedavi etkinliğine klinik iyileşmenin kantitatif olarak değerlendirilebildiği objektif yöntemlerle karar verilmesi önerilmektedir. Bunun için PeriNoms çalışmasıyla değerlendirilen ve polinöropatide klinik hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterdiği saptanan ölçeklerin - “Rasch-built Overall Disability Scale (RODS)”, “Overall Neuropathy Limitations Scale (ONLS)”, “Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Disability Scale (INCAT)” - kullanılması (187) ya da dinamometri ile kavrama gücünün ölçülmesi önerilmektedir.

Hastanın devam tedavisine hastalığın klinik olarak aktif olup olmadığına bakılarak karar verilmesi önerilmektedir. Bunun değerlendirilmesi için 2010 yılında CIDP konusunda uzman kişilerin biraraya geldiği bir panel toplanarak hastaların tedavi durumları ile birlikte hastalık

aktivitelerinin belirlenebildiği bir sınıflama sistemi geliştirilmiştir (12). Bu sınıflamaya CIDP Hastalık Aktivite Durumu (CDAS) adı verilmiştir. CDAS'a göre hastalar 5 ana gruba ayrılmakta, alt gruplandırma ise nörolojik muayeneye göre yapılmaktadır (12):

- 1) Kür: 5 yıl ve daha uzun süredir tedavisiz
 - A. Normal muayene bulguları
 - B. Normal olmayan muayene bulguları, hastalık kontrol altında/iyileşmekte
- 2) Remisyon: 5 yıldan daha kısa süredir tedavisiz
 - A. Normal muayene bulguları
 - B. Normal olmayan muayene bulguları, hastalık kontrol altında/iyileşmekte
- 3) Kontrol altında aktif hastalık: 1 yıl ve daha uzun süredir tedavi altında
 - A. Normal muayene bulguları
 - B. Normal olmayan muayene bulguları, hastalık kontrol altında/iyileşmekte
- 4) İyileşmekte: 3 ay ve daha uzun fakat 1 yıldan daha kısa süredir tedavi altında
 - A. Normal muayene bulguları
 - B. Normal olmayan muayene bulguları, hastalık kontrol altında/iyileşmekte
- 5) Kontrol altında olmayan aktif hastalık: normal olmayan muayene bulguları ile birlikte ilerleyici ya da ataklı seyir
 - A. Tedavi almamış ya da 3 aydan daha kısa süredir tedavi almakta
 - B. Tedavisiz (bir önceki tedaviye yanıtız)
 - C. Tedavi altında (almakta olduğu tedaviye rağmen kötüleşmeye devam etmekte)

2.1.9.3.CIDP'de Farmakolojik Tedaviler

Yapılmış olan az sayıda randomize kontrollü çalışma ve literatürün gözden geçirildiği yayınlarda CIDP'nin kısa dönem tedavisinde IVIg'in etkili olduğu saptanmıştır (188-195). IVIg'in otoimmün nöropatilerde anti-enflamatuvar etkisinin birkaç farklı mekanizma ile olduğu düşünülmektedir. Bunlar otoantikör nötralizasyonu, aktive olmuş komplemanın inhibisyonu ve ortadan kaldırılması, FcR ekspresyon düzeylerinin değiştirilmesi ve sitokin dağılım paternlerinin düzenlenmesi gibi mekanizmaları içerir (196). CIDP'de deneysel modellerde kullanılabilecek spesifik antijen epitoplari bilinmediğinden CIDP'de humoral immün yanıtta IVIg'in etkisi daha az araştırılmış bir konudur. IVIg infüzyonuyla B hücre aktive edici faktör (BAFF) sitokin ekspresyon düzeylerindeki değişikliklerin gösterilmesi ve novel IgG dimerlerinin oluştuğunun saptanması CIDP'de IVIg'in etkisinin indirekt kaniti olarak kabul

edilmektedir (197, 198).

CIDP’de IVIg’in etkinliğinin araştırıldığı en büyük çalışma rastlantısal olarak IVIg tedavisi ya da plasebo alan toplam 117 CIDP hastasının olduğu çift kr ve çok merkezli ICE alışmasıdır (188). Bu çalışmada yükleme tedavisi olarak hastalara 2gr/kg IVIg 2-4 gün boyunca uygulanmış, sonrasında her 3 haftada bir 1 gr/kg IVIg ile 24 haftaya kadar tedaviye devam edilmiştir. Çalışmanın sonunda birincil sonlanım ölçütlerine göre IVIg tedavisinin plasebodan anlamlı şekilde üstün olduğu (%54’e karşılık %21) saptanmıştır. Çalışmada ayrıca 24 haftalık uzatma fazında birinci basamak IVIg tedavisine yanıt veren 57 hasta devam tedavisi olarak IVIg veya plasebo alacak şekilde rastlantısal olarak ayrılmıştır. IVIg almaya devam eden olguların plaseboya göre tekrar atak geçirme süresinin anlamlı şekilde uzun olduğu ve yeniden atak geçirme sıklıklarının ise anlamlı şekilde düşük olduğu bulunmuştur (%13’e karşılık %45, risk oranı 0.19, %95 güven aralığı 0.05-0.70) (188). IVIg tedavisi alan 95 CIDP hastasının bulunduğu ve 20 yıllık deneyimin aktarıldığı bir çalışmada hastalarda %75’in üzerinde iyileşme gözlendiği, iyileşme gösteren hastaların yaklaşık %85’inde tedavi tekrarının gerektiği, %15’den az hastada ise ortalama 3,5 yılda tedavinin kesilebildiği bildirilmiştir.

Son dönemde CIDP’de IVIg için standart tedavi rejiminin 3 haftada bir 1.0 g/kg olduğu randomize kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir (199). Yine de hastalığın klinik çeşitliliği ve farklı CIDP alt tiplerinde ve farklı zamanlarda IVIg yanıt düzeyinin değişkenlik gösterebilmesi kişiye göre tedavi rejimlerinin kişiye göre uygulanmasının daha doğru olabileceğini düşündürmektedir. Lunn ve arkadaşları CIDP hastalarına IVIg tedavisinin değişken doz algoritmalarında uygulandığı bir çalışma yayınlamıştır (200). Hastalara başlangıç tedavisi olarak 1 ya da 2 kez 2 g/kg dozunda IVIg uygulandıktan sonra hastalarda tekrar kötüleşme gözlenene kadar tedaviye ara verilmiştir. Daha sonra bu zaman aralığı optimal doz intervali olarak kabul edilmiştir. Kötüleşen hastalar klinik olarak tekrar stabilize olduktan sonra ise her siklusta %20 doz azaltımı yapılarak IVIg tedavisi uygulanmıştır. Bu tedavi algoritması ile ortalama 4 haftalık aralıklar ile ortalama 1.4 g/kg doz uygulamasının IVIg için optimal tedavi algoritması olduğu bildirilmiştir.

Subkutan IVIg (SCIg) tedavisi ile intravenöz uygulama sırasında görülen IgG düzeyinde dalgalanmaları engellenebilir. Olgu serileri ve retrospektif çalışmalar hasta uyumunun yüksek olması gibi yararları olduğunu da söylerken 2018’de yayınlanan PATH alışmasında SCIg’in CIDP’de etkili ve iyi tolere edilebilen bir tedavi şekli olduğu gösterilmiştir (201).

CIDP’de glukokortikoidlerin etkili olduğu ilk kez 1950’lerde bildirilmiştir (14). Daha önce tedavi almamış olan 14 CIDP hastasının başlangıç dozu olarak 120 mg gün aşırı prednizon aldığı ve yavaş doz azaltımı yapılarak 3 ay devam edildiği çalışmada prednizon alan hastaların

almayan plasebo kontrol grubuna (14 hasta) kıyasla klinik olarak anlamlı derecede belirgin iyileşme gösterdiği saptanmıştır (16). Yine çok merkezli, oral prednizolonun (60 mg/gün başlanarak her ay günde 10 mg doz azaltımı yapılacak şekilde) IVIg (2 gr/kg dozunda 1 ya da 2 günde uygulanacak şekilde) ile karşılaştırıldığı, 32 CIDP hastasının yer aldığı çalışmada her iki tedavi ile belirgin şekilde iyileşme olduğu görülmüştür (82). Ayrıca iki grup arasında etkinlik açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

CIDP’de kortikosteroid tedavisinin etkinliğinin araştırıldığı çok merkezli bir çalışmada günlük oral prednizolon, pulse oral deksametazon ya da pulse IV metilprednizolon (IVMP) tedavilerini alan 125 CIDP hastası retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Vakaların genelinde steroide yanıt oranı %60 bulunmuş, 3 tedavi rejimi arasında etkinlik ve yan etki profili açısından fark saptanmamıştır (202). Bununla birlikte PREDICT çalışması ile günlük oral prednizolon tedavisi yerine intravenöz ya da oral pulse glukokortikoid tedavisinin daha erken etkinlik göstermesi ve daha az yan etkiye yol açması nedeniyle tercih edilebileceği de bildirilmiştir (203). Bu çalışmada pulse yüksek doz deksametazon tedavisi ile oral prednizolon tedavileri arasında etkinlik ve 12. ayda remisyon oranları açısından anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir. Gün aşırı oral glukokortikoid tedavisi yan etki ensidansını azaltmak için tercih edilebilmekle birlikte genç hastalarda ve diyabetiklerde günlük uygulama daha çok önerilmektedir.

Üçüncü birinci basamak tedavi olan plazma değişiminin CIDP’nin kısa dönem tedavisinde etkili olduğuna dair az sayıda hastanın olduğu 2 randomize çalışma bildirilmiştir (204, 205). Plazma değişimi tedavisi yalnızca ileri merkezlerde uygulanabildiğinden CIDP tedavisinde sık kullanılmamaktadır. Fakat özellikle ataklı seyreden olgularda oldukça etkili bir tedavidir. Yapılan sistematik derleme sonucunda hastaların 2/3’ünün tedaviye iyi yanıt verdiği, tedaviye yanıt veren olguların %67’sinde tekrar atak görülebildiği ve kötüleşmenin genellikle plazma değişimi bittikten 1-2 hafta sonra başladığı bildirilmiştir (206). CIDP’de plazma değişimi tedavisine gün aşırı 4-6 değişim şeklinde başlanması, tedavi devamında değişim sıklığının 3-4 haftada bir değişim olacak şekilde azaltılması önerilmektedir. Daha iyi bir yan etki profili olması nedeniyle immünadsorbsiyon tedavisi de sıklıkla uygulanmaktadır, fakat etkinliğinin araştırıldığı randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır.

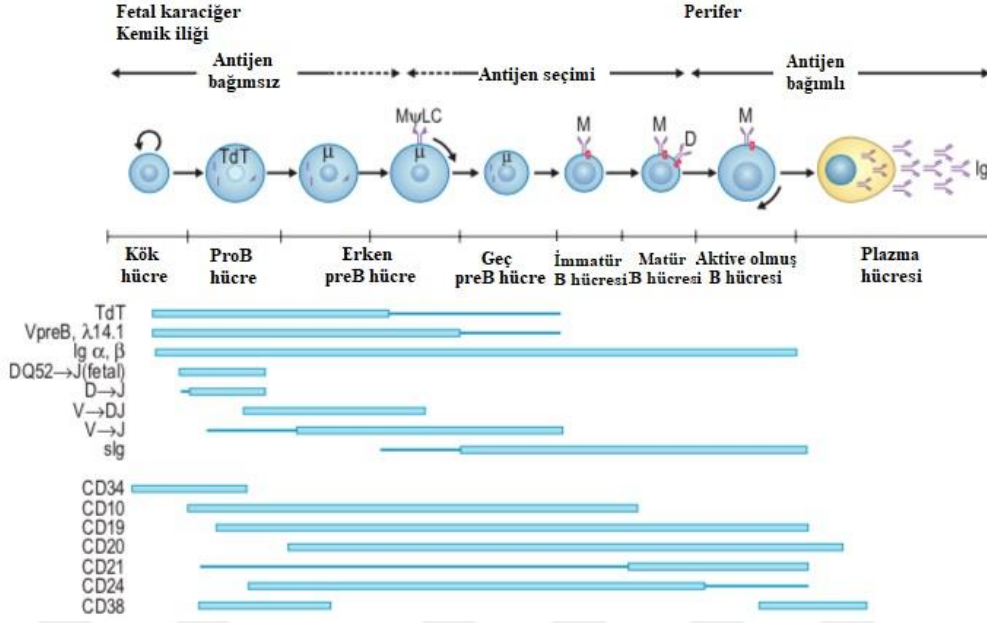
İmmüsupresif tedavi özellikle atipik CIDP varyantlarında ya da hastalık süresinin uzun olduğu ve hastalığın yavaş ilerlediği vakalarda uygulanabilmektedir. Bu amaçla en sık tercih edilen immüsupresif ajanlar AZA, MM, siklofosfamid, siklosporin ya da metotreksattır. Bugüne kadar immüsupresif ajanların CIDP’de yararlı olduğuna dair gözlemsel çalışmalar bildirilmiş olmakla birlikte hiçbirisi bu tedavilerin etkinliğini ispatlayacak yeterli kanıt düzeyine sahip randomize kontrollü çalışmalar değildir (185). Fingolimod ile yapılan randomize

kontrollü bir çalışmada tedavinin etkili olmadığı bulunmuş ve çalışma sonlandırılmıştır (207). Monoklonal antikor tedavilerine bakıldığında RTX'in CIDP'de, özellikle anti-CNTN1 ve anti-NF155 pozitif vakalarda etkili bir tedavi şekli olduğuna dair az sayıda vaka serisi bulunmaktadır (208, 209).

2.2. B Lenfositlerin Efektör İşlevleri ve Aktivasyonu

B hücreleri erişkin dönemde kemik iliğinde üretilir ve immatür B hücreleri kemik iliğini terk ettikten sonra gelişimlerini tamamlamak için dalağa göç eder (210). Dalakta olgunlaşma sürecini tamamlayan olgun naif B hücreleri yüzeylerinde IgD ile birlikte IgM eksprese eder. Olgun naif B hücreleri dalağı terk ettikten sonra ikincil lenf organlarına – özellikle lenf nodları, tonsiller, dalak, Peyer plakları veya daha az organize lenfosit topluluklarının bulunduğu solunum yolu, gastrointestinal yol ve deri gibi – göç eder. İkincil lenfoid organların içerisine giren B hücreleri yüzeylerinde IgM ve IgD ile birlikte hücre-hücre, hücre-ekstraselüler matriks bağlantılarının kurulmasını sağlayan CD11a/CD18 ve CD29/49d gibi molekülleri de eksprese eder (211, 212). CD20 molekülü hem periferik kan hem de ikincil lenfoid organlarda bulunan B hücrelerinin %95'inden fazlasında bulunur. Bu molekül B hücrelerinin aktive olmasında bir hücre duvarı iyon kanalı gibi işlev görebilir. CD20'de işlev kaybına yol açan mutasyonlar B hücrelerinin T hücre bağımsız antijen yanıtında bozukluğa yol açar (213). CD19 ve CD20 akım sitometri yöntemiyle B hücrelerinin sayımında rutin klinik uygulamada sıklıkla kullanılan belirteçlerdir. CD21 daha çok ikincil lenfoid dokular içerisinde yerleşen B hücrelerinin büyük kısmında bulunurken periferik kan B hücrelerinde nadiren eksprese edilir. CD21 aracılığıyla olan uyarılar B hücre aktivasyonunda, hafıza B hücre gelişiminde ve otoantikor üretiminin düzenlenmesinde önemli rol oynar. CD21'e ek olarak B hücreleri ayrıca CD35 de eksprese eder. CD35, C3b kompleman reseptör 1'dir ve B hücrelerinin immün kompleksler (bileşkeler) ile bağlanmasında görev alır. Bu da B hücrelerin aktive edilmesine yol açar.

Olgun naif B hücreleri yüzeylerinde başka birçok molekül eksprese eder ve bu belirteçler B hücre gelişiminin takip edilmesine / alt tiplerinin ayırt edilmesine de yardımcı olur (Şekil 2.2-1).

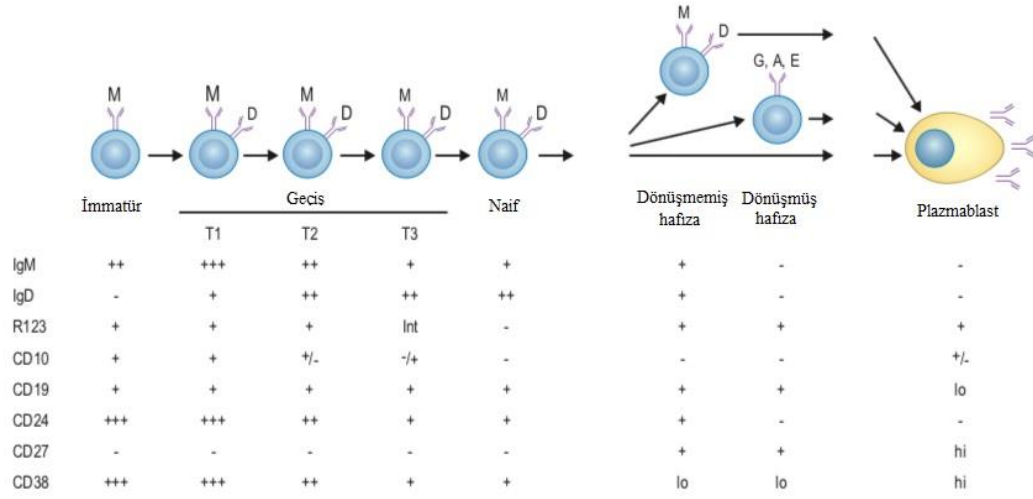


Şekil 2.2-1: B Hücrelerin Farklılaşması. B hücre gelişimi farklılaşmanın birbirinden ayrı basamakları boyunca lineer (doğrusal) olarak gösterilmektedir. B hücre reseptör (BCR) kompleksi ve yüzey moleküllerinin ekspresyon paterni barlar kullanılarak gösterilmektedir. İmmünoglobulin (Ig) yeniden düzenlenmesinin çeşitli basamakları ve yüzey moleküllerinin ekspresyon paterni B hücre gelişim basamaklarını belirlemekte kullanılabilmektedir (Rich R., 2019’dan değiştirilerek alınmıştır) (214).

2.2.1.B Hücre Alt Tipleri

Bütün olgun B hücreleri immünoglobulin reseptörlerine sahiptir. Ayrıca CD19 ile CD20 eksprese ederler ve eksprese ettikleri diğer yüzey belirteçleri ile de işlevsel açıdan farklı alt gruplara ayrılırlar (Şekil 2.2.1-1). CD5 T hücreleri tarafından eksprese edildiği gibi bazı B hücreleri tarafından da eksprese edilir. CD5+ B hücreleri B-1 hücreleri olarak adlandırılır, daha sonra B-1a ve B-1b olarak da alt gruplara ayrılır. CD5- B hücreleri ise “geleneksel” B hücreleri, ayrıca B-2 hücreleri olarak da adlandırılır. CD5’in insandaki işlevi henüz bilinmemekle birlikte fare çalışmalarında CD5’in Ig reseptör aracılığıyla alınan uyarıları baskıladığına dair veriler bulunmaktadır (215).

Erişkinde periferik kan B hücrelerinin %5-30’u B-1a, %4-6’sı B-1b, %65-89’u ise B2 hücreleridir.



Şekil 2.2.1-1: Periferik Kan B Hücre Alt Tipleri. Periferik kan B hücre alt tipleri immunoglobulin M (IgM), IgD, CD10, CD19, CD24, CD27 ve CD38 ile farklı boyanmaları sayesinde tanınabilmektedir (Rich R., 2019'dan değiştirilerek alınmıştır) (214).

Olgun B hücreleri antijen ve/veya yardımcı T (Th) hücreleri ile etkileşir; bu etkileşim ile antijen bağımlı yol aktive olarak humoral immün yanıt meydana gelir. Uyarılmayan B hücreleri ancak birkaç gün ya da hafta yaşayabilir.

Bu iki B hücre alt tipine ek olarak düzenleyici B (Breg) hücre topluluğu da bulunmaktadır. Breg hücreleri dolaşımdaki B hücrelerinin küçük bir kısmını oluşturur, IL-10 salgılar ve T hücre işlevlerini baskılar (216). Bu hücreler CD24 ve CD1d eksprese eden B hücre topluluğu içerisinde zengin olarak bulunur, Th1 yanıtları ile Th17 farklılaşmasını baskılayarak ve Treg farklılaşmasına yardım ederek immün toleransa da katkıda bulunur (217, 218). Breg hücre işlev bozuklukları otoimmün hastalıklar, allerji, infeksiyon ve kanser gibi bağışıklık sisteminin değişmiş olduğu hastalıklarla ilişkilendirilmektedir ve tüm bu konular üzerinde araştırmalar aktif olarak devam etmektedir.

Antijen ya da çeşitli mitojenlerle maruziyet sonrası dinlenme halinde (resting) B hücreleri aktive olur ve çoğalmaya başlar. Aktive B hücreleri IgD ve CD21 eksprese etmeyi bırakırken aktivasyon antijenleri olarak adlandırılan (büyüme faktör reseptörleri, hücre-hücre etkileşiminde rol alan yapılar, çeşitli mikro çevreler içerisinde aktive B hücrelerinin bağlanması ve yerleşmesinde rol oynayan moleküller gibi) bir takım proteinleri eksprese etmeye başlar. Bunlar içerisinde CD27 (TNF reseptör aile üyesi 7 ya da TNFRSF7 olarak da adlandırılır) CD70 (TNFSF7) için bağlanma bölgesi oluşturur ve bu moleküller aynı zamanda hem B hem de T hücreleri için hafıza belirteçidir.

B hücrelerinin aktive olduktan sonra izleyecekleri yol antijen ya da aktive T hücresi

tarafından uyarılmalarına göre değişir. T hücreleri tarafından aktive edilen B hücreleri kemokinlerin etkisi altında germinal merkezlerin mantle bölgesine göç eder ve burada geçici olarak CD5 eksprese ettikten sonra germinal merkeze girebilir. Aktive germinal merkez B hücreleri hızlı bölünen hücrelerdir ve yüzeylerinde aktivasyon tetikleyen sitozin deaminaz (AID) ile urasil nükleozid glikozilaz (UNG), DNA modifiye eden enzimler eksprese ederek Ig genlerinin somatik mutasyonuna (somatik hipermutasyon) aracılık ederler. Antijeni yüksek afinite ile tanıyan antikorlar eksprese eden B hücreleri Ig reseptörleri aracılığıyla sağ kalım sinyalleri alır. Bu hücreler daha sonra Ig sınıfını değiştirir ve bu sayede IgM harici Ig molekülleri eksprese edilmeye başlanır. Sınıf değişimi sonrası B hücreleri germinal merkezi terk ederek antikor salgılayan plazma hücrelerine dönüşebilir veya uzun ömürlü hafıza B hücresi havuzuna katılır.

T hücre yardımı olmadığında, aktive olan B hücrelerinin çoğu somatik hipermutasyon ya da sınıf değişimi olmaksızın kısa ömürlü plazma hücrelerine dönüşür: sonuç olarak bu hücreler düşük afiniteye sahip IgM tipi antikorlar salgılar. Hafıza B hücrelerinin bir alt grubu T hücresi ile etkileşmeden de gelişebilmektedir (219). T-bağımlı hafıza B hücreleri dekatlar boyunca sağ kalabilirken T-bağımlı olmayan hafıza B hücreleri yalnızca birkaç yıl yaşayabilir.

Plazma hücre farklılaşması sırasında Bcl-6, Pax-5, CD19, CD20 ve B hücre aktivasyon antijenleri kaybedilirken, CD38 ve CD138 gibi yüzey antijenleri ortaya çıkar (220-222).

Hafıza B hücreleri görünüm olarak uykudaki olgun B hücreleri ile eşdeğerdir. B hücrelerinin plazma hücresi olmak yerine hafıza hücresi olmasına etki eden faktörler tam anlaşılamamıştır. Fare modelleri CD40 uyarımı, IL-21 gibi sitokinler ve T foliküler yardımcı (Tfh) hücrelerle etkileşim sonucunda ortaya çıkan sinyallerin hepsinin bu gelişimde rolü olabileceğini düşündürmektedir (219). Hafıza B hücreleri antijen uyarımına daha duyarlıdır ve olgun naif B hücrelerine kıyasla çok daha hızlı bir şekilde çoğalarak plazma hücrelerini meydana getirir. Meydana gelen bu plazma hücreleri ikincil immün yanıtta hızla yüksek afiniteye sahip antikorların üretilmesinden sorumludur. Hafıza hücrelerinin yaşam süresi önceden kestirilememektedir fakat dekatlar boyunca olmasa da yıllarca sağ kalabildikleri düşünülmektedir (223).

Olgun naif B hücreleri yüzeylerinde IgD ve IgM eksprese ederken, aktive olduktan sonra IgD eksprese etmeyi bırakırlar. Hafıza B hücresi ise germinal merkezde sınıf değiştirir ise yüzeyinde IgG, IgA ya da IgE eksprese etmeye başlar. Eğer aktive olduktan sonra germinal merkezde sınıf değişimi olmaz ise IgM ile IgD eksprese etmeye devam ederler (“dönüşmemiş”). Hafıza B hücreleri ayrıca CD27 de eksprese etmektedir. Olgun naif ve hafıza B hücre alt gruplarının birbirinden ayırt edilmesinde kullanılan belirteçler özetle şu şekildedir:

Olgun naif B hücreleri – IgM+IgD+CD27-

Dönüşmemiş hafıza B hücreleri (Unswitched) – IgM+IgD+CD27+

Dönüşmüş hafıza B hücreleri (Switched) – IgM-IgD-CD27+

2.2.2.B Hücresinin Sitokin Aktivitesi

Naif B hücreleri CD4⁺ T hücre yanıtlarını etkileyen farklı sitokin üreten alt tiplere dönüşebilmektedir (224). Sitokin üreten farklı B hücre alt tiplerinin T hücre yanıtlarını yönlendirebildiği (Tregs/Th1/Th2) ve T hücre sayısını etkilediği in vivo olarak gösterilmiştir. Tolerans mekanizmasını düzenleyen sitokin üreten B hücrelerin tanımlanmasıyla B hücreleri bir kez daha tolerans mekanizmasında ve otoimmünitede başrole oturmuştur (225). B hücre reseptör (BCR), CD40 ya da “Toll-like” reseptörler (TLR) yoluyla aktive olan B hücreleri IL-10, IL-6, IL-8 ve TNF α gibi proinflamatuvar ve immün düzenleyici sitokinler salgılamaya başlamaktadır (226, 227). Bu sitokinlerin farklılaşma ve büyüme üzerine otokrin etkilerinin yanı sıra T hücrelerini etkileyerek immün yanıtın başlaması, B hücre gelişimi ve plazma hücre farklılaşmasını da başlatma etkileri de bulunmaktadır. Ek olarak B hücreleri baskılayıcı etkiye sahip transforme edici büyüme faktörü (TGF) β , IL-4, IFN γ ve IL-12 ürettiği de bilinmektedir (228).

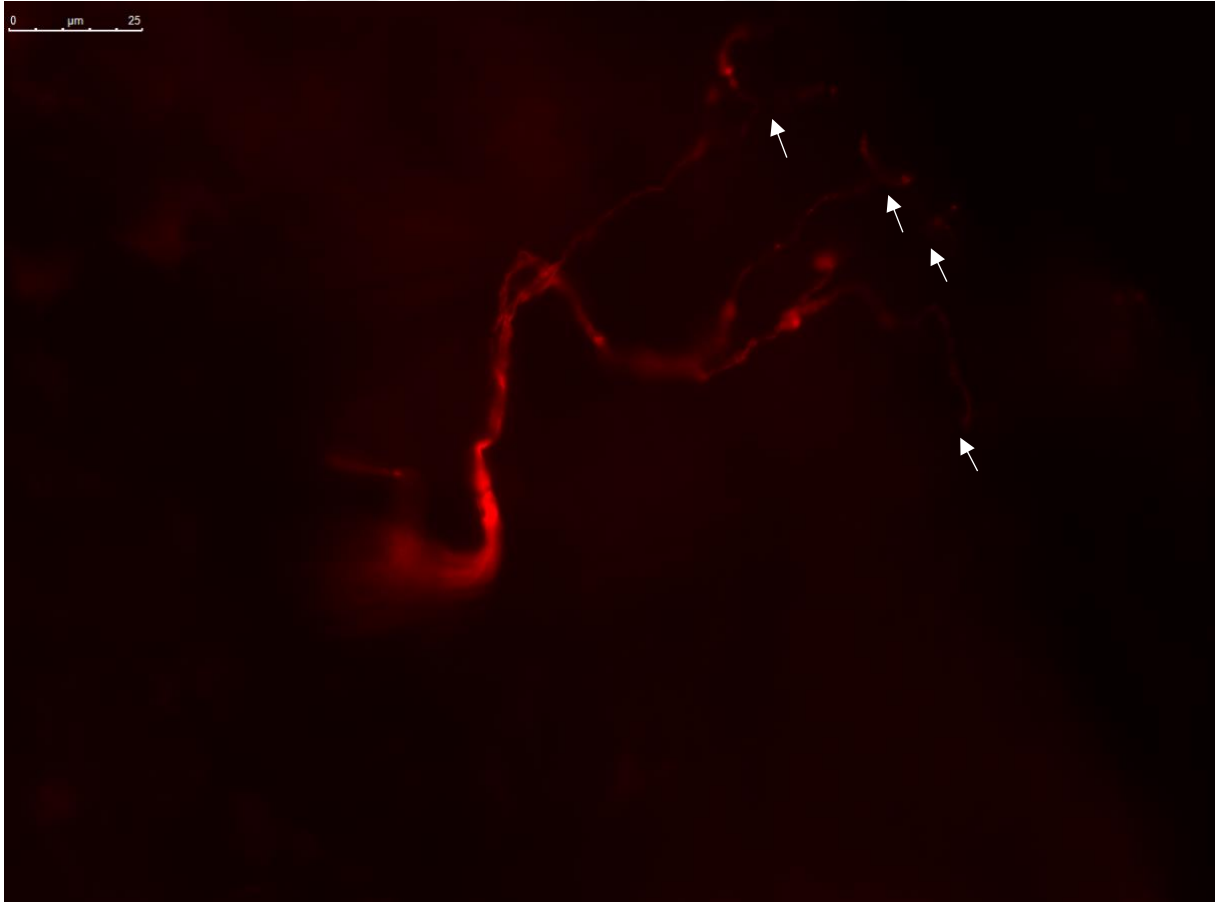
2.3. İntraepidermal Sinir Lifi Yoğunluğu

2.3.1.Derinin Anatomik Özellikleri

Deri insan vücudundaki en büyük organdır ve vücudun tüm dış yüzeyini kaplar. Koruyucu bir bariyer görevi görür, his algısını kolaylaştırır, iç organları patojen ve alerjenlerden korur, termoregülasyonu sağlar ve sıvı kaybını kontrol eder. Derinin katmanlı yapısı bu fonksiyonları sağlamak için özelleşmiştir ve deri dermis ve epidermis olmak üzere başlıca iki tabakadan meydana gelir. Epidermis derinin en üstünde yer alır, bu tabakayı oluşturan keratinositler yaklaşık olarak her 28 günlük siklusa deskuamasyonla dökülecek şekilde yüzeydeki ölü hücre tabakasına doğru yer değiştirir. Yüzeyde yer alan ve ölü hücrelerden oluşan stratum korneum su bariyeri görevi görür. Stratum korneumun altında yer alan vital keratinositlerin arasında bazal melanositler, dendritik Langerhans hücreleri ve duysal sinir uçları yer alır. Epidermis dermisten dermal-epidermal bazal membran aracılığıyla ayrılır. Epiderminin hemen altında papiller dermis bulunur, burada epidermise doğru uzanan ve dermal papilla adı verilen uzantıların içinde vasküler pleksuslar ile periyodik kapiller kıvrımlar yer alır. Dermis matriksinin içinde kıl folikülleri ve bağlantıda bulunduğu errektör pili kası, sebaköz

bezler, kan damarları, sinir demetleri ve ter bezleri bulunur. Deride yoğun bir innervasyon bulunur, deriden kalkan duysal impulsar trigeminal ve dorsal kök ganglionlarında yer alan primer duysal nöron lifleri aracılığıyla beyne iletilir. Bu nöronlar hem mekanoreseptörler hem de nosiseptörlerin olduğu heterojen bir popülasyona sahiptir. Nosiseptif nöronlarda termal, mekanik ve kimyasal uyarılarla ağrı hissi uyanır ve vücudu tehdit edici bir hasara karşı uyarır. Dorsal kök ganglion nöronlarının aksonları perifere uzanarak ter bezi, kıl folikülü, Merkel hücreleri, Meissner korpüskülü, kan damarları ve epidermis gibi çeşitli kutanöz yapıları innerve eder (229, 230).

Dermiste sinir demetleri vertikal olarak seyreder ve superfisyel papiller dermise girdikten sonra horizontal subepidermal nöral pleksusları oluşturur. Papiller dermal pleksuslardan çıkan epidermal sinirler vertikal olarak ilerler, dermal-epidermal bazal membranı geçerek epidermise girerken Schwann hücre kılıfını kaybeder ve keratinositler arasında yukarı doğru yükselerek keratin tabakada ya da stratum spinosumun yüzeyel katmanlarında serbest sinir uçları olarak sonlanır (Şekil 2.3.1-1).



Şekil 2.3.1-1: Epidermal serbest sinir uçları (oklar) (İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Coşkun Özdemir Nöromusküler Hastalıklar İnceleme Laboratuvarı arşivinden alınmıştır)

Deri innervasyonu başlıca miyelinsiz lifler tarafından sağlanır ve tüm dermal sinir liflerinin yaklaşık %90'ını miyelinsiz lifler oluşturur (231). Miyelinsiz aksonlar Remak demetleri olarak organize olur; Schwann hücresi birden fazla miyelinsiz aksonu sarar ve bu yapı kesintisiz bir bazal lamina ile kuşatılır. Dermisteki her Remak demeti 2-3 akson içerir. Daha büyük ve derindeki dermal sinirler bazal lamina ve bağlantı kompleksleri içeren tam bir perinöryuma sahiptir. Daha küçük ve yüzeysel sinirler perinöryumdan yoksundur ve sinir liflerinin uzun aksı ile aynı doğrultuda yer alan ve endonöryal kollajeni andıran kollajen demetleri ile çevrilidir.

Morfolojik olarak deri içindeki duysal aksonlar miyelinli (A lifleri) ve miyelinsiz (C lifleri) olarak ikiye ayrılır. Nörofizyolojik olarak ise A- δ ve C lifleri olarak isimlendirilir. A- δ liflerinin küçük, ince miyelinli aksonları mekanoreseptör ve termal reseptör olarak görev yapar ve ağrıyı iletir (nositsepsiyon). C lifleri ise miyelinsizdir ve noisepsiyon duyusunu yavaş şekilde iletir. Soğuk eşik değeri A- δ ve C lifleri, sıcak eşik değeri C lifleri tarafından algılanır (232). Yavaş ileten miyelinsiz (C) afferentleri aynı zamanda hafif dokunma duyusunu da iletir (233). Aksonların ileti hızı hem lifin çapı hem de miyelinin kalınlığına bağlıdır, miyelinsiz C lifleri impulsları 1 m/s hızda iletirken A lifleri 40 ile 1,000 m/s hızında iletir (230). Kalın miyelinli A α ve A β lifleri vibrasyon ve hafif dokunma hissini iletir, bu lifler epidermiste bulunmaz (229).

Nörokimyasal olarak epidermal sinir uçları peptiderjik ve peptiderjik olmayan şekilde ayrılabilir. Peptiderjik aksonlar yoğun bir şekilde kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) ve substans P nörotransmitterinin de olduğu peptidleri eksprese eder. Nonpeptiderjik afferentler ise lektin IB4 bağlanma bölgeleri aracılığıyla saptanır.

Dermisteki ter bezleri pan-aksonal belirteç olan 'protein gene product 9.5' (PGP 9.5) ile yüksek derecede immün reaksiyon gösterir. Çoğunluğu vazoaaktif intestinal polipeptid+ ve bir kısmı CGRP+ lifler tarafından innerve edilir, az bir kısmında substans-P immünreaktif lifler de yer alır (234, 235). Bu lifler tipik olarak kolinerjik sempatik aksonlardır ve bir miktar noradrenerjik lifler de bulunur. Dermal kan damarları hem duysal hem otonom lifler (sempatik ve parasempatik) tarafından innerve edilir ve çoğunluğu miyelinsizdir. Otonom lifler endotelial hücre katmanına oldukça yakın yerleşir, duysal lifler ise düz kas hücreleri ile ilişkidir (236).

Epidermal sinir liflerinin içinde bulunduğu epidermal tabakanın döngüsü sırasında göç eden ve dökülen keratinositlerle uyumlu olacak şekilde sürekli yeniden yapılanma gösterir. Ayrıca epidermal sinir lifleri yaralanma sonrası rejenerasyon ve kollateral filizlenme gösterir. Terminal sinir uçlarının büyümesinde ve devamlılığının sağlanmasında nörotrofik faktörler önemli rol oynar. C lif noisepsitörlerini etkilediği gösterilmiş olan nörotrofik faktörlerden bazıları şunlardır: sinir büyüme faktörü (NGF), nörotrofin 3, 'glial cell-line derived' nörotrofik

faktör (GDNF) ve ‘brain derived’ nörotrofik faktör (BNF) (237, 238). NGF ekspresyonu erişkin dönemde özellikle deri keratinositleri gibi hedef dokularda devam eder ve bu da NGF’nin erişkin dönemde nöronların canlılığında ve plastisitesinde rol oynadığını düşündürmektedir (239).

2.3.2. Cilt Biyopsisinde Kutanöz Sinirlerin Analizi

Periferik sinir hastalıklarında miyelinli sinir lifleri elektrodiagnostik metodlar ve sural sinir biyopsisi ile değerlendirilir. Elektrodiagnostik incelemeler miyelinsiz sinir liflerinin değerlendirilmesi için uygun bir yöntem değildir çünkü miyelinsiz lifler sinir ileti hızı çalışmalarında incelemeye yansımaz. Histopatolojik olarak miyelinsiz lifler ancak elektron mikroskopuyla incelenebilir. Ayrıca bu inceleme ile sinir boyunca ancak tek bir bölge ve tek bir zaman dilimi hakkında bilgi sahibi olunabilir. Ayrıca sinir biyopsisi ile miyelinsiz sinir liflerinin hedef organları olan deriye ulaşp ulaşmadıkları hakkında da bilgi vermez. Bu kısıtlılıklar nedeniyle derideki miyelinsiz sinir liflerinin gösterilebilmesi ve sayılabilmesi için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. İlk çalışmalarda bazı herediter hastalıklarda ve farklı yaş gruplarında cilt punch biyopsisiyle Meissner korpüskülleri ile bunların miyelinli liflerinin dağılımı ve yoğunluğu hakkında bilgi sahibi olunmuş, miyelinsiz sinir lifleri ise gösterilememiştir (240, 241). İlk kez 1989 yılında Dalsgard ve arkadaşlarının kendilerinden cilt biyopsi örnekleri alarak PGP 9.5 ile ince sinir liflerini immünohistokimyasal boyama ile gösterebildikleri bir çalışma yayınlanmıştır (242). 1990 yılında ise Karolinska Enstitüsü’nde Wang ve arkadaşları aynı antikor ile intraepidermal ve dermal sinir liflerini immünohistokimyasal olarak boyamış (243), bu teknik daha sonra Minnesota ve Johns Hopkins Üniversite’lerinde standardize edilerek (244, 245) cilt biyopsisinin klinik pratiğe taşınması ve intraepidermal sinir liflerinin kantitatif olarak saptanması sağlanmıştır. PGP 9.5 geliştirilmeden önce intraepidermal sinir liflerini gösterebilmek amacıyla gümüş boyalar da kullanılmıştır fakat bu yöntemin sensitivitesi çok düşük bulunmuştur. Neredeyse 30 yıldır cilt biyopsisi dermal ve epidermal sinir liflerinin değerlendirilmesinde güvenilir bir metod olarak kullanılmaktadır. Derinin aynı anda birçok farklı anatomik bölgeden örneklenebilmesi ve biyopsinin zaman içerisinde düzenli aralıklarla tekrarlanabilmesi tekniğin önemli avantajlarından (239).

Literatürde epidermal sinirler cilt blister ve cilt punch teknikleri olmak üzere 2 farklı teknik kullanılarak örneklenebilmektedir.

2.3.2.1.Cilt Blister Tekniği

Cilt blister (kabarcık) tekniğinde blister kapsülü tıraşlanmış ve temiz bir deri üzerine yerleştirilerek üzerine negatif basınç uygulanır. Negatif basıncın etkisiyle epidermis dermisten bazal membran seviyesinde ayrılır ve deride tabanı 3 mm çapında olan bir kabarcık meydana getirilir (246). Bu kabarcık kesilerek çıkartılır, fiks edilir ve immun boyama yapılır. IENF yoğunluğu uzunluk değil de alan (IENF/mm²) üzerinden hesaplanır. Teknik çok az invazif, ağrısız ve kanamasızdır fakat prosedür zaman kaybına yol açar ve sadece epidermis ve epidermal sinir liflerini içerdiğinden dermal sinirlerle epidermal sinirler arası bağlantı görüntülenemez. Bir çalışmada 25 sağlıklı gönüllünün ayak ve baldırından alınan blisterdeki IENF yoğunluğunun blisterin bitişığinden alınan cilt punch biyopsisindeki IENF yoğunluğu ile korelasyon gösterdiği, blister ve cilt biyopsilerinin IENF yoğunluklarının alındıkları bölgelere göre farklılık göstermediğı ya da aynı bölgeden alınan blister çiftleri arası fark saptanmadığı bildirilmiştir (247).

2.3.2.2.Cilt Punch Tekniği

Cilt biyopsisi genellikle lidokain ile lokal anestezi uygulandıktan sonra 3 mm çapında punch biyopsi ile alınır. Yara yeri nadiren koter ya da sütur gerektirir. En sık görülen yan etkisi yaranın uygun şekilde korunmamasına bağılı gelişen ve topikal antibiyotik ile iyileşebilen hafif enfeksiyonlardır. Bir diğ er yan etki de fazla kanamadır. Toplam yan etki görülme sıklığının 1,9/1000 olduğı tahmin edilmektedir. Sadece epidermal sinirler incelenecekse yüzeysel bir biyopsi yeterlidir fakat ter bezleri, kıl folikülleri, subkutan yağ dokusu ve büyük arterioller görölmek isteniyorsa daha derin (3-4 mm) alınmalıdır. Örnek alındıktan hemen sonra fiksatife koyulmalıdır. Doku sükrözlü “phosphate-buffered saline (PBS)” içerisinde 4°C’de 1 aya kadar, ya da dondurularak çok daha uzun süre saklanabilir. Cilt biyopsisinin başlıca avantajları intraepidermal sinir liflerinin (IENFs) sayılabilmesi, dermal innervasyon ve morfolojik özelliklerinin değ erlendirilebilmesi, kesitlerin baş ka çalış malar için de kullanılabilmesi ve polimeraz zincir reaksiyon analizlerinin yapılabilmesidir. Ek olarak cilt punch biyopsisinden epidermal katmanlar ayrıştırılarak protein ve mRNA analizlerinde de kullanılabilmektedir.

2.3.2.3.İmmünhistokimya

PGP 9.5 sitoplazmik bir nöron belirtecidir ve ince duysal liflerin cilt biyopsisinde araştırılması için kullanılır. Anti-PGP 9.5 ubikutin karboksil-terminal esteraz L1’i hedef alır, enzim tüm nöronlarda ve yaygın olarak bulunur (248). Kullanılabilecek diğ er belirteçler

spesifik hücre iskelet filamanları, akson membranı ve epitoplarnı hedef alan antikorlardır (249, 250).

2.3.3.Epidermal Sinirlerin Kantitasyonu ve Periferik Nöropatilerde Tanı/Takip Değeri

Epidermal sinirlerin kantitasyonu iki farklı basamaktan oluşur: 40'lık büyütmede IENFs'nin sayılması ve sonra stratum korneumun üst kısmı boyunca epidermis uzunluğunun ölçölmesidir. Lineer IENF yoğunluğu hesaplanır ve epidermal uzunluğun milimetresi başına düşen lif sayısı şeklinde belirlenir (251, 252). İki farklı sayım kuralı bulunmaktadır: 1) yalnızca dermal-epidermal bazal membranı geçen sinir liflerinin sayılması ve 2) bazal membranı geğtiği görölmeyen epidermisteki izole sinir lifi fragmanlarının da sayılması (239). Her ne kadar ikinci sayım şeklinin daha az hata payı içermesi nedeniyle tercih edilmesini destekleyen görüşler bildirilse de (239) EFNS/PNS'nin ilk kez 2005'de yayınlanan daha sonra 2010'da güncellenen periferik nöropatide cilt biyopsi kullanım kılavuzunda yalnızca dermal-epidermal bazal membranı katettiği görölun liflerin sayılması önerilmektedir (253, 254). Kılavuzda epidermis uzunluğunun image software programıyla bilgisayar ortamında ölçölmesi önerilse de bir çalışmada epidermis uzunluğunun mikroskopta intraokuler lens ile ya da image programında ölçölmesinin benzer sonuçlar verdiği bildirilmiştir (255).

Aynı biyopsi örneğinden alınan ardışık kesitler arası yoğunluk değişkenliğinin çok az olduğu, aynı bölgeden alınan 2 punch biyopsisi arasında IENF yoğunluğunun yüksek derecede korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (251, 256). Epidermal innervasyonun proksimalden distal bölgelere doğru azalan bir gradiyent göstermekte olduğu ve kalça proksimalinin bacak distaline kıyasla yaklaşık %60 daha fazla sinir lifi yoğunluğuna sahip olduğu bildirilmiştir (251, 257, 258).

Bacak distalinden cilt punch biyopsisi alınarak IENF yoğunluğunun hesaplanması günümüzde ince lif nöropatilerinin tanısında ideal yöntemidir ve geleneksel olmayan elektrodiagnostik testlere (259, 260) kıyasla güvenilirliği ve tekrar edilebilirliği kanıtlanmıştır. Bacak distalinde IENF yoğunluğunun ölçölmesi ince lif nöropatisi tanısında %95-97 özgüllük, %45-80 duyarlılık, %92 pozitif öngörü ve %90 negatif öngörü değer oranlarına sahiptir (245, 251, 259-262). Distal bacakta yaşı ve cinsiyete göre IENF yoğunluğunun normalin alt sınırı değerlerinin bildirildiği birçok çalışma yapılmış olmakla birlikte çok merkezli, dünyada bu konuda uzman merkezler arası IENF değerlerinin de karşılaştırılmasını sağlayan, çok sayıda gönüllünün yer aldığı 2 büyük çalışma bulunmaktadır (261, 263, 264). 2010 yılında yayınlanan 8 merkezden toplam 550 sağlıklı gönüllünün (19-92 yaşlarında 285 kadın, 18-84 yaşlarında 265

erkek) yer aldığı ve incelemelerin ışık mikroskopu tekniğiyle yapıldığı çalışmada her iki cinsiyet için de IENF yoğunluğunun yaşla birlikte belirgin azaldığı, kadınlarda kilo ve vücut kitle indeksinin (BMI) anlamlı etkisi bulunmamışken erkeklerde hafif düzeyde kilo ile ters korelasyon olduğu, boyun etkisinin bulunmadığı bildirilmiştir (263).

2015’de İtalya ve Amerika’dan toplam 4 merkezin katıldığı, 528 sağlıklı gönüllünün (yaş aralığı 2-10. dekatta yer alan 311 kadın, 217 erkek) bulunduğu ve incelemelerin indirekt immünfloresan tekniğiyle yapıldığı çalışmada her dekatta normalin alt sınırı olan 5. persantil değerinde 0.54 lif/mm azalma olduğu ve kadınların erkeklere göre 1.0 lif/mm daha yüksek değerlere sahip olduğu bildirilmiştir (261). Bu çalışmada yaş ve cinsiyete göre IENF yoğunluğunun normalin alt sınırı değerleri tablo 2-4’de gösterilmiştir.

Tablo 2-4. IENF yoğunluklarının yaş ve cinsiyete göre normalin alt sınırı değerleri (261)

Yaş(yıl)	18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	>70
Kadın	11,9 (11,1-12,7)	11,4(10,8-12,0)	10,8 (10,3-11,4)	10,3 (9,8-10,8)	9,8 (9,2-10,3)	9,2 (8,5-9,9)
Erkek	10,9 (10,1-11,6)	10,3 (9,7-11,0)	9,8 (9,3-10,3)	9,3 (8,2-9,3)	8,7 (8,2-9,3)	8,2 (7,5-8,9)

Kadın ve erkekler için eşik değerler her dekadın orta noktası olarak alınmıştır ve %95’lik yüzde değerleri parantez içinde belirtilmiştir

Özetle; IENF yoğunluğu kadınlara kıyasla erkek cinsiyette, proksimale kıyasla distal bölgelerde ve yaşlanmayla azalma göstermektedir. Ayrıca kilo ve BMI ile ters yönde korelasyon gösterebileceği düşünülmektedir. Her ne kadar immünfloresans yöntemi ile IENF yoğunluğunun ölçüldüğü az sayıda çalışma bildirilmiş olsa da bu yöntem ile saptanan ortalama sinir lifi ve alt sınır değerleri ışık mikroskopuna kıyasla daha yüksektir. Bu nedenle ince lif nöropatisi tanısı koymadan önce (ya da herhangi başka bir nedenle yapılmış olan cilt biyopsisinden IENF yoğunluğu değerlendirilirken) her inceleme ancak aynı teknikle saptanmış olan normal değerler ile kıyaslanmalı, hatta en doğrusu incelemenin yapıldığı laboratuvar da yaş ve cinsiyete göre saptanmış olan normal değerler çerçevesinde değerlendirilmelidir.

CIDP ve GBS gibi ön planda kalın miyelinli liflerin hedef alındığı düşünülen enflamatuvar hastalıklarda epidermal sinir liflerinin değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (8, 9, 265, 266). 2002’de Chiang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CIDP hastalarının IENF yoğunluğu ve termal eşik değerleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. CIDP’de epidermal sinir lifi yoğunluğunun belirgin azalmış olduğu ve termal eşik değerlerinin sıcak için daha yüksek, soğuk için ise daha düşük derecelerde olduğu saptanmıştır (8). Araştırmacılar CIDP’de ince lif etkileniminin tahmin edilenden daha yüksek olabileceğini önermişlerdir. Yine edinsel immün aracılı fakat akut demiyelinizan bir nöropati

olan GBS’de IENF yoğunluğunun fonksiyonel özürlülük ve yavaş iyileşme ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (9). Bununla birlikte, literatürde CIDP’de IENF yoğunluğunun CIDP hastalık aktivite durumu, tedavi yanıtı ve özürlülük oranı ile korelasyonunun ve hastalık sonlanımını öngörmedeki değerinin araştırıldığı bir çalışma henüz bulunmamaktadır.

2.3.4.Epidermal Sinir Liflerinin Rejenerasyonu

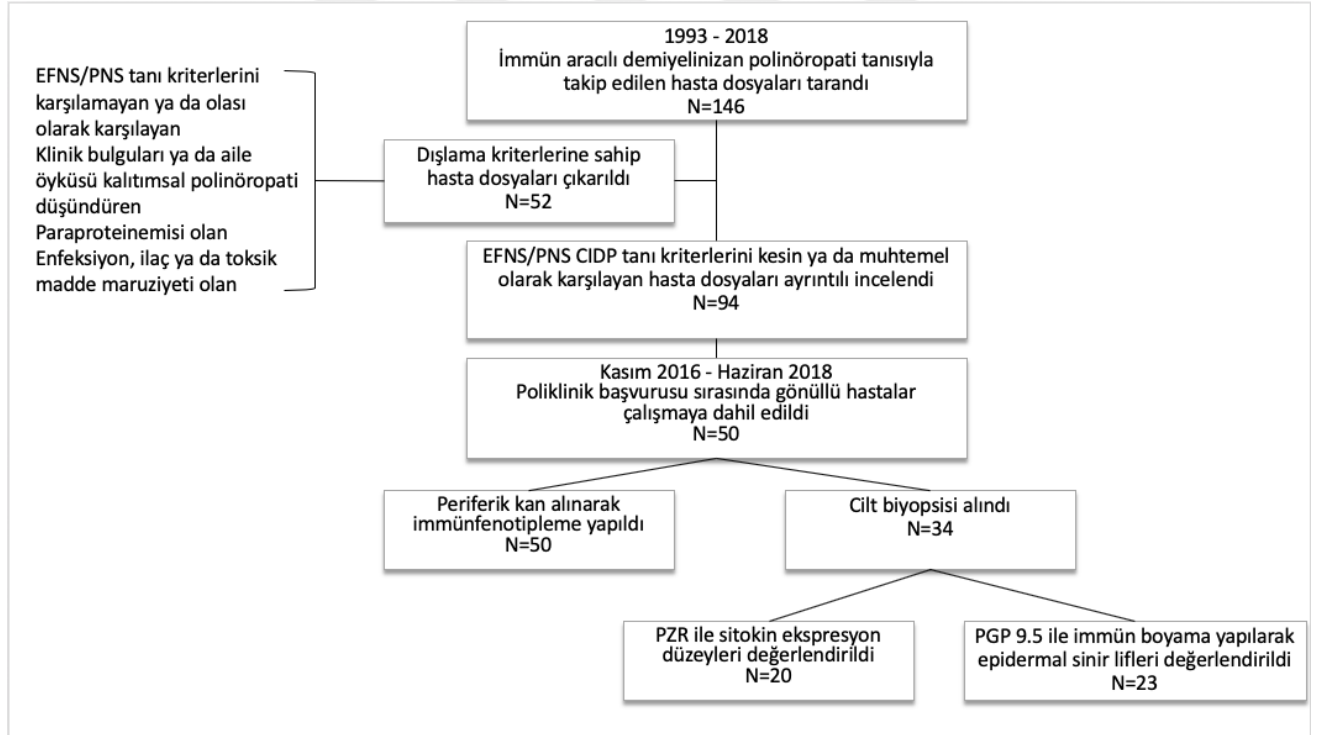
Daha önce de söz edildiği gibi IENF’lerinin rejenerasyon özelliğine sahiptir (267). Kapsaisin (acı biberde bulunur ve epidermal sinir liflerinde dejenerasyona yol açar) kremi topikal olarak uygulanarak dermis ve epidermiste tam denervasyon gelişikten sonraki 4 hafta içinde derinin yüzeyel tabakalarında aktif aksonal rejenerasyonun tamamlandığı gösterilmiştir. Bu değişiklikler termal ve nosiseptif duyuda azalma ve iyileşme ile paralel seyretmektedir (268, 269).

Klinik pratikte sıklıkla uygulanan punch biyopsi sonrası ise kimyasal denervasyondan farklı olarak sinir rejenerasyonunda daha kalıcı değişiklikler olur. Örnek alındıktan hemen sonra bölgenin etrafındaki epidermal hücreler hızla proliferasyon göstererek göç eder ve bölgenin üzerini kaplar. Subepidermal alan ise fibroblast hücreleri ile dolar ve bölgeye kan damarları penetre eder. Akson rejenerasyonu ise oldukça yavaştır. Schwann hücreleri denerve bölgede bir daha hiç görülmez ve insizyona komşu epidermal akson uçlarının uzaması ve kollateral dallanma ile rejenerasyon gösteren aksonların etrafını sarmaz. İki yıl sonrasında bile hala tam reinnervasyona ulaşamaması Schwann hücre destek ve kılavuzluğundan yoksun olunması ile açıklanabilir (270). Bu kavram kronik nöropatili olgular için geçerlidir; deride sinir hücrelerinin pre-Wallerian aksonal şişme ile başlayıp hücre kaybına kadar gözlenen dejenerasyon sürecinde Schwann hücrelerinde de yaygın morfolojik değişiklikler oluşur ve sonunda dermiste Schwann hücreleri kaybolur (231). CIDP de immün aracılı kronik bir nöropatidir ve her ne kadar daha önce CIDP’de IENF yoğunluğu araştırılmış ve CIDP’de ince lif etkileniminin tahmin edilenden çok daha yüksek olabileceği bildirilmiş (8) olsa da IENF’lerinin tedaviye iyi yanıt veren CIDP olgularında rejenerasyon gösterip göstermediği henüz araştırılmamıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu ve Çalışmaya Alınma Kriterleri

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Nöromüsküler Bilim Dalı tarafından 1993 ve 2018 yılları arasında immün aracılı demiyelinizan polinöropati tanısıyla takip edilen 146 hastanın dosyası tarandı. EFNS/PNS 2010 tanı kriterlerini kesin (92 hasta) ya da muhtemel (2 hasta) olarak karşılayan toplam 94 hasta saptandı. Bu hastalardan Kasım 2016 ile Haziran 2018 tarihleri arasında ilk hasta olarak ya da kontrol amacıyla poliklinik başvurusunda bulunan, gönüllü olan olgular çalışmaya dahil edildi. Klinik bulguları ya da aile öyküsü kalıtsal polinöropati düşündüren olgular ile paraproteinemisi olan veya polinöropatiye neden olabilecek enfeksiyon, ilaç ya da toksik madde maruziyeti olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. CIDP hastalarının çalışmaya dahil edilme kriterleri şekil 3.1-1’de özetlenmiştir.



Şekil 3.1-1: CIDP hastalarının çalışmaya dahil edilme kriterlerini özetleyen akış şeması

Hastalar EFNS/PNS 2010 kılavuzunda belirtildiği şekilde klinik olarak tipik ve atipik CIDP olarak sınıflandırıldı. Klinik olarak 2 ay süresince kronik ilerleyici, hecmeli ya da tekrarlayıcı simetrik proksimal ve distal zaaf, duysal disfonksiyon ve tüm ekstremitelerde kayıp ya da azalmış derin tendon refleksleri olan, kranyal sinir tutulumu eşlik eden ya da etmeyen olgular tipik CIDP tanısı aldı. Duysal ya da duysal-motor multifokal nöropati olan veya komşu sinirlerde farklı derecelerde etkilenmenin olduğu olgular MADSAM, uzunluğa bağlı duysal ya da duysal-motor etkilenmenin olduğu vakalar ise DADS olarak sınıflandırıldı. Uzunluğa bağlı olmayan sadece duysal nöropatisi olan olgular duysal CIDP, yalnızca motor liflerin tutulduğu, duysal semptom ya da bulguların olmadığı olgular motor CIDP, semptomların brakial ya da lumbosakral pleksusa sınırlı olduğu veya sadece bir üst ya da bir alt ekstremitenin bir veya daha fazla periferik sinirinde etkilenmenin olduğu olgular ise fokal CIDP olarak sınıflandırıldı.

Hastalık seyri tek atak, ilerleyici ya da ataklı olarak gruplandırıldı. CIDP tanı kriterlerini karşılayan ve en az 6 ay süresince iyileşmeye devam eden ya da durumu sabit kalan vakalar tek atak, tedavi altında ya da tedavisiz izlem süresince sürekli kötüleşmeye devam eden vakalar ilerleyici, en az 2 tane hızlı kötüleşmenin olduğu atağı olan hastalar ise ataklı olarak sınıflandırıldı.

Hastalara CIDP'nin birinci basamak tedavisi olarak; IVIg (toplam 2gr/kg ardışık 5 gün boyunca; sonrasında 0,4 gr/kg/gün her 4 haftada bir, en az 2 ay süresince), oral prednizolon (1 mg/kg/gün 4-6 hafta süresince, daha sonra yavaşça doz azaltılarak), iv metilprednizolon (1 gr/gün ardışık 5 gün boyunca, oral prednizolon ile devam edilerek) ya da plazma değişimi (%5 insan albümini ile plazma yerine koyularak, gün aşırı 5 döngü olacak şekilde) uygulanmıştı. Birinci basamak tedavi yanıtı kısmi olan ya da tedaviye yanıtı olmayan hastalara bir diğer birinci basamak tedavi uygulanmış ve/veya immunsupresif ilaç tedavisi eklenmişti. Başvuru sırasında yalnızca hafif duysal semptomları olan ve özürüllüğü olmayan olgular tedavi edilmemişti.

Hastaların özürüllükleri 'Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT)' (aralık 0-10, tablo 3-1) özürüllük skalası ve 'Medical Research Council (MRC)' (aralık 0-60) ile değerlendirildi. Tedavi ile kas gücü tam düzelen olgular tedaviye tam yanıtı olarak, MRC (omuz abduksiyonu, dirsek fleksiyonu, bilek ekstansiyonu, kalça fleksiyonu, diz ekstansiyonu ve ayak dorsifleksiyonu) skorunda her hangi bir kasın gücünde en az 2 puan artış gösteren ve/veya INCAT özürüllük skorunda en az 1 puan iyileşme gösteren olgular ise tedaviye kısmi yanıtı olarak sınıflandırıldı. CIDP'nin 3 ana birinci basamak tedavisinden (steroid, IVIg veya plazma değişimi) her hangi biriyle en az 2 ay süresince tedavi edildiği halde iyileşme göstermeyen hastalar ise tedaviye yanıtı olarak değerlendirildi.

Hastaların örnek alımı sırasındaki hastalık aktivite durumları CDAS'a göre değerlendirildi (12).

Tablo 3-1. 'Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT)' özürölölük skalası

<i>Üst ekstremite özürölölük</i>
0 = Üst ekstremitede bulgu yok
1 = Bir veya her iki üste ekstremitede semptom varlığında; fermuar kullanma, düğme ilikleme, saç yıkama, çatal ve bıçağı birlikte kullanma ve küçük metal paraların kavranması fonksiyonlarında etkilenme yok
2 = Bir veya her iki üste ekstremitede semptom varlığında; yukarıdaki fonksiyonlarda etkilenme var fakat hepsi uygulanabilir
3 = Bir veya her iki üste ekstremitede semptom varlığında; yukarıdaki fonksiyonlardan bir ya da ikisi uygulanamaz
4 = Bir veya her iki üste ekstremitede semptom varlığında; yukarıdaki fonksiyonlardan üçü ya da listelenen tüm fonksiyonlar uygulanamaz fakat bazı hareketlerin yapılması hala mümkündür
5 = Üst ekstremite hiçbir hareket için kullanılmaz
<i>Alt ekstremite özürölölük</i>
0 = Yürümede etkilenme yok
1 = Yürümede bozulma var fakat desteksiz yürüyebilir
2 = Ev dışında genellikle tek yandan destek ile yürüyebilir
3 = Ev dışında genellikle iki yandan destek ile yürüyebilir
4 = Ev dışında tekerlekli sandalye kullanır fakat hala destekle kalkıp birkaç adım atabilir
5= Tekerlekli sandalyeye bağımlı, destekle dahi kalkamaz ya da adım atamaz
Toplam özürölölük = Üst ve alt ekstremite özürölölük skorlarının toplamı

Hasta kontrol grubu olarak demiyelinizan herediter nöropatisi olan 12 genetik kesin Charcot-Marie-Tooth tip 1A (CMT1A) hastası (7K/5E) ile sağlıklı kontrol grubu olarak 25 sağlıklı donör (12K/13E) çalışmaya dahil edildi.

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nden Etik Kurul onaylı (05/08/2016 tarih ve 13 sayılı toplantı ile 26/10/2018 tarih ve 18 sayılı toplantı) bu çalışmada donörlerin onayları alınarak çalışmaya ait gönüllü olur formu okutuldu ve imzaları alındı.

3.2. Periferik Kan Mononükleer Hücrelerin Akım Sitometrisinde Değerlendirilmesi

3.2.1. Gradyan Yöntemi ile Periferik Kan Mononükleer Hücrelerin İzole Edilmesi

Periferik kan mononükleer hücreleri (PKMH) “gradyan yöntemi” kullanılarak izole edildi. Bu amaçla EDTA içeren tüplere alınan donör kanları (20 ml), aynı hacimde fosfatla tamponlanmış tuz çözeltisi olan PBS (phosphate buffered saline) ile dilüe edildi. Oluşturulan kan ve PBS karışımı, karışımın 3'te 1'i oranında hücre ayırımı için kullanılan Ficoll (Lymphopaque) üstüne eklendi. Tüpler 3000 rpm'de 20 dakika 20°C'de frenli olarak santrifüj edildi. Elde edilen hücre gradyanında serumun hemen altında kalan mononükleer hücre tabakası toplanıp üzerine aynı hacimde PBS eklenerek 1800 rpm'de 10 dakika, 4°C'de santrifüj edildi. Ardından pelletin (hücreler) üstünde kalan süpernatant kısım uzaklaştırıldı. PBS ile yıkama işlemi ikinci kez tekrar edildi. İkinci yıkamanın ardından hücre pelleti 1 mL fetal sıgır serumu (FBS, fetal bovine serum) içerisinde çözülerek hücreler tripan mavisini ile (canlılık için) sayıldı. Hücreler 1 tüp içinde 1×10^6 hücre olacak şekilde 1 mL %10 DMSO (Dimetil sülfoksit) ve %90 FBS karışımı içerisinde dondurularak -80°C derin dondurucuda saklandı.

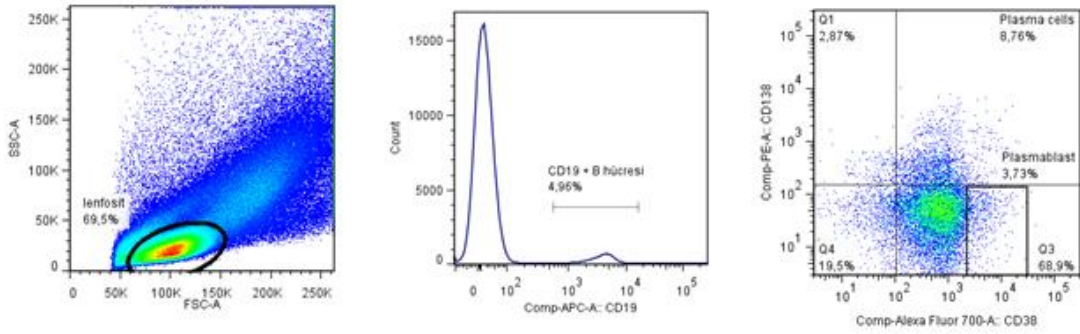
3.2.2. Hücrelerin Akım Sitometresi İçin Florokrom Antikorlar ile İşaretlenmesi

Hasta ve sağlıklı donörlerden izole edilerek -80°C'de saklanan periferik kan mononükleer hücreleri 37°C'ye ayarlanmış su banyosunda çözündürüldü. Donmuş hücre süspansiyonunda bulunan DMSO toksik bir sıvı olduğundan hücreler hızlıca vitamin, amino asit ve inorganik tuz bakımından zengin olan medyum (RPMI 1640 ve FBS) ile buluşturuldu ve 1800 rpm'de +4°C'de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası üst sıvı uzaklaştırılarak hücreler 1 mL PBS içerisinde çözüldü ve Tripan mavisini kullanılarak sayıldı. Akım sitometresi tüplerinin içerisinde (her donör için 2 ayrı tüp kullanıldı) sırasıyla 5×10^5 ve 2×10^6 hücre olacak şekilde hücreler PBS (boyama tamponu olarak) içinde eklendi. Hücreler üzerlerine “floresan işaretli monoklonal antikorlar” eklenerek 20 dakika oda sıcaklığında ve karanlık bir ortamda inkübasyona bırakıldı. Bir tüpte anti-insan CD3-FITC, CD16/CD56-PE, CD45-PerCP, CD19-APC antikorları (BD marka) kullanılarak T, B ve NK hücrelerinin dağılımları belirlendi. Diğer tüpte anti-insan CD19-APC, CD27-FITC, CD24-PerCP, CD38-Alexa Fluor 700, CD138-PE, IgD-APC/Cy7 (Biolegend marka) antikorları ile B hücresi alt gruplarına değerlendirildi. Floresanla işaretlenmiş monoklonal antikor miktarları, firmaların kataloglarında önerildiği şekilde uygulandı. Inkübasyon sonrasında hücreler PBS'le 1800 rpm'de +4°C'de 10 dakika santrifüj edilerek yıkama işlemi uygulandı. Ardından hücrelerin üst sıvısı uzaklaştırıldı ve 150

µl PBS ve 150 µl %2 paraformaldehid içeren okuma tamponu eklendi. Hazırlanan hücrelerin 6 renkli akım sitometrisi (BD FACS Aria II) cihazı ile okuması yapıldı. Spesifik hücre gruplarının analizi için Cell Quest (BD) ve FlowJo7.6.5 programları kullanıldı.

3.2.3. Periferik Kan B Hücresi İmmünofenotiplerinin Belirlenmesi

Perifere ait B hücrelerinin araştırma grupları arasındaki dağılımı B hücre alt tiplerinin yüzeylerindeki belirteçlere (cluster of differentiation; farklılaşma kümesi; CD) göre immünofenotiplendirildi ve bunun için “temel kapılama stratejisi” kullanıldı (Şekil 3.2-1).



Şekil 3.2.3-1: B hücre alt tipleri için kapılama stratejisi

Akım sitometresi yönteminde hücrelerin önden saçılım (Forward Scatter-FSC) ve yandan saçılım (Side Scatter-SSC) parametreleri aracılığıyla konumları belirlenip 3.2-1'deki oryantasyonda lenfosit hücreleri tanımlandı.

Spesifik B hücre alt tipleri, hücre membranı yüzeyinde eksprese edilen farklı tipte belirteçler kullanılarak ardışık kapılama metoduyla tanımlandı. Hücre alt tipleri naif B hücresi, dönüşmüş ve dönüşmemiş (switched ve unswitched) hafıza B hücreleri, plazma hücresi, plazmablast hücresi ile düzenleyici B hücrelerinden oluşmaktadır. Bu hücre tiplerinin tanımlanması ile antikor üretimi ve antijen sunumunda fonksiyonu olan B hücre alt tiplerinin ayrıntılı olarak değerlendirilmesi amaçlandı. İncelemesi yapılan spesifik B hücre tipleri ve eksprese ettikleri yüzey belirteçleri aşağıdaki şekildedir:

Naif B Hücresi: CD19+IgD+CD27-

İmmatür B Hücresi: CD19+IgD-CD27-

Dönüşmemiş Hafıza B Hücresi (Unswitched): CD19+IgD+CD27+

Dönüşmüş Hafıza B Hücresi (Switched): CD19+IgD-CD27+

Plazma Hücresi: CD19+CD38+CD138+

Plazmablast: CD19+CD38++CD138-

Düzenleyici B Hücresi: CD19+CD24++CD38++

3.3. Periferik Kan Mononükleer Hücrelerinde ve Cilt Dokusunda *IL6*, *IL10* ve *TNFA* Gen Ekspresyon Düzeylerinin Ölçümü

3.3.1. RNA izolasyonu

Akım sitometresi ile immünofenotipleme yapılan olguların PKMH'lerinden kit kullanılarak RNA izole edildi (Qiagen, RNeasy Plus Mini Kit). İmmünofenotiplemenin ardından kalan hücreler tampon içinde (RLT buffer) ($<5 \times 10^6$ hücre için 350 μ l ve 5×10^6 - 10^7 hücre için 600 μ l) ve -80°C 'de saklandı. Hücrelerin tampon içinde homojenizasyonu için 2 dakika vorteks uygulandı. Genomik DNA'yı (gDNA) uzaklaştırmak üzere RLT tamponu içindeki lizat oda ısısında gDNA kolonuna aktarıldı ve 12,000 rpm'de 30 saniye santrifüj edildi. Elde edilen sıvı miktarı kadar %70'lik etanol eklendi (Merck), pipet ile karıştırıldıktan sonra RNeasy kolonuna aktarıldı ve 12,000 rpm'de 15 saniye santrifüj edildi. Kolonun altına geçen sıvı atıldı ve kolon sıra ile 700 μ l RW1 ve iki defa da 500 μ l RPE ile yıkandı. Bu yıkamalar arasında 12,000 rpm'de 15 saniye santrifüj yapıldı ve kolonun altına geçen sıvı atıldı. Son olarak kolona 30-50 μ l RNaz ile muamele edilmiş steril distile su eklendi ve 12,000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi. Kolonun altındaki tüpte elde edilen RNA spektrofotometrede ölçülerek miktar ve saflık tayini yapıldı. Hasta ve sağlıklı olguların cilt biyopsileri en kısa sürede RNA stabilizasyon solüsyonu (Qiagen, RNA Later) içinde 1 gece $+4^\circ\text{C}$ 'de bekletildikten sonra solüsyondan uzaklaştırılan biyopsi örnekleri -80°C 'de saklandı.

Tüm cilt örneklerinden aynı anda Trizol yöntemi ile RNA izole edildi. Trizol solüsyonundaki (1ml) örnekler buz üzerinde çözüldü, 5 dakika oda ısısında bekletildi ve homojenizatör (Bullet Blender) homojenize edildi. Tüpteki sıvı kısım alınarak 200 μ l soğuk kloroform eklendi ve tüpler 15 saniye kuvvetlice çalkalandı. Kloroform sonrası örnekler 2-3 dakika oda ısısında inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında örnekler $12.000 \times g$ 'de 15 dakika $+4^\circ\text{C}$ 'de santrifüj edildi. Santrifüjün ardından tüpde 3 farklı faz ayrımı görüldü (en altta kırmızı fenol-kloroform fazı, ortada DNA içeren interfaz ve üstte RNA içeren şeffaf aköz faz). Aköz faz pipetle steril 1.5ml'lik mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı. Steril 1.5 ml'lik mikrosantrifüj tüpüne aktarılan aköz faz üzerine 500 μ l soğuk %100 izopropanol eklendi ve elle karıştırıldı. Örnekler oda ısısında 10 dakika inkübe edildi ve $12.000 \times g$ 'de 10 dakika $+4^\circ\text{C}$ 'de santrifüj edildi. Santrifüj sonrası üst sıvı pipetle uzaklaştırıldı, RNA pellet şeklinde tüpün dibinde çökelti oluşturdu. RNA pelletinin üzerine 1ml % 75 soğuk etanol eklendi ve pellet kısa süreli vorteks kullanılarak kaldırıldı. Ardından $7500 \times g$ 'de 5 dakika $+4^\circ\text{C}$ 'de santrifüj edildi ve üst sıvı pipetle tamamen uzaklaştırıldı. Alkolün uçması için RNA pelleti oda ısısında kurumaya bırakıldı. RNA pelleti 30 μ l su ile çözüldü. Spektrofotometrede miktar ve saflık tayini yapıldı.

RNA saflığı için 260 nm'deki OD/280 nm'deki OD değeri 1.9-2.1 arasında olanlar çalışmaya dahil edildi.

3.3.2. cDNA Sentezi

İzole edilen RNA örneklerinin konsantrasyonları 200 ng/μl olacak şekilde sulandırılarak eşitlendi. cDNA sentezi SCRIPT cDNA Synthesis Kit (JenaBioscience) ile gerçekleştirildi. Kit içerisindeki malzemeler oda ısısına getirildi, santrifüj edilerek buz üzerine alındı. Konsantrasyonları 200 ng/μl olan RNA örneklerinden 1 μl alınarak üzerlerine 1 μl Oligo-(dT)₂₀ primerleri (50-100 ng) ve son hacimleri 10 μl'ye tamamlanacak şekilde PZR için uygun kalitede su eklendi. Hazırlanan tüpler T100™ Thermal Cycler (Biorad) PZR cihazına yerleştirilerek 70°C'de 5 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonrası hemen buz üzerine alınan tüplere her bir tüp içerisinde 5x reaksiyon tamponundan 5 μl, 10mM dNTP karışımından 1 μl, 100 mM DTT stok solüsyonundan 1 μl, 40 u/μl RNaz inhibitöründen 1 μl ve 200 u/μl SCRIPT Revers Transkriptaz enziminden 0,5 μl olacak şekilde hazırlanan karışımlar eklenerek son hacim 20 μl'ye tamamlandı ve pipetaj yapıldı. Tekrar PZR cihazına yerleştirilen tüpler sırayla 42°C'de 10 dakika, 50°C'de 1 saat, 70°C'de 10 dakika inkübe edildi.

3.3.3. Gradient PZR ile Primerlerin Bağlanma Derecelerinin Belirlenmesi

Hedef genler için dizayn edilen primerlerin DNA'ya bağlanması için gerekli optimum bağlanma sıcaklıklarını belirlemek amacıyla Gradient PZR yöntemi uygulandı. Kullanılacak her primer için (tablo 3-2), 8 farklı sıcaklık değerlerinden (55°C, 55,7°C, 56,9°C, 58,8°C, 61,1°C, 63°C, 64,3°C, 65°C) en uygun değeri belirlemek amacıyla, her örneğe 8 adet olmak üzere tüpler hazırlandı. Her örnek/tüp için her biri 10 pmol/μl olan Reverse ve Forward primerlerden 0,8 μl, 2X qPCR SybrMaster tamponundan 5μl ve DNase-RNase free su'dan 2,4 μl olmak üzere toplam hacmi 9 μl olan PZR karışımları hazırlandı. Bütün tüpler hazırlandıktan sonra içlerine 1'er μl kontrol cDNA'sı eklendi. Tüpler, PZR cihazında tablo 3-3'de belirtilen ön-inkübasyon, amplifikasyon ve soğutma aşamalarının uygulanması için inkübasyona bırakıldı.

Elde edilen PZR ürünlerinin optimum bağlanma sıcaklıklarının görülmesi için PZR ürünleri, %1'lik hazırlanan agaroz jel kuyularına yüklenerek Tris-borate-EDTA (TBE) tamponu içerisinde 150 voltta 30 dakika elektroforez işlemine tabi tutuldu. İşlem sonrası PZR ürünleri ultraviyole (UV) ışık altında görüntülendi ve primerlerin bağlanması için en uygun sıcaklığın 55°C olduğu görüldü.

Tablo 3-2. Kullanılan genler ve primer dizileri

Gen	Primer Dizisi
IL-6_Frw	ATTCCGGGAACGAAAGAGAA
IL-6_Rev	TCTTCTCCTGGGGGTACTGG
IL-10_Frw	CATCGATTTCTTCCCTGTGAA
IL-10_Rev	TCTTGGAGCTTATTAAAGGCATTC
TNF- α _Frw	CCCAGGGACCTCTCTCTAATC
TNF- α _Rev	ATGGGCTACAGGCTTGTCAC
GAPDH_Frw	CCATCAATGACCCCTTCATT
GAPDH_Rev	TTGACGGTGCCATGGAATTT

Tablo 3-3. Gradient PZR inkübasyon programı

Program	Sıcaklık (°C)	Süre (sa:dk:sn)	Döngü
Ön-inkübasyon	50	00:02:00	1
Ön-inkübasyon	95	00:05:00	1
Amplifikasyon	95	00:00:15	40
	55-65	00:00:20	
Soğutma	4	∞	1

3.3.4. Gerçek-Zamanlı PZR ile Gen Validasyonlarının Yapılması ve Ekspresyon Analizi

CIDP hastalarının PKMH ve cilt dokusundaki *IL6*, *IL10* ve *TNFA* gen ekspresyonlarının değerlendirilmesi amacıyla kantitatif Gerçek-Zamanlı PZR yöntemi kullanılmıştır. Gerçek-Zamanlı PZR işlemi Lightcycler® 480 II cihazında (Roche Applied Science), kitin önerdiği (Fast Start DNA Master SYBR Green I kiti, Roche) program ve prosedür kullanılarak uygulandı (Tablo 3-4). Tüm genler (tablo 3-2) için örnekler çift olarak çalışıldı. cDNA'lar için hücrelerde belirli miktarda eksprese edilen ve temel hücresel fonksiyonlardan sorumlu (house-keeping gen, referans gen) gliseraldehit 3-fosfat dehidrogenaz (GAPDH) geni kullanıldı. Her kuyucuğa, toplam hacmi 10 μ l olacak şekilde, 2x Sybr Green I floresan boyası/enziminden 5 μ l, 200 ng (1 μ l) cDNA ve her gen için dizayn edilmiş primerlerin forward ve reverse örneklerinden 600-800 nM (0,5 μ l) oluşan karışım hazırlandı. Örnekler PZR cihazına (Roche, Light Cycler) yerleştirilerek tablo 3-4'de belirtilen aşamalara tabi tutuldu ve akabinde amplifikasyon eğrileri ve erime tepe noktaları (melting peak) değerlendirildi.

Tablo 3-4. Gerçek-Zamanlı PZR inkübasyon programı

Program	Sıcaklık (°C)	Süre (sa:dk:sn)	Döngü
Ön-inkübasyon	95	00:08:00	1
Amplifikasyon	95	00:00:15	40
	55	00:00:05	
	72	00:00:10	
Erime eğrisi	95	00:00:05	1
	65	00:01:00	1
	97	Continuous	1
Soğutma	4	00:00:20	1

3.4. İntraepidermal Sinir Lifi Yoğunluğunun Hesaplanması

Çalışmaya ince lif nöropatisine neden olabilecek komorbid hastalığı ya da ilaç kullanım öyküsü olmayan 23 CIDP olgusu ile hereditör ya da edinsel nöropati risk faktörü olmayan ve nörolojik muayenesi normal bulunan 13 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hastalarda ve sağlıklı kontrollerde intraepidermal sinir lifi sayısında azalmaya yol açabilecek diğer nedenlerin dışlanması amacıyla işlem öncesi 3 ay içinde yapılmış olan kan incelemeleri (hemogram, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, gama-glutamil transferaz, kan üre azotu, kreatinin, kreatinin klirensi, sodyum, potasyum, klorür, açlık kan şekeri, hemoglobin A1C, vitamin B12, folik asit, tiroid stimulan hormon, serbest T3/T4, bazı vakalarda viral seroloji) normal sınırlarda olan olgular çalışmaya dahil edildi. Cilt punch biyopsileri (3 mm) alt bacak yan yüzünde lateral malleolün 10 cm yukarısından, kalça yan yüzünde krista iliakanın 20 cm altından ve ön kol sırtında el bileğinin 10 cm yukarısından steril koşullarda alındı. Biyopsi öncesi lokal anestezi ve kanamanın daha az olması amacıyla epinefrinli lidokain kullanıldı. Sadece bir hastada basınçlı pansuman ile durdurulabilen fazla kanama oldu, sutura ihtiyaç duyulmadı. Olgular işlemiden 2 hafta sonra telefonla aranarak olası komplikasyonlar açısından bilgi alındı. Hiçbir olgunun yara yerinde enfeksiyon gelişmedi, biyopsi bölgeleri 7-10 günde iyileşti.

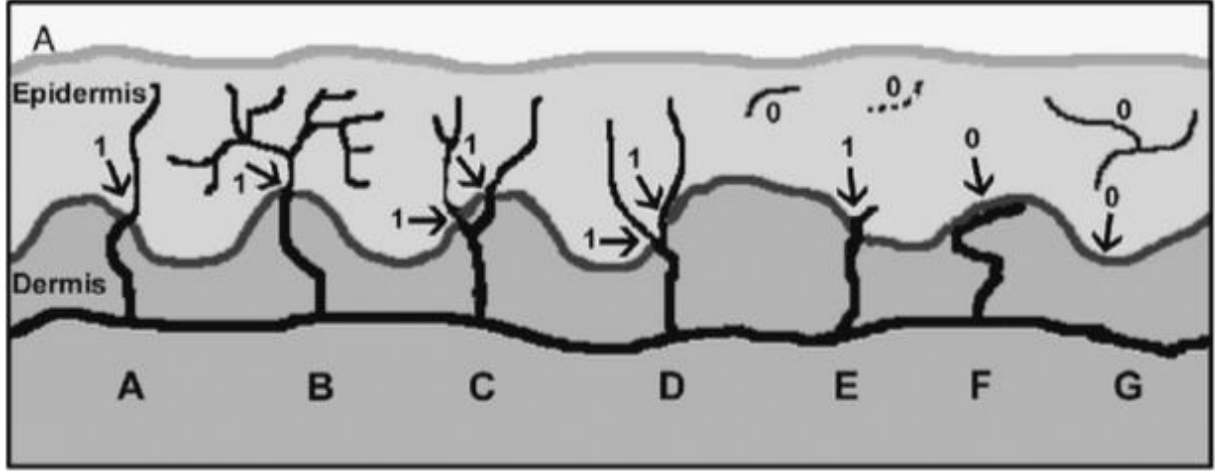
Örnekler alındıktan sonra soğuk %4 paraformaldehit içerisinde konuldu, 4°C’de 3 saat boyunca fikse edildikten sonra 3 kez “phosphate-buffered saline (PBS)” ile yıkayıp %10’luk sükröz içerisinde 4°C’de 24 saat bekletildi. Ertesi gün örnekler 1 cm³ hacminde küp şeklindeki kalıplarda “adragant gum”ın içerisinde gömüldü ve isopentan sıvısıyla dolu kaplar içinde azot tankına daldırılarak donduruldu. Adragant gum içinde dondurulan örnekler immünohistokimyasal boyama yapılacağı zamana kadar -80°C’de saklandı. Her cilt biyopsisinden kriyostat ile hematoksin eozin (HE) boyama ile enflamasyon varlığı araştırılması için 10 µm kalınlığında ve immünohistokimyasal boyama için 50 µm kalınlığında

en az 3 ardışık kesit lam üzerine alındı, ilk alınan kesitler ve örnekten çıkan son kesitler incelemeye alınmadı. Kesitler bir gece boyunca -80°C 'de bekletildi. Ertesi gün dondurucudan çıkarılan ve oda havasında 1 saat bekletilen kesitlerin üzerine %10'luk sığır serum albümini (BSA) damlatılarak 30 dakika boyunca oda havasında bekletildi. Daha sonra kesitler tavşan anti-insan PGP 9.5 poliklonal antikoru (1/200, Abcam) ve antikorun daha iyi penetre olmasını sağlamak için kullanılan Triton X-100 içeren %1 BSA ile bir gece boyunca oda havasında inkübe edildi. Ertesi gün 3 kez 5'er dakika PBS ile yıkandıktan sonra oda havasında 2 saat boyunca sekonder antikor olan Cy_{TM}3-konjuge keçi anti-tavşan IgG (1/50; Jackson Immuno Research) ile inkübe edildi. İnkübasyon sonrası tekrar 3 kez 5'er dakika PBS ile yıkandıktan sonra kesitlerin üzeri lamel ile kapatıldı.

Her immünohistokimyasal boyama sırasında kontrol amacıyla sağlıklı kontrolden alınan en az bir kesit işleme alındı. Dokuların adragant gum içinde dondurulduktan hemen sonra kalıptan çıkarılması esnasında parçalanması, kriyostat ile kesitler lama alınırken epidermiste kıvrılma meydana gelmesi, kesitlerin PBS ile yıkama sırasında lam üzerinden dökülmesi ile kaybedilen dokuların yanı sıra ilk teknikler esnasında gece optimum oda ısısının sağlanamaması nedeniyle boyamanın suboptimal olduğu düşünülen (intraepidermal sinir liflerinin yanı sıra ter bezlerinde, errektör pili kasında, kan damarlarında ya da kıl foliküllerinde hiç boyanma olmayan) kesitler analize dahil edilmedi.

Boyamanın optimal olduğu kesitler Olympus BH2-RFCA immüno floresan mikroskopunda 40'lık büyütme altında incelenerek EFNS/PNS'nin cilt biyopsisinde intraepidermal sinir lifi yoğunluğunun hesaplanması için hazırlamış olduğu kılavuz rehberliğinde olguların tanı ve biyopsi bölgelerine kör, immünohistokimyasal incelemelere aşına 2 gözlemci tarafından sayıldı. Kılavuzda yer aldığı şekilde intraepidermal sinir liflerinden yalnızca dermal-epidermal bazal membranı katettiği görülen lifler sayıldı. Eğer sinir lifi bazal membranı geçtikten sonra dal verdiyse 1 lif olarak değerlendirildi. Eğer sinir lifi bazal membranı geçmeden hemen önce ya da bazal membran üzerinde iken dal verdiyse bu lifler 2 ya da daha fazla olarak sayıldı. Bazal membrana ulaşan fakat membranı katetmeyen lifler sayılmadı. Epidermis içinde bulunan fakat bazal membranı geçmeyen sinir fragmanları sayılmadı. IENF sayım kuralları şekil 3.4-1'de gösterilmiştir. Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü'nde bulunan Leica TCS SP8 konfokal taramalı mikroskopunda her lamda bulunan 3 ardışık kesitten bir tanesinin fotoğrafı alındı, her fotoğrafa mikroskopun bilgisayarında bulunan program ile standart bir ölçü birimi yerleştirildi. Fotoğraflar EFNS/PNS cilt biyopsisinde intraepidermal sinir lifi yoğunluğu ölçümü kılavuzunda önerildiği şekilde Imagej programına yüklendi, kesitlerdeki epidermis uzunluğu stratum korneumun üst

sınırından çizilerek ölçüldü. Her bir lamdaki 3 kesitin ortalama sinir lifi sayısı epidermis uzunluğuna bölünerek mm’de bulunan ortalama IENF sayısı (IENF/mm) hesaplandı.



Şekil 3.4-1: İntraepidermal sinir liflerinin sayım kuralları 1 Sinir lifleri siyah bazal membran ise koyu gri renktedir. A) Eğer sinir lifi bazal membranı katediyorsa sayıldı. B) Eğer sinir lifi bazal membranı geçtikten sonra dal verdiyse 1 lif olarak sayıldı. C) Eğer sinir lifi bazal membranı geçmeden hemen önce ya da D) bazal membran üzerinde iken dal verdiyse bu lifler 2 ya da daha fazla olarak sayıldı. E) Bazal membranı kateden sinir parçaları sayıldı. F) Bazal membrana ulaşan fakat membranı katetmeyen lifler sayılmadı. G) Epidermis içinde bulunan fakat bazal membranı geçmeyen sinir parçaları sayılmadı (*Assessment of Epidermal Nerve Fibers: A New Diagnostic and Predictive Tool for Peripheral Neuropathies*, Gigi Ebenezer, 2009’dan alınmıştır) (239)

3.5. İstatistik

Hastaların ve sağlıklı kontrol olgularının klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılmasında parametrik veriler için ANOVA testi kullanıldı ve hastalık alt grupları arasındaki ikili karşılaştırmalar Student t-testi, Kruskal Wallis veya Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Parametrik olmayan veriler ise ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

Periferik kan hücrelerinin alt gruplarının belirlenmesinde ve verilerinin analizinde FlowJo ve Cell Quest (BD) analiz programları ile çalışıldı. Akım sitometrisi sonuçlarında ikiden fazla grup bulunan durumlarda ANOVA ve Tukey’in post-hoc testi ile, iki grup bulunan durumlarda ise Student t-testi ile karşılaştırma yapıldı.

Hasta ve sağlıklı kontrol olgularının yaşları, standart sapmayla beraber ortalama değer olarak verildi. Hasta ve sağlıklı kontrol olgularının IENF yoğunluğu değerleri, standart sapmayla beraber ortalama değer ve ortanca ile birlikte alt ve üst sınır değerleri olarak verildi.

Korelasyon analizlerinde Pearson ve Spearman korelasyon testleri uygulandı.

Sitokin genlerinin rölatif kantifikasyonunda, 2-DDCT ((DD CT = hedef gen CT – evsel düzenleme geni CT) formülü kullanıldı.

İstatistiksel anlamlılık, p değerinin 0,05'ten küçük olması olarak tanımlandı ve analizleri SPSS 21.0 programı ile yapıldı. Grafikler için GraphPad Prism 5 programı kullanıldı.



4. BULGULAR

Çalışmaya gönüllü olan toplam 50 CIDP hastası (21K/29E) dahil edildi. Elli CIDP hastasının 25'i tipik CIDP (10K/15E), 18'i MADSAM (6K/12E), 7'si ise DADS-İ (5K/2E) kliniğinde idi. Duysal-motor CIDP (toplam 4 hasta) ve fokal CIDP (1 hasta) olan olgular, CIDP alt grupları ile kıyaslama yapılabilecek yeterli sayıya ulaşmadığı için çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların ortalama yaşı $40,5 \pm 15,0$ (16-74) yıl, ortalama hastalık başlangıç yaşı $31,7 \pm 15,2$ (6-68), ortalama hastalık süresi $114,5 \pm 98,3$ (6-460) ay ve ortalama takip süresi ise $60,7 \pm 60,8$ (0-217) ay idi. On bir (%22) hastada CIDP çocukluk çağında başlamıştı. Hastaların 48'i (%96) EFNS/PNS'nin elektrofizyolojik tanı kriterlerini kesin, biri muhtemel, biri ise olası olarak karşılıyordu. Elektrofizyolojik tanı kriterlerini muhtemel olarak karşılayan hasta tedavi yanıtı iyi olduğu, olası olan hasta ise yine tedavi yanıtı iyi ve ek olarak destekleyici bir elektrofizyolojik kritere sahip olduğu için EFNS/PNS'ye göre kesin CIDP tanı kriterlerini karşılıyordu.

Örnek alımı sırasında hastaların 18'i (%36) tek atak, 24'ü (%48) ataklı ve 8'i (%16) ise ilerleyici hastalık seyrine sahipti. Toplam 8 hastada CIDP'ye eşlik eden başka bir otoimmün hastalık vardı. Üç hastada otoimmün tiroidit, 2 hastada diyabet, bir hastada ailevi Akdeniz ateşi, bir hastada akut romatizmal ateş ve bir hastada ise McDonald'ın tanı kriterlerini karşılayan MS hastalığı vardı.

CIDP hastalarının toplam 43'üne (%86) BOS incelemesi yapılmıştı ve BOS incelemesi yapılan olguların %77'sinde (33/43) BOS protein düzeyi normalin üst sınırında ya da normalden yüksekti.

Örnek alımı esnasında 30 (%60) hasta steroid, IVIg ve/veya AZA ya da MM gibi çeşitli immünsupresif ajanlar ile tedavi altında idi. Yirmi (% 40) CIDP olgusundan 15'i en az 3 ay süresince steroid ve/veya IVIg, en az 6 ay süresince ise herhangi bir immünsupresif tedavi, 5 olgu ise henüz herhangi bir immünomodülatör tedavi almamış naif hasta idi. Hastaların hiçbirisi örnek alımından önce anti-CD20 monoklonal antikoru olan RTX tedavisi almamıştı. Tedavi almış olan 45 hastanın % 60'ı (27/45) tedaviye tam yanıtı, %31'i (14/45) kısmi yanıtı olmak üzere toplam % 91'i (42/45) tedaviye yanıtı, % 9'u (4/45) ise tedaviye yanıtıydı.

CDAS'a göre hastaların %10'u (5/50) kür, %18'i (9/50) remisyonda, %34'ü (17/50) kontrol altında aktif hastalık, %10'u (5/10) iyileşmekte ve %28'i (14/50) kontrol altında olmayan aktif hastalık durumunda idi. CDAS'a göre kontrol altında olmayan aktif hastalığa sahip veya iyileşmekte olan hastaların hepsi 'kontrol altında olmayan'; kontrol altında aktif

hastalık, remisyon ve tam iyileşme gösteren hastalar ise ‘kontrol altında’ olarak iki gruba ayrıldı. Toplam 31 (%62) hasta kontrol altında, 19 (%38) hasta ise kontrol altında olmayan şekilde sınıflandırıldı.

Hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo 4-1’de gösterilmiştir.



Tablo 4-1. CIDP hastalarının demografik ve klinik özellikleri

Hasta No	Cinsiyet	Yaş	Hastalık Başlangıç Yaşı	Hastalık Süresi (Ay)	Elektrofizyolojik Bulgular (EFNS/PNS)	TANI	İlk Semptom	Eşlik Eden Otoimmün Hastalık	BOS Protein (mg/dl)	Sinir Biyopsi Bulguları	Tedavi Yanıtı	Almakta Olduğu Tedavi	Hastalık Seyri	INCAT Toplam Skor	MRC Toplam Skor	CDAS	Alınan Örnek
1	K	54	50	46	Kesin	DADS-İ	D	Yok	45		Kısmi	PRD	A	1	60	3B	PK, C
2	E	30	21	108	Kesin	DADS-İ	M	Yok	102,7		Kısmi	PRD, MM	TA	1	54	3B	PK, C
3	K	44	41	39	Kesin	DADS-İ	D ve M	Yok	45,9		Tam	AZA	TA	0	60	3B	PK, C
4	K	24	20	48	Kesin	DADS-İ	D ve M	Hipotiroidi	66		Tam	Yok	A	0	60	2A	PK, C
5	K	26	7	221	Kesin	DADS-İ	M	Yok	33,1		Tdv yok	Naif	P	1	58	5A	PK
6	K	54	53	22	Kesin	DADS-İ	D	Yok	88,9		Kısmi	IVIg	TA	0	60	3B	PK
7	E	42	36	64	Kesin	DADS-İ	D	Yok	103	DM, AK	Kısmi	Yok	P	0	60	5B	PK, C
8	E	16	11	65	Kesin	MADSAM	ON, M	Yok	122		Tam	PRD	A	0	60	3A	PK, C
9	K	37	29	102	Kesin	MADSAM	D	Yok	81		Tam	PRD	A	1	60	5C	PK, C
10	E	27	24	162	Kesin	MADSAM	M	Yok	60		Tam	PRD, AZA	A	2	60	4B	PK, C
11	K	57	42	180	Kesin	MADSAM	D	Yok	-		Yanıtız	IVIg, MM	P	5	51	5C	PK, C
12	E	38	28	120	Kesin	MADSAM	M	Yok	-		Tam	Yok	A	0	60	5A	PK, C
13	K	39	26	156	Kesin	MADSAM	D	Yok	NSİ		Tam	Yok	A	0	60	2B	PK, C
14	K	29	25	51	Olası (+1 DK)	MADSAM	D	Yok	31,7		Tam	Yok	TA	0	60	2A	PK
15	E	41	38	43	Kesin	MADSAM	D	Yok	62		Tam	PRD	TA	0	60	4B	PK, C
16	K	40	25	184	Kesin	MADSAM	D	Yok	71,1		Tdv yok	Naif	A	5	48	5A	PK, C
17	E	34	33	28	Kesin	MADSAM	D	ARA	80,4		Tdv yok	Naif	A	1	60	5A	PK, C
18	E	29	14	172	Kesin	MADSAM	M	MS	59		Kısmi	PRD, Aubagio	A	3	56	5C	PK
19	E	62	59	35	Kesin	MADSAM	M	DM	104,9		Kısmi	IVIg	P	2	59	5C	PK
20	E	22	18	46	Kesin	MADSAM	D	Yok	-		Tdv yok	Naif	TA	0	60	2B	PK
21	E	42	41	7	Kesin	MADSAM	D	Yok	64,9		Yanıtız	IVIg	P	4	52	5C	PK, C
22	E	24	18	82	Kesin	MADSAM	M	Yok	84,6	DM/RM	Kısmi	IVIg	A	3	52	4B	PK
23	K	30	29	16	Kesin	MADSAM	D	Yok	-		Tdv yok	Naif	A	2	58	5A	PK
24	E	25	22	43	Kesin	MADSAM	D	Yok	385		Kısmi	PRD, AZA, IVIg	A	1	46	3B	PK, C

25	E	57	19	348	Kesin	MADSAM	D ve M	Yok	-	Kısmi	PRD	A	2	59	3B	PK
26	K	70	63	84	Kesin	Tipik CIDP	D	Hipotiroidi	-	Tam	Yok	TA	0	60	2A	PK, C
27	E	26	35	14	Kesin	Tipik CIDP	D	Yok	153	Tam	PRD	A	0	60	3A	PK, C
28	E	62	55	79	Kesin	Tipik CIDP	D	Yok	166	Tam	Yok	TA	0	60	2A	PK, C
29	E	44	31	156	Kesin	Tipik CIDP	D	Yok	226	Kısmi	Yok	A	4	56	1B	PK, C
30	E	33	18	181	Kesin	Tipik CIDP	D ve M	Yok	-	RM/AK	PRD	A	2	60	3B	PK, C
31	K	46	34	288	Kesin	Tipik CIDP	D	Yok	326	Kısmi	PRD	TA	1	60	3B	PK, C
32	E	39	36	29	Kesin	Tipik CIDP	D ve M	Yok	40,62	Tam	PRD	TA	2	60	3B	PK, C
33	E	41	39	20	Kesin	Tipik CIDP	D	Yok	37	Tam	PRD	TA	0	60	3A	PK, C
34	E	74	60	173	Kesin	Tipik CIDP	D	Yok	221	Tam	AZA, PRD	TA	1	60	3B	PK, C
35	E	41	30	240	Kesin	Tipik CIDP	D ve M	Yok	Yüksek	Tam	Yok	A	0	60	1B	PK, C
36	K	48	35	156	Kesin	Tipik CIDP	D ve M	Yok	32	Tam	PRD	TA	1	60	3B	PK, C
37	E	33	14	229	Kesin	Tipik CIDP	M	Yok	153	DM/AK	Yok	A	0	60	1B	PK, C
38	K	62	25	460	Muhtemel	Tipik CIDP	M	Graves H.	36,1	Kısmi	PRD, AZA	A	5	54	3B	PK, C
39	E	41	39	18	Kesin	Tipik CIDP	M	Yok	97	Tam	Yok	A	0	60	2B	PK, C
40	K	68	59	104	Kesin	Tipik CIDP	M	Yok	185,5	Tam	Yok	TA	0	60	1A	PK
41	K	48	39	113	Kesin	Tipik CIDP	D	FMF	115,4	DM	Kinemet	TA	0	60	1A	PK
42	K	18	18	6	Kesin	Tipik CIDP	D	Yok	100	Kısmi	IVIg	P	9	24	5C	PK
43	E	17	6	138	Kesin	Tipik CIDP	M	Yok	16,7	Yanıtsız	Yok	P	9	30	5B	PK
44	K	43	32	132	Kesin	Tipik CIDP	M	Yok	330,6	Yanıtsız	IVIg	P	8	24	5C	PK
45	E	12	10	18	Kesin	Tipik CIDP	M	Yok	95	Tam	PRD	TA	0	60	3B	PK
46	K	37	10	330	Kesin	Tipik CIDP	M	Yok	18,3	DM/AK	IVIg, AZA	A	4	52	4B	PK, C
47	E	41	29	154	Kesin	Tipik CIDP	D	Yok	29,3	Tam	PRD, AZA	A	1	60	4B	PK, C
48	E	48	38	124	Kesin	Tipik CIDP	M	Yok	405,5	Tam	PRD	A	0	60	3A	PK, C
49	K	71	68	40	Kesin	Tipik CIDP	D	DM	279	Tam	Yok	TA	0	60	2B	PK, C
50	E	39	34	49	Kesin	Tipik CIDP	M	Yok	65	Tam	Yok	TA	0	60	2A	PK

A ataklı, **AK** akson kaybı, **ARA** akut romatizmal ateş, **AZA** azatioprin, **BOS** beyin omurilik sıvısı, **C** cilt, **CDAS** CIDP hastalık aktivite durumu, **CIDP** kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati, **D** duysal, **DADS-İ** idyopatik distal edinsel demiyelinizan simetrik nöropati, **DK** Destekleyici Kriter, **EFNS/PNS** European Federation of Neurological Societies / Peripheral Nerve Society, **DK** destekleyici kriter, **DM** demiyelinizasyon, **E** erkek, **FMF** ailevi Akdeniz ateşi, **INCAT** Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment, **IVIg** intravenöz immünoglobulin, **İ** idyopatik, **K** kadın, **M** motor, **MADSAM** multifokal edinsel demiyelinizan duysal ve motor nöropati, **MM** mikofenolat mofetil, **MRC** Medical Research Council, **NSİ** normal sınırlar içerisinde **ON** optik nörit, **P** progresif, **PK** periferik kan, **PRD** prednizolon, **TA** tek atak

4.1. Periferik Kanda Lenfosit ve B Hücre Alt Tiplerinin Akım Sitometresinde Değerlendirilmesi

4.1.1. Çalışma Gruplarının Klinik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen CIDP alt grupları; tipik CIDP (25 hasta), MADSAM (18 hasta), DADS (7 hasta) ile hasta kontrol grubu; CMT1A (12 hasta) ve sağlıklı kontrol grubu (25 hasta) arasında yaş ve cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Çalışma gruplarının demografik ve klinik özellikleri tablo 4-2’de özetlenmiştir.

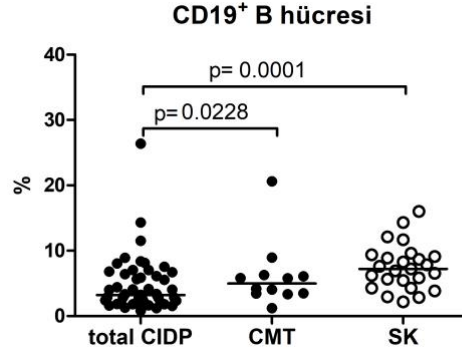
Tablo 4-2. Periferik B hücre alt tiplerinin akım sitometrisinde değerlendirildiği hasta ve kontrol gruplarının klinik ve demografik özellikleri

	CIDP (N=50)	Tipik CIDP (N=25)	MADSAM (N=18)	DADS-İ (N=7)	CMT1A (N=12)	SK (N=25)
Cinsiyet (K/E)	21/29	10/15	6/12	5/2	7/5	12/13
Yaş; yıl	40,5±15,0	44,1±16,7	36,1±12,7	39,1±12,6	35,3±11,7	32,6±5,8
Ortalama hastalık başlangıç yaşı; yıl	31,7±15,2	34,3±16,9	27,8±11,6	32,6±17,1	15,6±10,2	
Ortalama hastalık süresi; ay	114,5±98,3	133,4±111,5	102,2±86,1	78,3±68,5	237,0±107,2	
Tedavi; n						
PRD	13	8	4	1		
IVIg	7	2	3	2		
İmmunsupresan ± PRD/IVIg	10	5	4	1		
Tedavisiz	20	10	7	3		
Tedaviye yanıtız hasta sayısı; n	4	2	2	-		
CDAS; n						
Kür						
Remisyon	5	5	-	-		
Kontrol altında aktif hastalık	9	5	3	1		
İyileşmekte	17	10	3	4		
Kontrol altında olmayan aktif hastalık	5	2	3	-		
	14	3	9	2		

CDAS CIDP hastalık aktivite durumu, CIDP kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati, CMT1A Charcot-Marie-Tooth tip 1A, DADS distal edinsel demiyelinizan simetrik nöropati, E erkek, IVIg İntravenöz immünoglobulin, İ idyopatik, MADSAM multifokal edinsel demiyelinizan duysal ve motor nöropati, K kadın, PRD prednizolon, SK sağlıklı kontrol

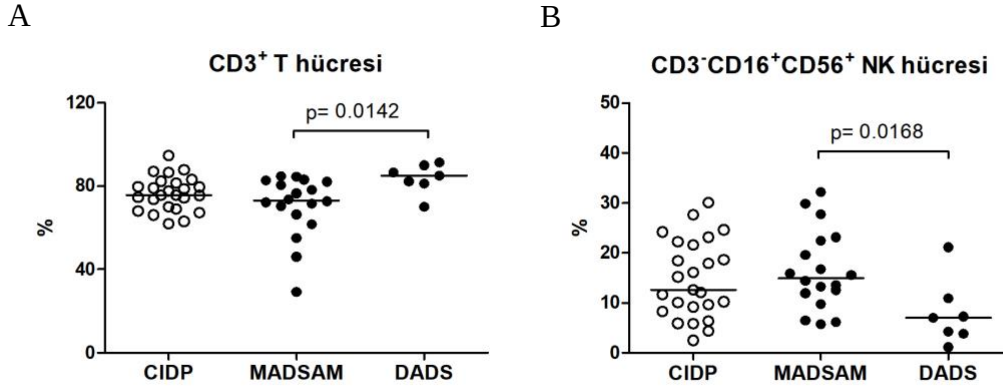
4.1.2. Periferik Kan B, T, NK ve NKT Hücrelerin Dağılımı

Periferik kan lökosit alt tipleri CIDP, CMT1A ve sağlıklı kontrol gruplarında kıyaslandığında T (CD3+), NKT (CD3+CD16+CD56+) ve NK hücrelerin (CD3-CD16+CD56+) yüzdeleri benzerdi. Periferik kandaki B hücrelerinin (CD19+) tüm lenfositler içindeki ortalama yüzdesi CIDP’de sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla p=0,0001), CMT1A ile karşılaştırıldığında ise düşük olma eğilimindeydi (Şekil 4.1.2-1).



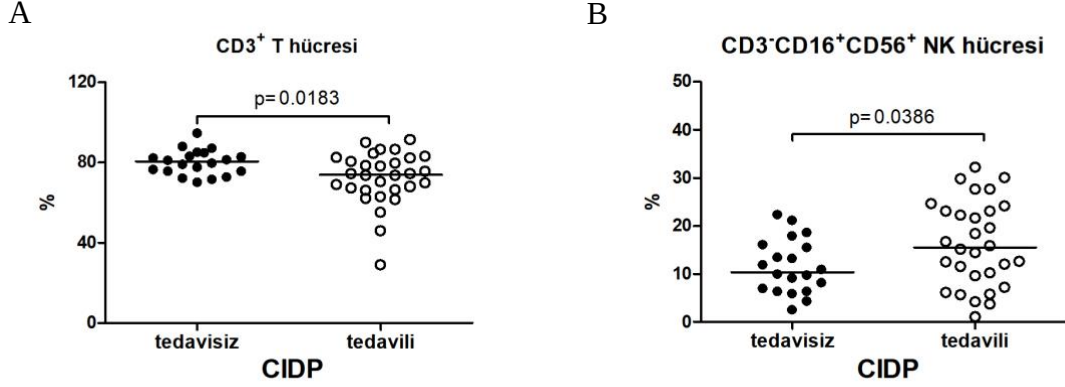
Şekil 4.1.2-1: CD19⁺ B hücrelerin CIDP hastaları ve kontrol grupları arasındaki dağılımı

Periferik kan lökosit alt tipleri CIDP'nin alt grupları arasında karşılaştırıldığında DADS grubunda MADSAM'a göre T hücre oranı anlamlı olarak daha yüksek ($p=0,0142$), NK hücre oranı ise daha düşüktü ($p=0,0168$). Tipik CIDP ile karşılaştırıldığında da T hücre oranı yüksek, NK hücre oranı ise daha düşük olma eğiliminde idi (Şekil 4.1.2-2). CIDP alt tiplerinde B hücre ve NKT hücre oranları benzer bulundu.



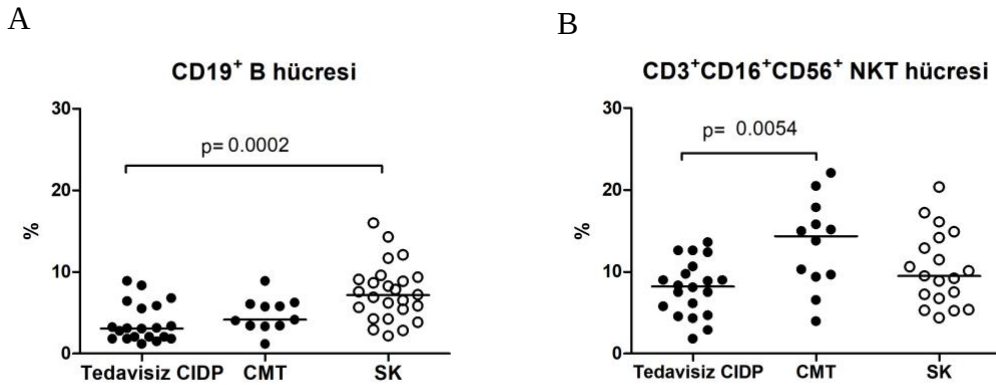
Şekil 4.1.2-2: T (A) ve NK (B) hücrelerinin CIDP alt grupları arasındaki dağılımı

İmmünomodülatör tedavilerin CIDP'de periferik kan lökosit alt tiplerine olası etkilerinin araştırılması amacıyla CIDP hastalarından tedavisiz izlenenler (20 hasta) ve tedavi almakta olanlar (30 hasta) karşılaştırıldı. Tedavi grubunda tedavisiz CIDP grubuna göre T hücre yüzdesinin anlamlı olarak düşük ($p=0,0183$), NK hücre yüzdesinin ise anlamlı olarak yüksek olduğu belirlendi ($p=0,0386$) (Şekil 4.1.2-3). DADS grubunda hasta sayısı düşük, tedavisiz izlenen hasta oranı (%43) MADSAM (%39) ve tipik CIDP'ye (%40) göre hafif daha yüksek olduğundan T ve NK hücre yüzdelerindeki farkın tedaviden kaynaklanıyor olabileceği düşünüldü.



Şekil 4.1.2-3: T (A) ve NK (B) hücrelerinin tedavi altında ve tedavisiz CIDP alt grupları arasındaki dağılımı

Tedavinin etkisinden bağımsız olarak, tedavisiz CIDP hastaları CMT1A ve sağlıklılar ile karşılaştırıldığında, B hücrelerinin tedavisiz CIDP grubunda sağlıklılara göre anlamlı olarak düşük ($p=0,0002$), CMT1A grubu ile benzer olduğu belirlendi. (Şekil 4.1.2-4A). NKT hücrelerinin ise tedavisiz CIDP grubunda sağlıklı grup ile benzer iken, CMT1A grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p=0,0054$) (Şekil 4.1.2-4B). T ve NK hücre yüzdeleri tedavisiz CIDP hastaları ile CMT1A ve sağlıklı kontrol grubu arasında farklı değildi.

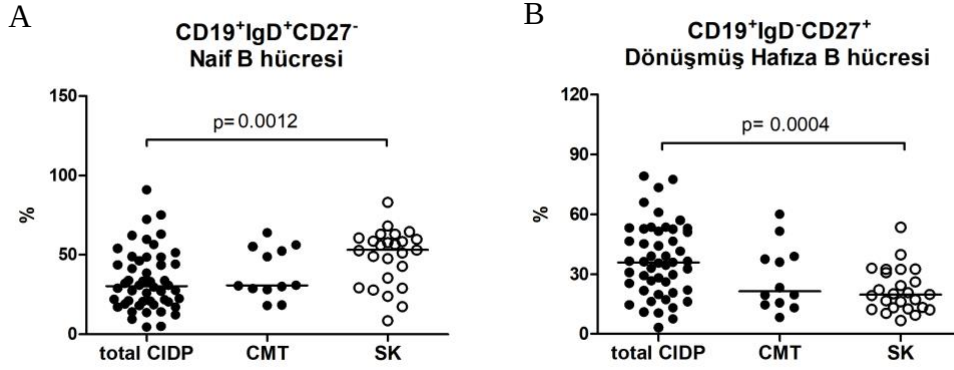


Şekil 4.1.2-4: B (A) ve NKT (B) hücrelerinin tedavisiz CIDP, CMT1A ve sağlıklı gruptaki dağılımı.

4.1.3. Periferik Kan B Hücre Alt Tiplerinin Dağılımı

Tüm çalışma grupları değerlendirildiğinde naif B hücrelerinin (CD19+IgD+CD27-) tüm lenfositler içindeki ortalama yüzdesi CIDP grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla $p=0,0012$). CMT1A grubunda naif B hücre yüzdesi CIDP ile çok

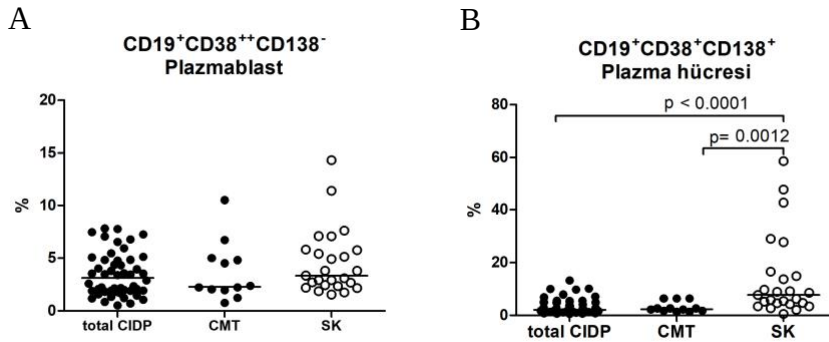
benzerdi (Şekil 4.1.3-1A). Dönüşmüş hafıza B hücre (CD19+IgD-CD27+) yüzdesi de CIDP’de sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,0004$) (Şekil 4.1.3-1B).



Şekil 4.1.3-1: Naif B (A) ve dönüşmüş hafıza B (B) hücrelerinin CIDP hastaları ve kontrol grupları arasındaki dağılımı

CIDP’nin alt gruplarında ise naif ve hafıza B hücresi dağılımları arasında fark gözlenmedi.

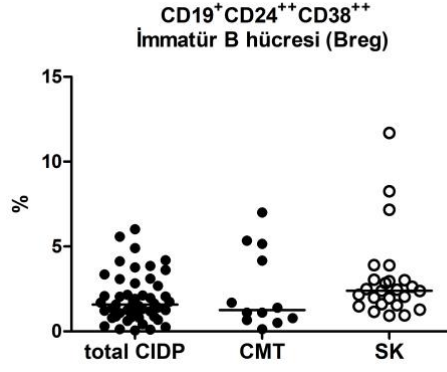
Periferik kanda antikor yapan plazma hücre öncülü plazmablastların (CD19+CD38++CD138-) oranı, CMT1A ve sağlıklı kontrol grupları ile benzerdi (Şekil 4.1.3-2A). Plazma hücrelerinin (CD19+CD38+CD138+) yüzdesinin CIDP ($p<0,0001$) ve CMT1A grubunda ($p=0,0012$), sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu belirlendi. (Şekil 4.1.3-2B).



Şekil 4.1.3-2: Plazmablast (A) ve plazma (B) hücrelerinin CIDP hastaları ve kontrol grupları arasındaki dağılımı

CIDP’nin alt gruplarında ise plazmablast ve plazma hücrelerinin dağılımlarının farklı olmadığı belirlendi.

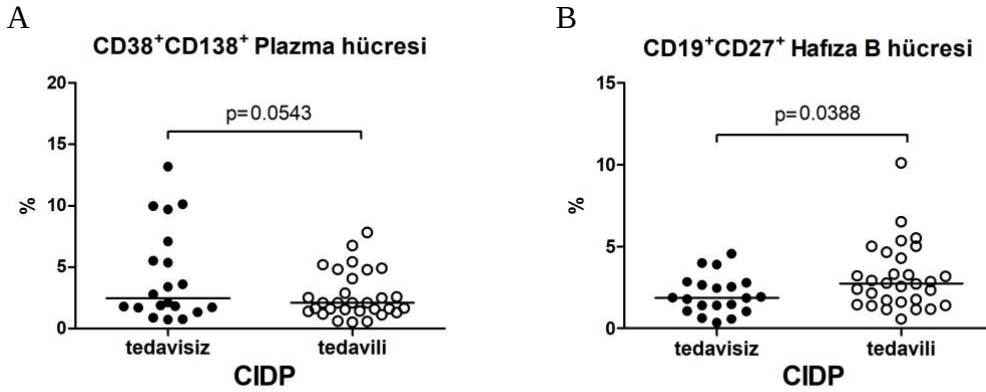
Süpresif etkileri bilinen düzenleyici B hücreleri (CD19+CD24++CD38++), CIDP’de sağlıklı kontrol grubu ve CMT1A grupları ile benzerdi (Şekil 4.1.3-3).



Şekil 4.1.3-3: Düzenleyici B hücrelerinin CIDP hastaları ve kontrol grupları arasındaki dağılımı

CIDP'nin alt gruplarında ise düzenleyici B hücre grubunun dağılımı farklı değildi.

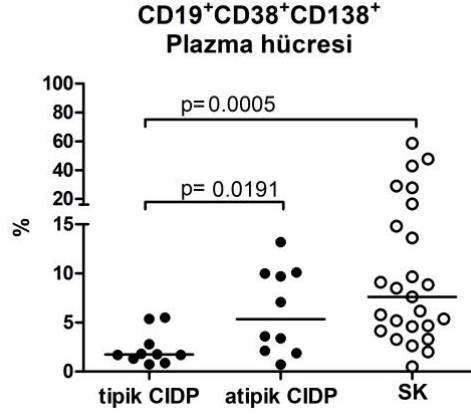
Hücre grupları için belirlenen farkların tedaviden etkilenip etkilenmediğini anlamak için hastalar immünomodülatör tedavi alanlar ve tedavisizler olarak ayrıldı. Tedavi alan CIDP grubunda, plazma hücre oranı anlamlılığa yakın oranda düşük iken ($p=0,0543$) (Şekil 4.1.3-4A), hafıza B hücre oranı anlamlı olarak yüksek belirlendi ($p=0,0388$) (Şekil 4.1.3-4B). Diğer periferik B hücre alt tip oranlarının tedaviden etkilenmediği belirlendi.



Şekil 4.1.3-4: Plazma (A) ve hafıza B (B) hücrelerinin tedavi altında ve tedavisiz CIDP alt grupları arasındaki dağılımı

İmmünomodülatör tedavilerin hücre alt tipleri üzerine etkili olabileceği belirlendiği için tedavi almayan hastalar ayrıca değerlendirildi. Öncelikle CIDP varyantlarının periferik B hücre homeostazisinde olası farklılıkların araştırılması amacıyla tedavisiz CIDP grubu, tipik CIDP (10 hasta) ve atipik CIDP (10 hasta; 7 MADSAM ile 3 DADS) alt gruplarına ayrılarak B hücre popülasyonları karşılaştırıldı. Yalnızca plazma hücrelerinin tüm lenfositler içindeki ortalama yüzdesi atipik CIDP'de tipik CIDP'ye göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,0191$), sağlıklı kontrol

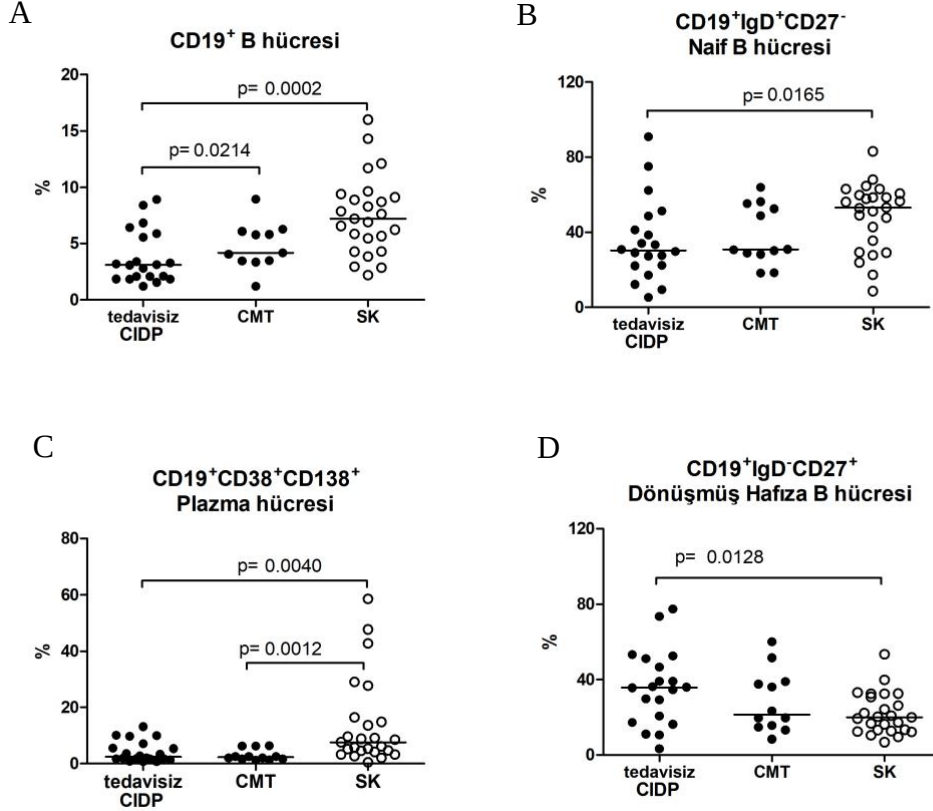
grubu ile karşılaştırıldığında tıpkı tipik CIDP’de olduğu ($p=0,0005$) gibi sağlıklılardan düşük olduğu fakat arada istatistiksel anlamlı fark olmadığı görüldü (Şekil 4.1.3-5). Diğer B hücre alt tiplerinin tüm lenfositler içindeki yüzdeleri tipik ve atipik CIDP grupları arasında farklı değildi.



Şekil 4.1.3-5: Plazma hücrelerinin tedavi almayan tipik ve atipik CIDP grupları ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki dağılımı

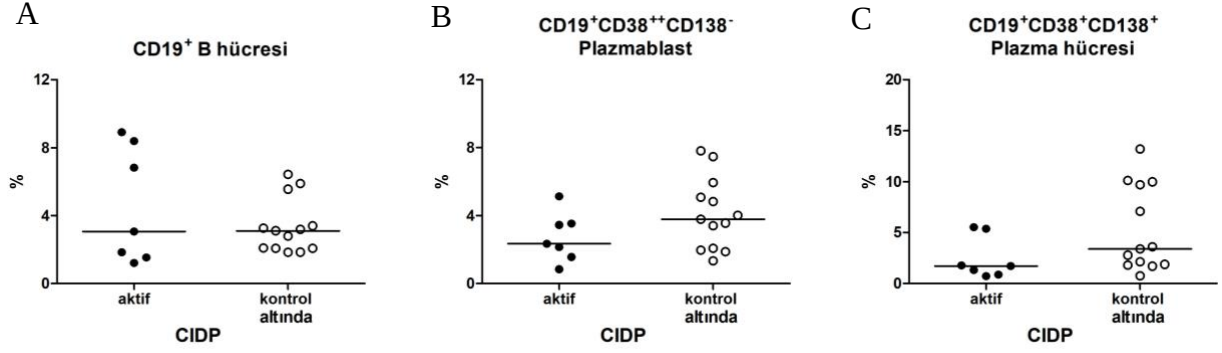
Tedavisiz CIDP grubunda tipik ve atipik CIDP alt gruplarının B hücre popülasyonları birbiri ile benzer olduğundan iki grup birleştirilerek tüm tedavisiz CIDP grubu CMT1A ve sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırıldı.

Tedavisiz CIDP grubunda CD19⁺ B hücre ve naif B hücre yüzdeleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla $p=0,0002$ ve $p=0,0165$), CMT1A grubu ile benzerdi. Ayrıca plazma hücre oranları da tedavisiz CIDP’de sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p=0,004$), CMT1A grubu ile benzerdi. Dönüşmüş hafıza B hücre oranları ise tedavisiz CIDP grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek ve ($p=0,0128$), CMT1A’ya göre de yüksek olma eğiliminde idi (Şekil 4.1.3-6).



Şekil 4.1.3-6: CD19⁺ B (A), naif B (B), plazma (C) ve dönüşmüş hafıza B (D) hücrelerinin tedavisiz izlenmekte olan CIDP, CMT1A ve sağlıklı kontrol grupları arasındaki dağılımı

CIDP’de hastalığın alevlendiği dönemde periferik kan B hücre homeostazisindeki olası değişikliklerin ve atak açısından biyobelirteç varlığının araştırılması amacıyla tedavisiz izlenmekte olan CIDP grubu kendi içinde hastalığın “aktif olduğu” ve “kontrol altında olduğu” hastalar olarak iki gruba ayrıldı. İki grubun B hücre alt tip yüzdeleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı fakat plazmablast ve plazma hücre yüzdelерinin hastalığın aktif olduğu grupta daha düşük olma eğiliminde olduğu dikkati çekti (Şekil 4.1.3-7).



Şekil 4.1.3-7: CD19⁺ B (A), plazmablast (B) ve plazma (C) hücrelerinin hastalığın aktif olduğu ve kontrol altında olduğu tedavisiz CIDP alt grupları arasındaki dağılımı

CIDP’de periferik B hücrelerinden plazma ve hafıza B hücre yüzdeleri ile hastalık aktivite durumu ve özürüllük (INCAT üst, alt veya toplam skorları ile MRC toplam skoru) arasında korelasyon varlığı araştırıldı. CIDP grubu (tipik CIDP, MADSAM ve DADS) değerlendirildiğinde sadece plazma hücre yüzdesi ile CDAS arasında ters korelasyon saptandı ($R=-0.373$, $p=0,008$). Her ne kadar hastalığın kontrol altında ve aktif olduğu gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında aktif olan grubun plazma hücre yüzdeleri düşük olma eğiliminde olsa da immünomodülatör tedavi ile de plazma hücre yüzdelерinin belirgin azaldığı saptandığından bu sonuca tedavinin katkısının olabileceği düşünüldü. İmmünomodülatör tedavi almayan tüm tedavisiz CIDP’ler (tipik CIDP, MADSAM ve DADS) analiz edildiğinde ise herhangi bir korelasyon saptanmadı.

4.2. Periferik Kan Mononükleer Hücrelerinde ve Cilt Dokusunda *IL6*, *IL10* ve *TNFA* Sitokin Ekspresyon Düzeylerinin PZR ile Değerlendirilmesi

4.2.1. Çalışma Gruplarının Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya 10 tipik CIDP ve 10 atipik CIDP (5 MADSAM, 5 DADS-İ) ile 10 sağlıklı donör dahil edildi. Çalışma gruplarının demografik ve klinik özellikleri tablo 4-3’de özetlenmiştir.

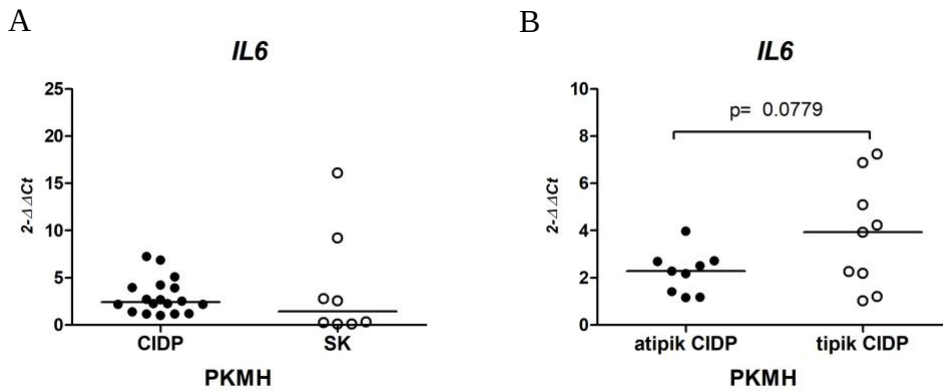
Tablo 4-3. Periferik kan mononükleer hücrelerinde ve cilt dokusunda *IL6*, *IL10* ve *TNFA* gen ekspresyon düzeylerinin değerlendirildiği hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının klinik ve demografik özellikleri

	Toplam CIDP (N=20)	Tipik CIDP (N=10)	Atipik CIDP (N=10)	SK (N=10)
Cinsiyet (K/E)	7/13	2/8	5/5	2/8
Yaş; yıl	39,4±11,7	42,2±10,0	36,9±13,0	29,8±9,9
Ortalama hastalık başlangıç yaşı; yıl	34,0±12,7	37,8±12,8	30,2±11,9	
Ortalama hastalık süresi; ay	103,2±69,0	133,4±111,5	102,2±86,1	
Tedavi; n				
PRD	9	6	3	
IVIg	-	-	-	
İmmüsupresan ± PRD/IVIg	5	1	4	
Tedavisiz	6	3	3	
Tedaviye yanıtız hasta sayısı; n	1	-	1	
CDAS; n				
Kür	1	-	1	
Remisyon	3	1	2	
Kontrol altında aktif hastalık	10	4	6	
İyileşmekte	2	1	1	
Kontrol altında olmayan aktif hastalık	4	4	-	

CDAS CIDP hastalık aktivite durumu, CIDP kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati, E erkek, IVIg İntravenöz immünoglobulin, K kadın, PRD prednizolon, SK sağlıklı kontrol

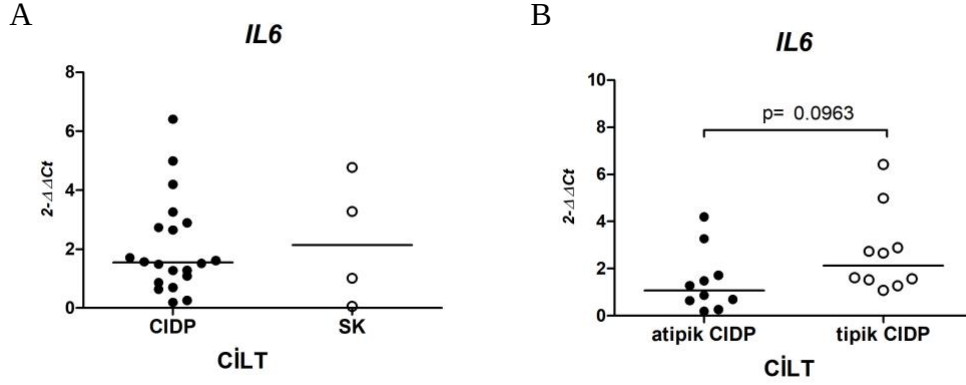
4.2.2. Periferik Kan Mononükleer Hücrelerinde ve Cilt Dokusunda *IL6* Gen Ekspresyon Düzeyleri

Tüm CIDP grubunun periferik kan mononükleer hücre (PKMH) *IL6* düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile benzerdi (Şekil 4.2.2-1A). CIDP hasta grubu tipik ve atipik CIDP olarak karşılaştırıldığında, tipik CIDP’de PKMH *IL6* düzeyleri atipik CIDP’ye göre yüksek olma eğiliminde idi (Şekil 4.2.2-1B).



Şekil 4.2.2-1: PKMH *IL6* düzeylerinin CIDP ile sağlıklı kontrol grupları (A) ve CIDP alt grupları (B) arasındaki dağılımı

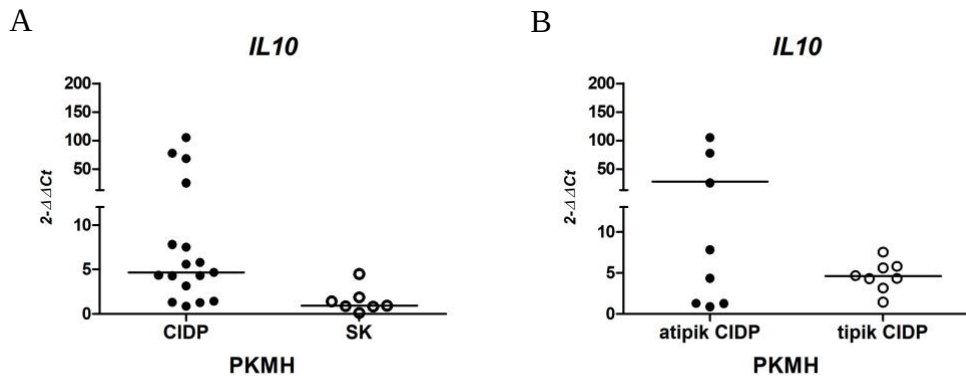
Tüm CIDP grubunun cilt dokusunda *IL6* düzeyi periferik kan mononükleer hücrelerinde de olduğu gibi sağlıklı kontrol grubu ile benzerdi (Şekil 4.2.2-2A). CIDP hasta grubu tipik ve atipik olarak karşılaştırıldığında, tipik CIDP’de cilt dokusunda *IL6* düzeyi periferik kan mononükleer hücrelerinde de olduğu gibi atipik CIDP’ye göre de yüksek olma eğiliminde idi (Şekil 4.2.2-2B).



Şekil 4.2.2-2: Cilt dokusunda *IL6* düzeylerinin CIDP ile sağlıklı kontrol grupları (A) ve CIDP alt grupları (B) arasındaki dağılımı

4.2.3. Periferik Kan Mononükleer Hücrelerinde ve Cilt Dokusunda *IL10* Gen Ekspresyon Düzeyleri

Tüm CIDP grubunun PKMH *IL10* düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olma eğiliminde idi fakat aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu (Şekil 4.2.3-1A). Tipik ve atipik CIDP karşılaştırıldığında, atipik CIDP’de PKMH *IL10* düzeyinin yüksek olma eğiliminde olduğu gözlemlendi (Şekil 4.2.3-1B).

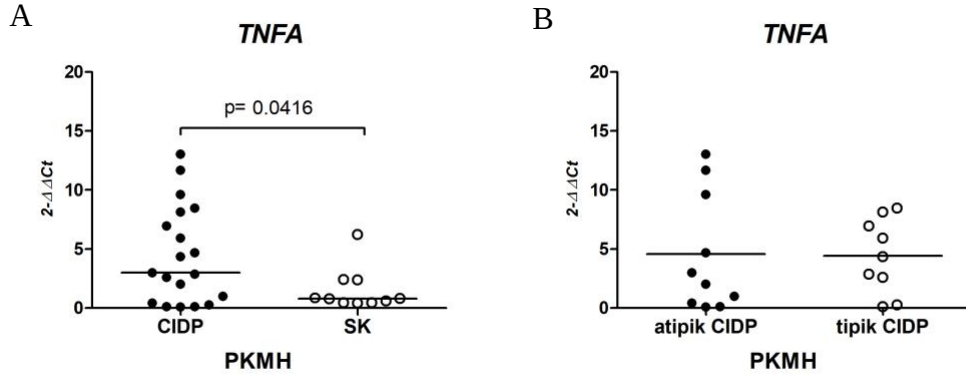


Şekil 4.2.3-1: PKMH *IL10* düzeylerinin CIDP ile sağlıklı kontrol grupları (A) ve CIDP alt grupları (B) arasındaki dağılımı

IL10 geni için 3 farklı primer çifti dizayn edilmiş ve PZR çalışmaları tekrarlanmış olmasına rağmen, çalışma grubu donörlerinin cilt biyopsi örneklerinde bu genin ekspresyonu belirlenememiştir.

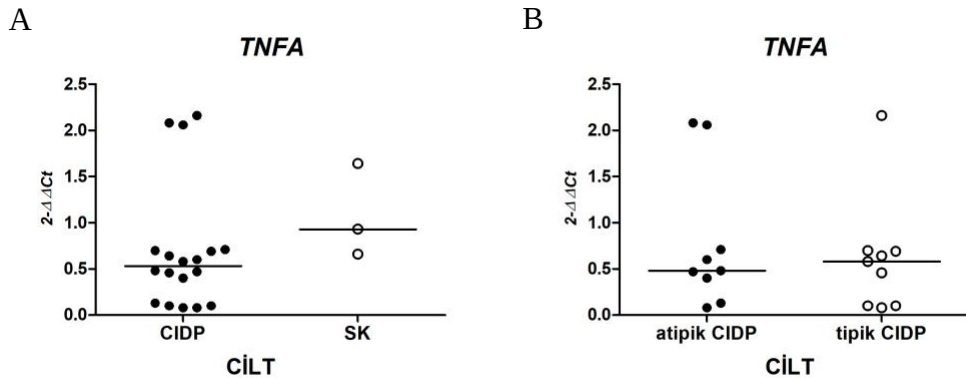
4.2.4. Periferik Kan Mononükleer Hücrelerinde ve Cilt Dokusunda *TNFA* Gen Ekspresyon Düzeyleri

Tüm CIDP grubunun PKMH *TNFA* düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,0416$) (Şekil 4.2.4-1A). Tipik ve atipik CIDP olarak grupların PKMH *TNFA* ekspresyon düzeylerinin benzer olduğu belirlendi (Şekil 4.2.4-1B).



Şekil 4.2.4-1: PKMH *TNFA* düzeylerinin CIDP ile sağlıklı kontrol grupları (A) ve CIDP alt grupları (B) arasındaki dağılımı

Tüm CIDP grubunun cilt dokusunda *TNFA* düzeyinin sağlıklı gruptan farklı olmadığı belirlendi (Şekil 4.2.3-2A). Tipik ve atipik CIDP gruplarında da *TNFA* ekspresyonu benzer düzeye sahipti (Şekil 4.2.3-2B).



Şekil 4.2.3-2: Cilt dokusunda *TNFA* düzeylerinin CIDP ile sağlıklı kontrol grupları (A) ve CIDP alt grupları (B) arasındaki dağılımı

4.3. İntraepidermal Sinir Lifi (IENF) Yoğunluğunun Değerlendirilmesi

4.3.1. Çalışma Gruplarının Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışma için toplam 23 CIDP hastasının ve 13 sağlıklı gönüllünün alt bacak, kalça ve ön kol bölgesinden 3 mm Punch biyopsi ile cilt örnekleri alındı. Tekniğe bağlı aksaklıklar (50 µm'lik kalın kesitler alınırken epidermisin kıvrılması, PBS ile yıkama ve lamel ile kapatma esnasında kalın kesitlerin lamdan dökülmesi, bir gece bovin serum albümin içerisine eklenen PGP 9.5 ile bekletilen kesitlerin uygun oda ısısı sağlanamaması nedeniyle istenen düzeyde boyanamaması) nedeniyle bazı örnekler değerlendirmeye alınamamıştır. Çalışmaya her üç bölgenin de optimal olarak değerlendirilebildiği toplam 17 CIDP ve 10 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Çalışmaya alınan CIDP alt grupları; tipik CIDP (8 hasta), atipik CIDP (9 hasta) ile sağlıklı kontrol grubu (10 sağlıklı birey) arasında yaş ve cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Çalışma gruplarının klinik ve demografik özellikleri ile intraepidermal sinir lifi (IENF) yoğunlukları tablo 4-4'de özetlenmiştir.

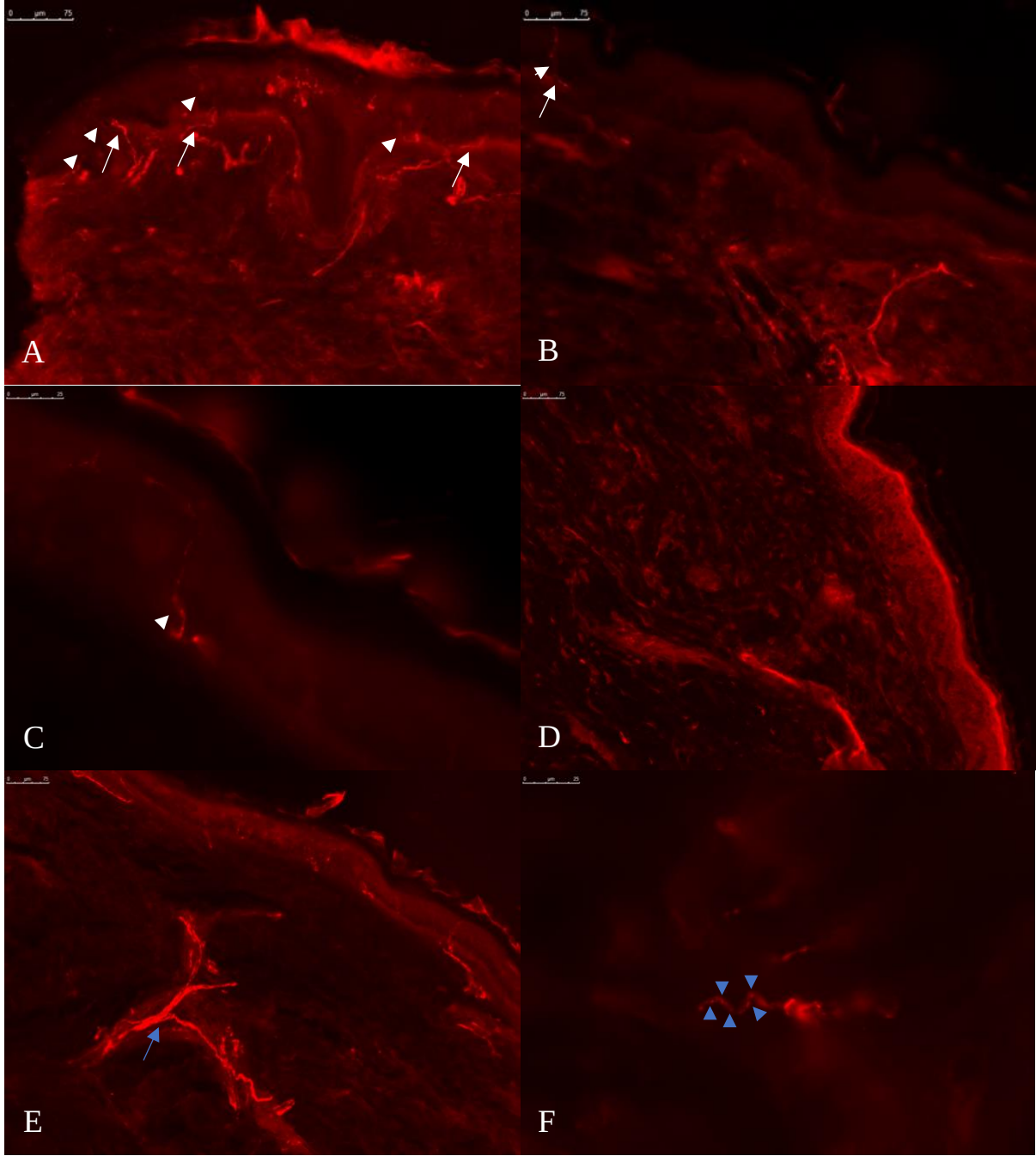
4.3.2. CIDP ve Sağlıklı Bireylerin Deri İnnervasyon Bulguları

Sağlıklı bireylerin cilt biyopsi kesitlerinde epidermis, subepidermal bölgeler ve dermiste PGP 9.5 ile immünreaktivite gösteren sinir lifleri olduğu görüldü (Şekil 4.3.2-1A). CIDP hastalarının cilt kesitlerinde sinir liflerinin hem epidermis hem de dermiste azaldığı görüldü (Şekil 4.3.2-1B). Normal epidermal sinir lifleri subepidermal sinir pleksuslarından doğarak varikoz görünümde ve dik bir şekilde epidermiste yükselmekteydi (Şekil 4.3.2-1C). Bazı hastaların cilt kesitlerinde neredeyse hiç epidermal sinir lifi yoktu, subepidermal sinir pleksusları parçalanmıştı ya da tamamen yok olmuştu (Şekil 4.3.2-1D). Normal dermal sinir demetleri her biri yoğun ve devamlılığı korunmuş bir paternde PGP 9.5 immünreaktivitesine sahip çok sayıda akson içermekteydi (Şekil 4.3.2-1E). CIDP hastalarının dermal sinir demetlerinin çoğunda ayrışma vardı ve aksonlarda Wallerian dejenerasyona ait patolojik bulgular izleniyordu (Şekil 4.3.2-1F).

Tablo 4-4. Hasta ve kontrol gruplarının demografik, klinik ve cilt biyopsi özellikleri, literatürde immünfloresan tekniği için bildirilmiş olan alt bacak IENF yoğunluğunun yaş ve cinsiyete göre normal aralığı (261)

Hasta No	Cinsiyet	Yaş	Tanı	Seyir	INCAT Üst	INCAT Alt	INCAT TS	MRC TS	CDAS	Ön Kol IENF	Kalça IENF	Alt Bacak IENF	Normal Aralık
1	K	37	M	A	1	0	1	60	5C	7,3	8,1	4,1	11.4 (10.8-12.0)
2	K	57	M	P	4	1	5	51	5C	3,9	5,6	4,9	10.3 (9.8-10.8)
3	E	42	M	P	4	0	4	52	5C	3,7	4,4	1,7	9.8 (9.3—10.3)
4	E	27	M	A	1	1	2	60	4B	8,8	12,5	3,5	10.9 (10.11.6)
5	E	25	T	A	0	1	1	46	3B	9,6	10,2	7,3	10.9 (10.11.6)
6	E	33	T	A	1	1	2	60	3B	6,0	4,5	3,6	10.3 (9.7-11.0)
7	E	39	T	P	1	1	2	60	3B	5,3	7,1	3,3	10.3 (9.7-11.0)
8	E	74	T	TA	1	0	1	60	3B	10,4	12,9	8,4	8.2 (7.5-8.9)
9	K	54	D	A	1	0	1	60	3B	1,9	0,8	1,2	10.3 (9.8-10.8)
10	E	30	D	TA	0	1	1	54	3B	10,3	11,8	10,1	10.3 (9.7-11.0)
11	K	44	D	TA	0	0	0	60	3B	6,8	7,63	6,6	10.8 (10.3-11.4)
12	E	26	T	A	0	0	0	60	4A	7,5	8,5	4,4	10.9 (10.1-11.6)
13	E	16	M	A	0	0	0	60	3A	11,0	17,1	7,9	-
14	K	39	M	A	0	0	0	60	5C	5,4	7,3	2,0	10.3 (9.7-11.0)
15	K	70	T	TA	0	0	0	60	2A	7,9	9,3	8,2	9.2 (8.5—9.9)
16	E	44	T	P	2	2	4	56	2B	6,5	8,6	2,2	9.8 (9.3—10.3)
17	E	41	T	A	0	0	0	60	1B	8,6	12,0	10,8	9.8 (9.3—10.3)
Sağlıklı Kontrol													
1	K	46								12,9	14,5	13,0	10.8 (10.3-11.4)
2	E	33								14,8	13,0	10,5	10.3 (9.7-11.0)
3	E	27								14,4	12,0	10,6	10.9 (10.1-11.6)
4	E	43								9,2	12,0	7,9	9.8 (9.3—10.3)
5	K	55								9,7	11,2	10,2	10.3 (9.8-10.8)
6	E	40								9,1	9,8	10,7	9.8 (9.3—10.3)
7	E	19								8,1	12,6	7,9	10.9 (10.1-11.6)
8	E	28								10,3	13,8	11,4	10.8 (10.3-11.4)
9	E	31								10,0	12,7	10,4	10.3 (9.7-11.0)
10	K	47								12,7	15,7	11,1	10.8 (10.3-11.4)

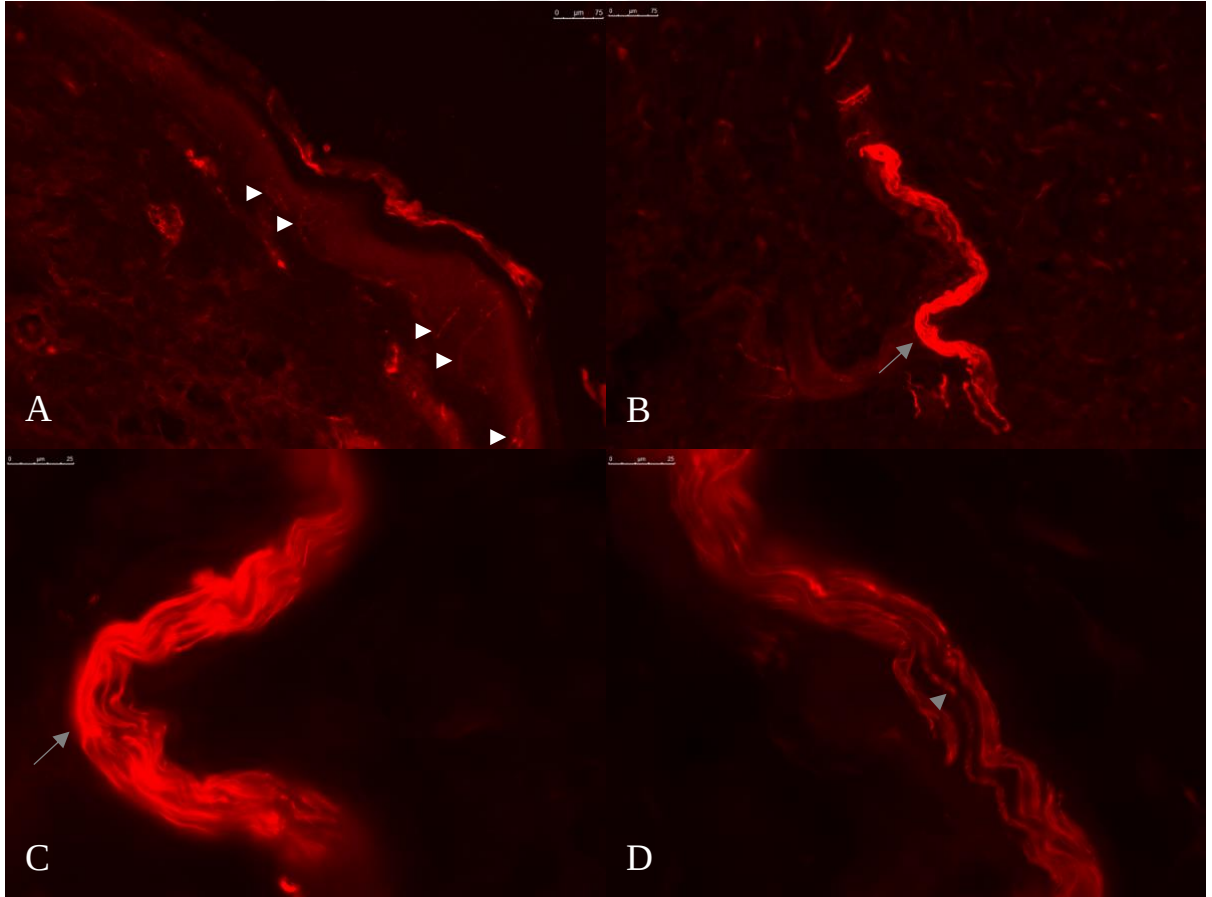
A ataklı, **CDAS** “CIDP Disease Activity Status”, **D** DADS-İ, **E** erkek, **IENF** intraepidermal sinir lifi, **INCAT** “Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment”, **K** kadın, **M** MADSAM, **MRC** “Medical Research Council”, **P** progresif, **T** tipik CIDP, **TA** tek atak, **TS** toplam skor



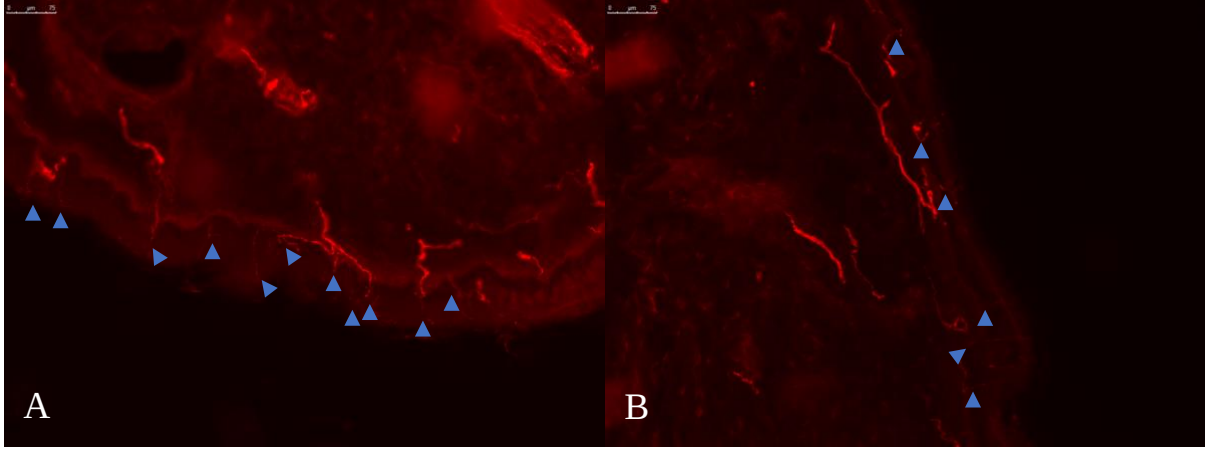
Şekil 4.3.2-1: CIDP’de deri innervasyonu. Hasta ve sağlıklı bireylerin alt bacak bölgesine ait cilt kesitleri (50 μm) ‘protein gene product 9.5’ (PGP 9.5)’a karşı antiserum ile immün boyandı. Soldaki panel (A, C, E) sağlıklı bireylere, sağdaki panel ise CIDP olgularına ait cilt kesitleridir (B, D, F). Normal cilt dokusunda subepidermal sinir pleksuslarından (beyaz ok) doğan çok sayıda epidermal sinir (beyaz ok başları) bulunmaktadır (A). Bir CIDP olgusunda epidermal sinir miktarının azaldığı ve subepidermal sinir pleksusunun zayıf immün reaksiyonu görülmektedir (B). Normal cilt dokusundaki tipik epidermal sinir lifleri variköz ve dalgalı bir seyir göstermektedir (C). Bir CIDP olgusunda epidermal sinirlerin ve subepidermal pleksusların kaybolduğu izlenmektedir (D). Normal cilt dokusundaki dermal sinir demetleri (mavi ok)

yoğun, lineer ve devamlı bir şekilde PGP 9.5 ile boyanma gösteren birçok aksondan meydana gelmektedir (E). CIDP’de sinir dejenerasyonunu yansıtacak şekilde dermal sinirlerin parçalandığı görülmekte ve aksonal debrisler (mavi ok başları) boncuk şeklinde izlenmektedir (F).

Hastalığın kontrol altında olduğu hastaların epidermal sinir lifi yoğunluklarının hastalığın iyileşmekte ya da kontrol altında olmayan aktif hastalığa sahip olgulara göre yüksek olduğu ve dermal sinir pleksuslarının morfolojisinin sağlıklı bireyler ile benzer görünümde olduğu görüldü (Şekil 4.3.2-2A-C). Bu hastaların dermal sinir demetlerine yakından bakıldığında aralarında nadiren Wallerian dejenerasyon bulguları gösteren aksonların da bulunduğu izlendi (Şekil 4.3.2-2D). Daha önce sağlıklı bireylerde de bildirildiği şekilde CIDP hastalarının kalça bölgesinin epidermal sinir lifi sayısı alt bacak bölgesine göre daha fazlaydı (Şekil 4.3.2-3A-B).

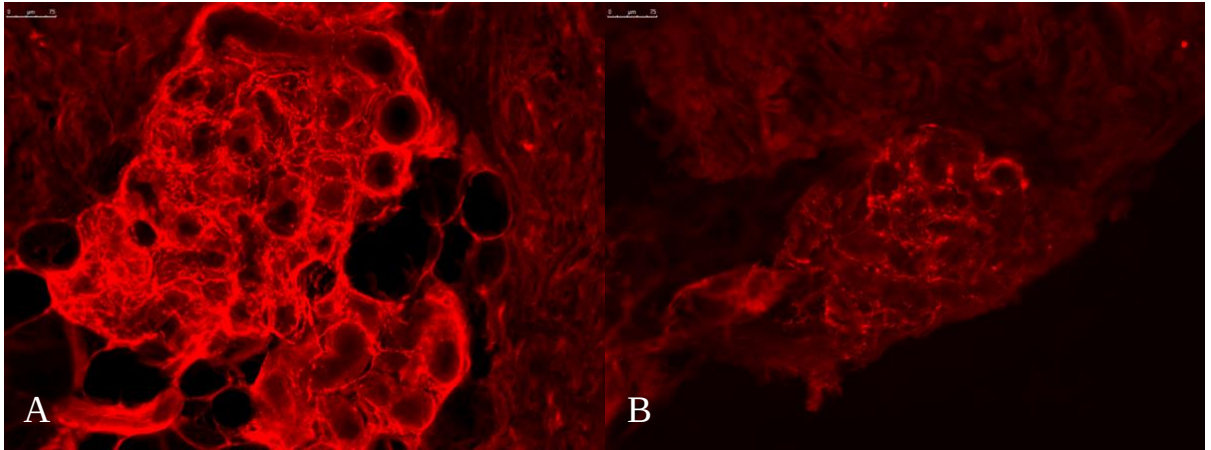


Şekil 4.3.2-2: Hastalığın kontrol altında olduğu CIDP olgusunun alt bacak bölgesinden alınan cilt biyopsi kesitlerinde; epidermal sinir lifleri (beyaz ok başları) (A) ile yoğun ve lineer PGP 9.5 immün reaktivitesine sahip dermal sinir demetleri (gri ok) (B) izlenmektedir. Dermal sinir demetleri yakın büyütmede incelendiğinde (C) bazı aksonların Wallerian dejenerasyon bulguları gösterdiği (gri ok başı) (D) dikkati çekmektedir.



Şekil 4.3.2-3: Hastalığın kontrol altında olduğu CIDP olgusunun kalça bölgesinde (A) alt bacak (B) bölgesine göre epidermal sinir liflerinin (mavi ok başları) daha fazla sayıda olduğu izlenmektedir.

Hastalığın kontrol altında olduğu olguların ter bezi tübüllerinin etrafı sağlıklı bireylerde olduğu gibi PGP 9.5 ile ağ şeklinde ve yoğun olarak çevrelenmişti (Şekil 4.3.2-4A). Hastalığın aktif olduğu hastalarda ise ter bezi innervasyonu belirgin azalmıştı, bezler arasında yalnızca zayıf PGP 9.5 (+) sinir lifleri izleniyordu (Şekil 4.3.2-4B). CIDP hastalarının epidermal sinir liflerindeki azalmaya kıyasla ter bezi innervasyonundaki azalmanın daha hafif olabileceği düşünüldü fakat çalışmamızda ter bezleri sayısal olarak analiz edilemedi.



Şekil 4.3.2-4: Hastalığın kontrol altında olduğu CIDP olgusunun ön kol bölgesine ait ter bezi tübüllerinin etrafında yoğun şekilde PGP 9.5 immün boyanma olduğu görülmekte iken (A), hastalığın aktif olduğu MADSAM olgusunun ön kol bölgesine ait ter bezinde bazı tübüllerin etrafında neredeyse hiç boyanma olmadığı (B) izlenmektedir.

4.3.3. CIDP ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının IENF Yoğunlukları

CIDP hastalarının ve sağlıklı donörlerin alt bacak, kalça ve ön kol bölgelerine ait epidermal sinir lifi yoğunlukları hesaplandı. CIDP’de ortalama IENF yoğunluğu değerleri alt bacakta $5,3 \pm 3,0$ lif/mm, kalça bölgesinde $8,7 \pm 3,9$ lif/mm ve ön kolda $7,1 \pm 2,6$ lif/mm saptandı. Sağlıklı kontrol grubunda ise alt bacakta $10,4 \pm 1,5$ lif/mm, kalça bölgesinde $12,7 \pm 1,7$ lif/mm ve ön kolda $11,1 \pm 2,4$ lif/mm bulundu. CIDP hastalarının epidermal sinir lifi değerlerinin her üç bölgede de sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin azalmış olduğu görüldü (alt bacak, kalça ve ön kol için sırasıyla; $p < 0,0001$, $p = 0,003$ ve $p = 0,002$).

Hasta ve sağlıklı bireylerin alt bacak IENF yoğunluğu değerleri literatürde immunfloresan tekniği ile yaş ve cinsiyete göre bildirilmiş olan normal değerler (referans) ile karşılaştırıldı. On yedi CIDP hastasından 16’sı ile 10 sağlıklı gönüllüden 2’sinin (4 ve 7 numaralı sağlıklı donörler) alt bacak IENF yoğunluğu değerlerinin normalden düşük olduğu izlendi. Sağlıklı donörlerin -80°C ’de saklanmakta olan cilt dokularından $50\ \mu\text{m}$ kalınlığında 3 ardışık kesit alınarak yeniden immün boyama yapıldı ve tekrar hesaplanan IENF yoğunluğu değerlerinin ilkiyle benzer olduğu görüldü.

Hastalığın kontrol altında olduğu bireylerde dermal sinir pleksuslarının ve ter bezi innervasyonlarının hastalığın aktif olduğu olgulara göre daha iyi morfolojik bulgulara sahip olduğu görüldü. Hastalığın kontrol altında olduğu grubun epidermal sinir lifi değerlerinin aktif hastalığa sahip gruba göre yüksek saptanmasının sinir liflerinde rejenerasyon varlığına işaret edebileceği düşünüldü. İki grubun her üç bölgeye ait IENF yoğunluğu değerleri birbirleriyle ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Hastalığın aktif olduğu grubun ortalama IENF yoğunluğu değerleri alt bacakta $3,3 \pm 1,2$ lif/mm, kalça bölgesinde $7,1 \pm 3,0$ lif/mm ve ön kolda $5,9 \pm 2,0$ lif/mm bulundu. Hastalığın kontrol altında olduğu grubun ortalama IENF yoğunluğu değerleri ise alt bacakta $6,4 \pm 3,2$ lif/mm, kalça bölgesinde $9,6 \pm 4,1$ lif/mm ve ön kolda $7,8 \pm 2,7$ lif/mm idi. Hastalığın aktif olduğu grupta her üç bölgede de IENF değerleri hastalığın kontrol altında olduğu gruba göre daha düşüktü fakat aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu (alt bacak, kalça ve ön kol için sırasıyla; $p = 0,07$, $p = 0,108$ ve $p = 0,108$). Her iki grubun da IENF yoğunluğu değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin düşüktü (tablo 4-4).

CIDP uzunluğa bağlı bir polinöropatiden farklı olarak ekstremiteler proksimallerini de tutmaktadır. Bununla birlikte, özellikle hastalığın aktif olduğu olgularda alt bacak epidermal sinir lifi sayısının kalçaya göre daha belirgin derecede azalmış olabileceği izlendi. Kalça / alt bacak farkının uzunluğa bağlı bir polinöropatiyi telkin eder şekilde artmış olup olmadığını değerlendirmek amacıyla hastaların kalça bölgesindeki IENF yoğunluğu değerleri alt bacak

değerlerine bölünerek hastalığın aktif olduğu grup ile hastalığın kontrol altında olduğu grubun değerleri birbirleriyle ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Alt bacak / kalça oranlarının ortalama değerleri hastalığın aktif olduğu grupta $2,3 \pm 1,1$, hastalığın kontrol altında olduğu grupta $1,7 \pm 0,9$ ve sağlıklı kontrol grubunda ise $1,2 \pm 0,2$ idi. Hastalığın aktif olduğu grupta daha belirgin olmak üzere her iki grubun da alt bacak / kalça farkı sağlıklı kontrol grubuna göre artmıştı fakat aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu (tablo 4-5).

Tablo 4-5. Tüm CIDP, hastalığın aktif ve kontrol altında olduğu CIDP alt grupları ile sağlıklı kontrol grubunun demografik, klinik ve cilt biyopsi özellikleri

	CIDP (N=17)	Aktif CIDP (N=6)	Kontrol A. CIDP (N=11)	Sağlıklı Kontrol (N=10)	P (I vs. IV)	P (II vs. IV)	P (III vs. IV)
Cinsiyet (K/E)	6/11	2/4	4/7	3/7	*	*	*
Yaş; yıl	41,1 $\pm$ 15,6	39,2 $\pm$ 10,2	42,1 $\pm$ 18,3	36,9 $\pm$ 11,1	*	*	*
Son ataktan örnek alımına kadar geçen ortalama süre $\pm$ SD; ay	40,2 $\pm$ 36,6	5,0 $\pm$ 3,2	59,4 $\pm$ 36,8				
Ortalama IENF yoğunluğu $\pm$ SD, ortanca (aralık); lif/mm							
Alt bacak	5,3 $\pm$ 3,0 4,4 (1,2-10,8)	3,3 $\pm$ 1,2 3,6 (1,7-4,9)	6,4 $\pm$ 3,2 7,3 (1,2-10,8)	10,4 $\pm$ 1,5 10,6 (7,9-13,0)	<0,0001	0,001	0,004
Kalça	8,7 $\pm$ 3,9 8,5 (0,8-17,1)	7,1 $\pm$ 3,0 6,5 (4,4-12,5)	9,6 $\pm$ 4,1 9,3 (0,8-17,1)	12,7 $\pm$ 1,7 12,7 (9,8-15,7)	0,003	0,005	0,020
Ön kol	7,1 $\pm$ 2,6 7,3 (1,9-11,0)	5,9 $\pm$ 2,0 5,7 (3,7-8,8)	7,8 $\pm$ 2,7 7,9 (1,9-11,0)	11,1 $\pm$ 2,4 10,2 (8,1-14,8)	0,002	0,002	0,018
Alt bacak / kalça oranı	1,9 $\pm$ 1,0	2,3 $\pm$ 1,1	1,7 $\pm$ 0,9	1,2 $\pm$ 0,2	*	*	*

CIDP kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati, E erkek, IENF intraepidermal sinir lifi, K kadın, SD standart sapma

* p>0,05

Tipik ve atipik CIDP gruplarının epidermal sinir lifi değerleri arasında fark var mıdır sorusunun yanıtı için iki grup birbiriyle ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Tipik CIDP’de ortalama IENF yoğunluğu değerleri alt bacakta $6,0 \pm 3,1$ lif/mm, kalça bölgesinde $9,1 \pm 2,7$ lif/mm ve ön kolda $7,7 \pm 1,8$ lif/mm saptandı. Atipik CIDP’de ise IENF yoğunluğu değerleri alt bacakta $4,7 \pm 3,0$ lif/mm, kalçada $8,4 \pm 4,8$ lif/mm ve ön kolda $6,6 \pm 3,1$ lif/mm idi. Tipik CIDP ve atipik CIDP gruplarının IENF yoğunluklarının üç bölgede de birbiri ile benzer olduğu görüldü. Her iki grubun IENF yoğunluğu değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı (tablo 4-6).

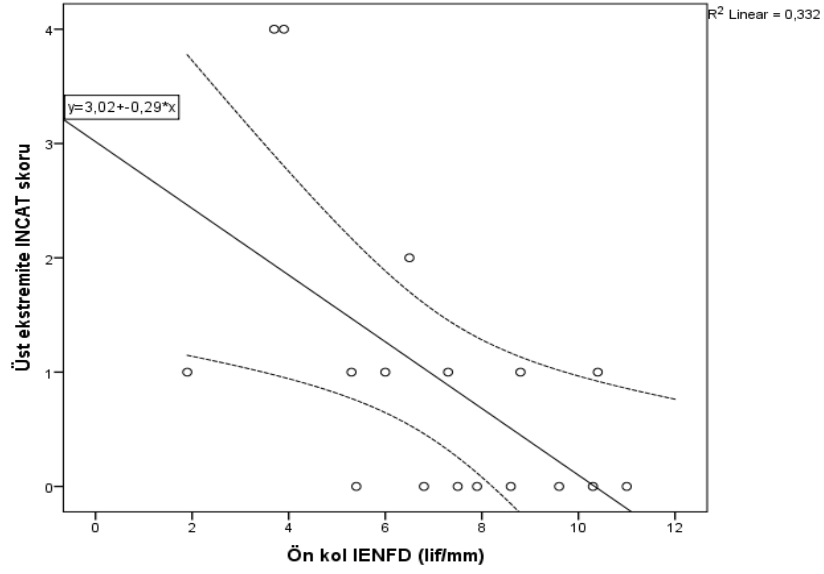
Tablo 4-6. Tipik ve atipik CIDP ile sağlıklı kontrol gruplarının demografik, klinik ve cilt biyopsi özellikleri

	Tipik CIDP (N=8)	Atipik CIDP (N=9)	Sağlıklı Kontrol (N=10)	P (I vs. II)	P (I vs. III)	P (II vs. III)
Cinsiyet (K/E)	2/4	4/7	3/7	*	*	*
Yaş; yıl	44,0±18,6	38,4±12,9	36,9±11,1	*	*	*
Son ataktan örnek alımına kadar geçen süre; ay	56,9±40,6	26,0±33,8				
Ortalama IENF yoğunluğu ± SD, ortanca (aralık); lif/mm						
Alt bacak	6,0±3,1 5,9 (2,2-10,8)	4,7±3,0 4,1 (1,2-10,1)	10,4±1,5 10,6 (7,9-13,0)	*	0,010	0,001
Kalça	9,1±2,7 9,0 (4,5-12,9)	8,4±4,8 7,6 (0,8-17,1)	12,7±1,7 12,7 (9,8-15,7)	*	0,008	0,018
Ön kol	7,7±1,8 7,7 (5,3-10,7)	6,6±3,1 6,8 (1,9-11,0)	11,1±2,4 10,2 (8,1-14,8)	*	0,008	0,008

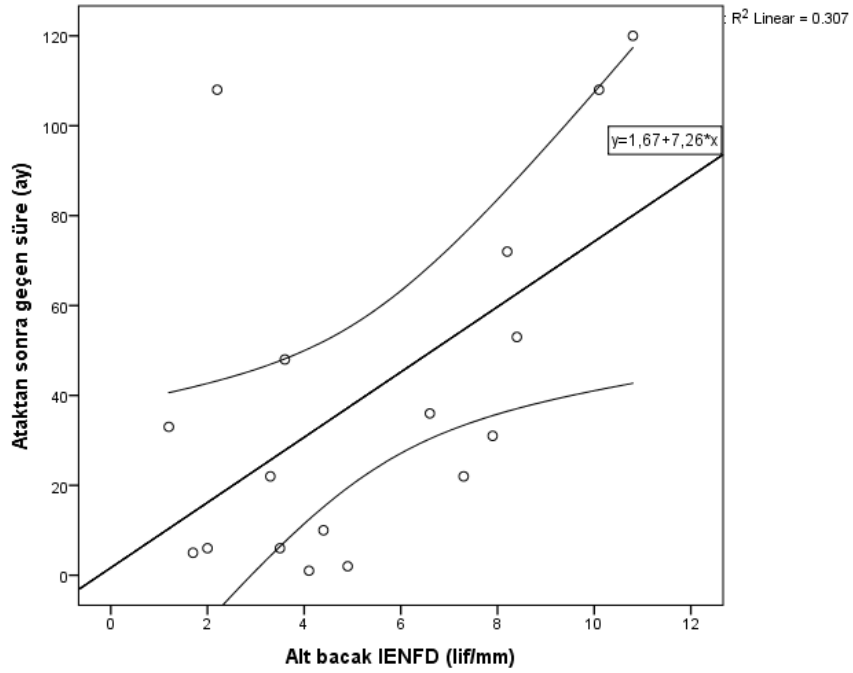
CIDP kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati, E erkek, IENF intraepidermal sinir lifi, K kadın, SD standart sapma

* p>0,05

CIDP hastalarının alt bacak, kalça ve ön kol IENF yoğunluğu değerleri ile üst ekstremitte, alt ekstremitte ve toplam INCAT skorları, MRC toplam skorları, son ataktan örnek alımına kadar geçen süre arasında korelasyon varlığı araştırıldı. Alt bacak, kalça ve ön kol epidermal sinir lifi değerlerinin birbiri ile pozitif yönde korelasyon gösterdiği saptandı (alt bacak ile kalça $cc=0,708$, $p=0,001$; alt bacak ile ön kol $cc=0,779$, $p<0,0001$; kalça ile ön kol $cc=0,951$, $p<0,0001$). Son ataktan örnek alımına kadar geçen süre ile alt bacak IENF yoğunluğu artışının birbiriyle ilişkili olduğu görüldü ($cc=0,494$, $p=0,044$) (Şekil 4.3.3-1). Ek olarak üst ekstremitte fonksiyonel özürlülük değerlerinin (INCAT üst ekstremitte skoru) ön kol ve alt bacak IENF yoğunluğu değerleri ile negatif yönde korelasyon gösterdiği saptandı (sırasıyla $cc=-0,563$, $p=0,019$ ve $cc=-0,553$, $p=0,021$) (Şekil 4.3.3-2). Diğer parametreler arasında ise korelasyon bulunmadı.



Şekil 4.3.3-1: Lineer regresyon analizleri 17 CIDP hastasının ön kol intraepidermal sinir lifi (IENF) yoğunluğu ile üst ekstremité INCAT skorları arasında negatif yönde korelasyon olduğunu göstermektedir. Kesintisiz çizgi lineer regresyon hattını, noktalı çizgiler %95 güven aralığını göstermektedir.



Şekil 4.3.3-2: Lineer regresyon analizleri 17 CIDP hastasının alt bacak intraepidermal sinir lifi yoğunluğu (IENFD) ile son ataktan örnek alınmasına kadar geçen süre arasında pozitif yönde korelasyon olduğunu göstermektedir. Kesintisiz çizgi lineer regresyon hattını, noktalı çizgiler %95 güven aralığını göstermektedir.

5. TARTIŞMA

5.1. CIDP Çalışma Grubunun Demografik Özellikleri

CIDP hasta popülasyonumuzun demografik özellikleri değerlendirildiğinde, literatürde bildirildiği şekilde erkek / kadın (29/21) cinsiyet oranı fazlaydı (17). Ortalama hastalık başlangıç yaşı literatürde bildirilenden yaklaşık 10 yaş daha düşüktü (271). Literatürde CIDP'nin nadiren çocukluk çağında başladığı bildirilse de (272) çalışmamızda erken başlangıçlı hasta sayısının (11/50; %22) fazla olduğu görüldü ve hastalık başlangıç yaşı ortalamasının buna bağlı olarak düşük olduğu düşünüldü. Hastalık seyrine bakıldığında çalışmamızda ilerleyici seyir gösteren hasta oranının literatürden düşük, ataklı seyir gösteren hasta oranının ise yüksek olduğu görüldü (186). Ayrıca CIDP hasta grubumuzun tedaviye yanıtı hasta oranı (%9) literatürde bildirilenden düşüktü (186, 273) Hastalığın yavaş ilerleyici seyrettiği ve tedaviye yanıtı hastaların daha az oranda poliklinik takiplerine devam edebileceği ve düşük oranda çalışmaya gönüllü olabileceği düşünülebilir. Literatürde de bildirildiği şekilde hastaların 1/3'ü hastalık süresince tek atak geçirmişti (96). CIDP hasta grubumuzun %50'si tipik CIDP idi ve literatürde de tüm CIDP hastalarının yarısının tipik CIDP olduğu bildirilmektedir (1). Atipik CIDP grubunun ise büyük ölçüde MADSAM hastalarından (18/25) oluştuğu görüldü. Literatürde sıklıkla duysal CIDP'nin (%4-35) en fazla görülen atipik CIDP varyantı olduğu bildirilse de (1) 2015'de Kuwabara ve arkadaşları da 100 CIDP hastasının demografik, klinik ve elektrofizyolojik özelliklerini inceledikleri çalışmalarında tipik CIDP'den sonra en sık görülen CIDP varyantının MADSAM (%34) olduğunu bildirmişlerdir (35). Tanı güçlüğü yaşanan ve klinik olarak vaskülit ile ayırıcı tanıya giren MADSAM hastalarının üçüncü basamak merkezlere görece daha sık yönlendirilebileceği, buna bağlı olarak ileri merkezlerde gerçekte olduğundan daha fazla oranda görülebilecekleri varsayılmaktadır. Lomber ponksiyon yapılan hastaların literatür ile benzer şekilde yaklaşık %80'inin BOS protein yüksekliği olduğu görüldü (186). CIDP hasta popülasyonumuzun hastalık aktivite durumunun ise 2010 yılında CDAS'ın ilk kez tanımlandığı, 100 CIDP hastasının bulunduğu çalışmadaki ile oldukça benzer dağılıma sahip olduğu izlendi (12).

5.2. CIDP'de Periferik Kanda Lenfosit ve B Hücre Alt Tipleri ile Sitokin Ekspresyon Düzeyleri

CIDP'de B hücre alt tiplerinin ve B hücre kökenli sitokin etkinliğinin belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmada, hastalık hereditör demiyelinizan bir nöropati olan CMT1A, sağlıklılar ile ve kendi alt gruplarında karşılaştırılmıştır. İmmünomodülatör tedavinin B hücre

alt tipleri ve sitokinlere etkisi değerlendirilerek farklılık gösteren özellikler belirlenmeye çalışılmıştır. CIDP hastalığında periferik B hücre homeostazının sağlıklı kontrol grubundan farklı olduğu, CMT1A ile benzerlik gösterebildiği belirlenmiştir.

Çalışmamızda CIDP'yi diğer gruplardan ayıran en belirgin bulgu CD19+ B, naif B ve plazma hücre yüzdelерinin düşük, dönüşmüş hafıza B hücre yüzdesinin ve PKMH *TNFA* gen ekspresyon düzeyinin yüksek oluşuydu.

Çalışmamızda CIDP grubunda CD19+ B lenfosit yüzdeleri sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin olarak düşüktü. Literatürde de daha önce CIDP hastalarının CD19+ B hücre popülasyonunun sağlıklı kontrollere göre belirgin düşük olduğunu (137) veya düşük olma eğiliminde olduğunu (131, 274) bildiren farklı çalışmalar yayınlanmıştır. Mata ve arkadaşlarının 2007'de yayınladığı çalışmada ise IVIg tedavisi almakta olan CIDP ve MMN hastaları sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış, immün nöropati grubunda CD19+ B hücre yüzdelерinin sağlıklı kontrol grubu ile benzer olduğu bildirilmiştir (275). Bu sonuç, çalışmaya az sayıda CIDP hastasının dahil edilmesi, hastaların IVIg tedavisi altında olması ve hasta grubunun sadece CIDP değil MMN hastalarını da içermesinden kaynaklanıyor olabilir.

Dönüşmüş hafıza B hücreleri ve plazma hücreleri, ikincil lenfoid organlarda antijen ile karşılaşmış ve yardımcı T hücrelerine antijen sunumu yapmış olan efektör B hücreleridir (276, 277). Daha önce Korporal-Kuhnke ve arkadaşlarının bildirdiğinin (137) aksine çalışmamızda plazma hücre oranları CIDP'de sağlıklı kontrol grubuna kıyasla belirgin olarak düşük saptandı. Korporal-Kuhnke ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, CD20 eksprese etmeyen plazma hücrelerinin seçildiği (137), buna karşılık çalışmamızda CD19+ hücre havuzundaki plazma hücreleri belirlendiği için böyle bir farklılık meydana gelmiş olabilir. Ayrıca Korporal-Kuhnke ve arkadaşlarının çalışmasında CIDP hasta sayısı 8 iken çalışmamızdaki CIDP hasta sayısının (50 hasta) yüksek olmasının istatistiksel sonuca daha sağlıklı etkisinin olabileceği düşünülebilir. Mata ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise IVIg tedavisi altında olan CIDP ve MMN hastalarından oluşan immün nöropati grubunun sağlıklı kontrol grubuna göre plazma hücre oranlarının anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir (275). Bu çalışmadaki hastaların hepsinin IVIg tedavisi altında olması, CIDP hasta sayısının az olması ve aynı grupta MMN hastalarının da gruba katılmış olması nedeniyle çalışmamızla karşılaştırılamayacağı düşünülmüştür.

FcγRIIB dolaşımdaki B hücrelerin yüzeyinde eksprese olan, düşük afiniteli ya da oto-reaktif reseptörlere sahip B hücrelerin germinal merkeze girerek IgG-pozitif plazma hücrelerine dönüşmesini önlediği düşünülen inhibitor bir reseptördür (278). FcγRIIB ekspresyonu olmayan farelerde spontan otoimmün hastalık geliştiği saptanmıştır (279). İlk kez 2009'da Tackenberg

ve arkadaşlarının 23 CIDP hastasını yaş ve cinsiyet uyumlu 26 sağlıklı birey ile karşılaştırdıkları çalışmada CIDP’de FcγRIIB düzeylerinin naif ve hafıza B hücrelerinde azalmış olduğu saptanmıştır (138). Sağlıklı kontrollerde naif B hücresinden hafıza B hücresine geçiş aşamasında FcγRIIB yüzey ekspresyonu artarken CIDP hastalarında bu artışın sağlanamadığı da gösterilmiştir (138). Ayrıca yine çeşitli otoimmün hayvan modellerinde (280-282) ve CIDP hastalarında (283) IVIg tedavisi ile makrofaj ya da FcγRIIB eksprese eden myeloid hücrelerde FcγRIIB yüzey ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Quast ve arkadaşlarının 2015’de yayınladığı başka bir çalışmada tekrar naif B ve hafıza B hücrelerinde FcγRIIB ekspresyonunun sağlıklı kontrol grubuna kıyasla belirgin olarak azaldığı saptanmıştır (283). Bu çalışmada hafıza B hücrelerinin FcγRIIB ekspresyonundaki azalma oranının naif B hücrelerine göre daha belirgin olduğu bildirilmiş, sonuç olarak FcγRIIB ekspresyonunu artıramayan B hücrelerinin normalden daha fazla oranda hafıza B hücresine dönüşüyor olabileceği öne sürülmüştür. CIDP’de naif ve hafıza B hücrelerinde FcγRIIB ekspresyonlarının araştırıldığı 2009 ve 2015’de yayınlanan her iki çalışmada da naif ve hafıza B hücre yüzdelerinin CIDP’de sağlıklı kontrol grubuyla benzer oranda bulunduğu bildirilmiştir (138, 283). Çalışmamızda ise FcγRIIB ekspresyon düzeylerinin azalması ile doğru orantılı olacak şekilde CIDP hastalarının sağlıklı kontrol grubuna göre naif B hücre oranı anlamlı olarak düşük, hafıza B hücre oranı ise anlamlı olarak yüksek bulundu.

CIDP’de B hücrelerinin miyelin antijenlerine fazla miktarda ve/veya uzun süreli olarak maruz kalmasının naif B hücrelerinin efektör B hücrelerine dönüşüme ve bunun da naif B hücre popülasyonu azalırken efektör B hücre yüzdesinde artışa yol açabileceği düşünülmektedir. Ayrıca daha önce de bahsedildiği gibi B hücre farklılaşmasının ileri evresinde kontrol noktası görevi gören FcγRIIB ekspresyonun CIDP’de bozulmuş olmasının da (138, 283) naif B hücrelerin daha hızlı bir şekilde hafıza B hücrelerine dönüşmesine neden olabileceği varsayılmaktadır.

Bugüne kadar yapılan sinir biyopsi incelemelerinde sinir dokusunda B hücreleri saptanmamıştır. Efektör B hücre alt gruplarından antikör salgılayan plazma B hücre yüzdelerinin CIDP’de periferik kanda düşük olmasının ve sinir dokusunda saptanmamasının nedeninin bu hücrelerin primer lenfoid organa yerleşerek burada işlev görmesinden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızın bulguları olan naif B hücrelerinin daha fazla oranda plazma ve dönüşmüş hafıza B hücresine farklılaşması ile naif B hücre varlığının azalabileceği, meydana gelen plazma hücrelerinin ise antikör salgılamak üzere primer lenfoid dokulara göç ederek periferik kandaki miktarlarının düşebileceği, sonuç olarak

da periferik kandaki CD19+ B hücre oranının azaldığı ve hafıza B hücre sıklığının görece olarak artabileceği varsayılabilir.

Dönüşmüş hafıza B hücrelerinin periferik kandaki artışı seyirci kalma etkisi (bystander effect) ile açıklanabileceği gibi hafıza B hücrelerinin hastalık patogenezinde aktif rol alabileceği de düşünülmektedir. GBS’de de periferik kanda hafıza B hücre yüzdesinin arttığı Wang ve arkadaşları tarafından 2017’de bildirilmiştir. Aynı çalışmada ayrıca GBS’de hastaların fonksiyonel özürllükleri ile (Hughes özürllük skalası ile bakılan) hafıza B hücre sayısının artışının korelasyon gösterdiği de saptanmıştır (284). Çalışmamızda CIDP’de hafıza B hücreleri ile fonksiyonel özürllük ya da hastalık aktivite durumu arasında ilişki saptanmadı. CIDP’nin klinik, patolojik ve elektrofizyolojik açıdan GBS ile bir takım ortak özelliklere sahip olduğu bilinmektedir. Hafıza B hücrelerinin iki hastalıkta da artmış bulunması bu hastalıkların patofizyolojisinde ortak mekanizmaların rol oynayabileceği fikrini kuvvetlendirmektedir. Bununla birlikte daha önce hafıza B hücrelerinin sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit (RA) gibi otoimmün hastalıklarda da önemli rol oynadığı (285, 286) bildirildiğinden bu hücrelerin birçok otoimmün hastalığın patofizyolojisinde etkin olabileceği ve güncel tedaviler geliştirilirken hedef alınabileceği düşünülmektedir.

Periferik kanda efektör B hücre popülasyonuna ait plazma hücrelerinin düşük, dönüşmüş hafıza B hücrelerinin ise yüksek oranda bulunması ve yapılan araştırmalarda hastaların ancak küçük bir kısmında hastalıktan sorumlu olabileceği düşünülen otoantikorların saptanması B hücrelerinin antikor üretimi dışındaki – sitokin ekspresyonu, T hücrelerine antijen sunumu ve yardımı gibi – fonksiyonları ile de CIDP patogenezinde rol oynuyor olabileceğini düşündürmektedir. Bu amaçla çalışmamızda alt bacak bölgesinden cilt Punch biyopsi alınan hasta alt grubunun cilt dokusu ve periferik kan mononükleer hücrelerinin *IL6*, *IL10* ve *TNFA* gen ekspresyon düzeyleri gerçek zamanlı PZR ile değerlendirildi. PKMH *TNFA* gen ekspresyon düzeylerinin CIDP’de sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek olduğu görülürken *IL6* ve *IL10* açısından anlamlı fark saptanmadı. Literatürde CIDP’de periferik kan mononükleer hücrelerinde *TNFA* gen ekspresyon düzeyinin araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır fakat CIDP hastalarının serum serbest TNF α düzeylerinin normalden yüksek saptandığını bildiren yayınlar bulunmaktadır (109, 287). Bununla birlikte serum TNF α düzeylerinin sağlıklı kontrol grubundan farklı olmadığını (288) ya da CIDP hastalarında BOS’da TNF α tespit edilemediğini (108, 289) bildiren yayınlar da bulunmaktadır. Bir yayında serum TNF α düzeylerinin çalışmalar arasında farklı çıkmasının CIDP’nin birçok klinik varyantı olan heterojen bir hastalık olmasından kaynaklanabileceği ve TNF α düzeylerinin sadece belli bir CIDP alt tipinde yüksek olabileceği varsayımında bulunulmuştur (109).

2014’de Beppu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tipik CIDP ve MADSAM olgularının serum TNF α düzeyleri arasında fark saptanmamış, iki gurubun da TNF α düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu bildirilmiştir (287). Çalışmamızda da hem PKMH hem cilt dokusunda TNFA gen ekspresyon düzeylerinin tipik ve atipik CIDP grupları arasında farklı olmadığı saptanmıştır. Ayrıca daha önce, CIDP’de serum TNF α düzeyleri takip edildiğinde plazmaferez ya da IVIg tedavilerinin 3-4. aylarında serum TNF α düzeylerinin azalarak normale döndüğü yayınlanmıştır (109). Ek olarak, artmış TNF α düzeylerinin hastalığın ağır seyretmesi ile ilişkili bulunduğu da bildirilmiştir (109).

Proinflamatuvar bir sitokin olan TNF α ’nın CIDP’de kronik enflamasyon ve doku hasarında rol oynayabileceği, vasküler permeabiliteyi (geçirgenliği) artırarak kan sinir bariyerinin geçirgenliğinde artışa yol açabileceği düşünülmektedir (3, 111). TNF α hastalığın patogenezinde doğrudan rol oynayabileceği gibi immün sistemin aktive olması sonucunda da artıyor olabileceği varsayılmaktadır. Deneysel otoimmün nöropati hayvan modelinde de TNF α düzeyleri yüksek bulunmuş, TNF α ’yı hedef alan antikorlar uygulandığında ise hastalığın alevlendiği görülmüştür (91). Bu bulguyu destekler şekilde literatürde RA gibi çeşitli otoimmün hastalıkların tedavisi için TNF α antagonisti uygulandıktan sonra CIDP geliştiği bildirilen vakalar bulunmaktadır (290). TNF α ’nın CIDP’de biyobelirteç olarak öneminin ve hastalığın tedavisindeki yerinin anlaşılabilmesi için daha fazla sayıda tedavisiz naif ve hastalığın aktif olduğu olgu sayısına sahip çok merkezli çalışmaların yapılması uygun olacaktır.

Literatürde daha önce yapılan çalışmalarda CIDP’de BOS (108) ve serum IL-6 düzeylerinin (291) sağlıklı bireylerden farklı olmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak hem PKMH hem cilt dokusunun IL6 gen ekspresyon düzeylerinin sağlıklı bireylerden farklı olmadığı bulunmuştur. Ayrıca CIDP’de PKMH IL10 gen ekspresyon düzeyi sağlıklı kontrol grubundan farklı değil iken, ciltte farklı primerlerle bakıldığı halde IL10 gen ekspresyonu saptanamamıştır. Literatürde anti-enflamatuvar özellikte bir sitokin olan IL-10’un CIDP’de PKMH ve cilt dokusunda araştırıldığı çalışma bulunmamaktadır. Farklı iki çalışmada ise CIDP hastalarının BOS’unda IL-10’un tespit edilmediği bildirilmiştir (108, 289).

CIDP’de doku düzeyinde enflamatuvar biyobelirteçlerin araştırıldığı az sayıda çalışma bulunmaktadır. 1999’da Mathey ve arkadaşları sural sinir biyopsisinde immün boyama ile endonöryumda yerleşen lenfosit ve makrofajlarda TNF α , IFN γ ve IL-2 mRNA ekspresyonlarının artmış olduğunu bildirmişlerdir (3). 2002’de Yamamoto ve arkadaşları CIDP hastalarının (22 hasta) sural sinir biyopsilerinde IL-6 mRNA düzeylerinin otopsi kontrol grubuna (7 birey) göre artmış olduğunu göstermişlerdir (292). 2003’de yayınlanan başka bir çalışmada ise immünhistokimyasal olarak CIDP’de IL-6 düzeyinin inflamatuvar olmayan

polinöropatlere göre artmış olduğu fakat vaskülitik nöropatiye kıyasla düzeylerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (4). Son dönemde CIDP hastalarının cilt dokusunda da enflamatuvar biyobelirteçlerin varlığı araştırılmaya başlanmıştır (6, 7). 2010 yılında Lee ve arkadaşları daha önce CIDP’de sural sinir biyopsilerinde artmış olduğu saptanan (5) enflamasyon ile ilişkili gen ekspresyonlarını cilt dokusunda da araştırmışlar, 3 genin sağlıklı bireylere ve CMT1 olgularına göre artmış olduğunu saptamışlardır (6). 2014 yılında Puttini ve arkadaşları da 20 CIDP hastasının cilt dokusunda gen ekspresyon değişikliklerini araştırmış, sağlıklı bireylere göre farklı saptanılan, CIDP patogeneğinde rol oynaması muhtemel immün, kemokin, büyüme ve iyileşme ile ilgili 48 geni ayrıca gerçek zamanlı PZR ile de çalışmışlardır (7). Toplam 26 genin CIDP patogeneğinde rol oynayabileceğinin varsayıldığı bu çalışmada olası genler içerisinde *IL6*, *IL10* ya da *TNFA* bulunmamaktadır (7). Çalışmamızda CIDP’de cilt dokusunda bakılan *IL6*, *IL10* ve *TNFA* gen ekspresyon düzeylerinin sağlıklı bireylere göre farklı olmadığı saptanmıştır. PKMH’de *TNFA* gen ekspresyon düzeyi artmış bulunduğu halde cilt dokusunda farklı bulunmamasının cilt dokusu analiz edilen sağlıklı birey sayısının az olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Her ne kadar CIDP’de sitokin düzeylerinin değerlendirildiği diğer çalışmalar kullanılan doku ve yöntemleri ile farklılık gösterse de sonuçlarımızın büyük oranda literatür ile benzer olduğu görülmektedir. Ayrıca CIDP’de enflamasyonun sadece periferik sinirlere sınırlı kalmadığı, cilt dokusundaki dermal ince miyelinli sinir liflerini de kapsayacak şekilde daha geniş bir alana yayılım gösterdiği varsayılmaktadır (293).

Düzenleyici B hücre düzeylerinin birçok otoimmün hastalıkta azaldığı ya da baskılandığı gösterilmiştir (294-296). CIDP hastalarında henüz gösterilmemiş olsa da 2016’da Quan ve arkadaşları tarafından spontan otoimmün polinöropati (SAP) hayvan modelinde düzenleyici B hücrelerin (CD19+CD1dhiCD5+) hem miktarının hem de sıklığının azalmış olduğu bildirilmiştir (139). Ayrıca bu çalışmada, süpresif özellikteki Breg hücrelerin SAP’nin erken evreleri ya da başlangıç fazının kontrolünde etkili olduğu, hastalık başladıktan sonra uygulandıklarında hastalığın baskılanmasında rol oynamadıkları saptanmıştır (139). CD19+CD24++CD38++ immatür B (Breg) hücrelerinin IL-10 üreterek düzenleyici ve anti-enflamatuvar özellikler gösterdiği bulunmuştur (297). Çalışmamızda CIDP hastalarının periferik kan immatür B hücre yüzdeleri sağlıklı kontrol grubu ile benzerdi. Düzenleyici B hücrelerin sayısında azalma olmaksızın hücre fonksiyonlarında bozulma olması da hastalık patogeneğinde rol oynayabileceğinden bu yönde yapılacak çalışmalar düzenleyici B hücrelerin hastalığın başlaması ya da ilerlemesindeki rolüne ışık tutacaktır.

Çalışmamızda daha önce bildirildiği şekilde (131, 298) tedavisiz CIDP grubunda CD3+ T hücre yüzdesinin diğer gruplardan farklı olmadığı saptandı. Ayrıca Klehmet ve arkadaşlarının da bildirdiği gibi tedavi ile CD3+ T hücre yüzdesinin anlamlı olarak azaldığı bulundu (274). Bu bulgu daha önce steroid tedavisinin CD4+ T hücrelerde apoptozisi tetiklediğini gösteren çalışmaların sonuçları ile de uyumluydu (299, 300).

Literatürde de daha önce bildirildiği (131) şekilde çalışmamızda tedavisiz CIDP hastalarında sağlıklı kontrollere göre NK hücre sıklığının azaldığı, NKT hücre yüzdesinin ise farklı olmadığı saptandı. NK hücrelerin -NKT hücrelerinden farklı olarak (301)- CIDP hastalarının periferik sinir lezyonlarını infiltre ettiği gösterilememiştir. Bu nedenle CIDP’de NK hücrelerinin azalması bu hücrelerin periferik sinir sistemine göç ederek miyelin hasarlanmasında efektör rol oynadığı izlenimini vermemektedir. NK hücrelerin özellikle organa özgü otoimmün hastalıklarda immün yanıtta düzenleyici rol üstlendiği düşünülmektedir (302) ve ayrıca multipl sklerozis hastalarında da periferik NK hücre sayılarının düştüğü ve/veya fonksiyonlarının bozulduğu bildirilmiştir (303). Literatürde steroid tedavisi altındaki CIDP hastalarında NK hücre oranlarının sağlıklı kontrol ve IVIg grubuna göre azaldığının bildirildiği çalışmadan (274, 304) farklı olarak çalışmamızda CIDP grubunda tedavi ile NK hücre oranlarının arttığı saptanmıştır. Ayrıca daha önce IVIg tedavisi ile NK hücre oranının azaldığı da bildirilmiştir (304, 305). Çalışmamızdaki tedavi grubunda steroid ve IVIg tedavisi altındaki hastalara ek olarak immünsupresif ajan almakta olan hastaların da olması, ayrıca hastaların ortalama tedavi sürelerinin homojen olmaması bu çalışmaların birbiri ile direkt kıyaslanamayacağını düşündürmektedir. Her ne kadar çalışmamızda NK hücrelerin düzenleyici fonksiyonu olduğu düşünülen CD56bright alt tipine bakılmamış olsa da NK hücre sıklığında düşmenin gösterilmesi de CIDP’de immün sistemi düzenleyici mekanizmalarda ve hücre gruplarında azalma ve/veya fonksiyonlarında bozulma olabileceği varsayımını desteklemektedir. Ayrıca 2015’de yayınlanan, Blum ve arkadaşları tarafından CIDP’de NK hücre fonksiyonları açısından kritik öneme sahip öldürücü immünglobulin-benzeri reseptörleri kodlayan genlerin ve bunların HLA ligandlarının (306) araştırıldığı bir çalışmada hastalarda HLA-B Bw4T ve Bw4I genlerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir (307). Bu bulgunun da CIDP patogenezinde NK fonksiyonlarının önemine işaret edebileceği düşünülmektedir.

İmmünomodülatör tedavilerin CIDP’de B hücre alt tiplerine etkisini değerlendirmek amacıyla tedavi almakta olan ve tedavisiz izlenmekte olan CIDP alt grupları karşılaştırıldığında tedavi ile plazma hücrelerinin anlamlı olarak azaldığı, hafıza B hücrelerinin ise arttığı saptandı. Korporal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CIDP’de IVIg ile plazma hücre yüzdesinin

belirgin olarak azaldığı CD19+ B hücre sıklığının ve diğer B hücre alt tiplerinin ise değişmediği bildirilmiştir (137). Bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda, hafıza B hücre oranlarının tedavi ile artmış olduğunun saptanmasında tedavi grubumuzun sadece IVIg değil steroid ve çeşitli immümsupresif ajan alan hastalardan da oluşmasının etkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca çalışmamıza dahil edilen CIDP hasta sayısı Korporel ve arkadaşlarının çalışmasına kıyasla belirgin yüksekti (50'ye karşı 8) ve bunun da istatistiksel anlamlı farklılığın gösterilebilmesinde etkisinin olabileceği düşünüldü. CIDP'de steroid tedavisi ile periferik kan CD19+ B hücre oranının azaldığı da bildirilmiştir fakat bu çalışmada B hücre alt tipleri ayrı olarak incelenmemiştir (274).

CIDP varyantlarının birbirinden sadece klinik özellikleri ile değil tedavi yanıtları ve prognozları ile de farklılık gösterdiğini bildiren yayınların sayısı gün geçtikçe artmaktadır (35, 36). Dolayısıyla atipik CIDP varyantlarının tipik CIDP'den farklı hastalıklar olabileceği ve hastalık etyopatogenezinde farklı mekanizmaların rol alabileceği düşünülmektedir. Elektrofizyolojik olarak tipik CIDP'de ön planda sinirin proksimal ve distal segmentlerinin etkilendiği düşünülmektedir (35, 308). Bu bölgeler kan-sinir bariyerinin olmadığı (örneğin sinir kökleri ve nöromüsküler kavşak) bölgeler olduğundan tipik CIDP'de primer olarak humoral immünitinin - miyelin bileşenlerine karşı otoantikörler gibi- rol oynayabileceği varsayılmaktadır. MADSAM'da ise elektrofizyolojik olarak ileti bloklarının sinir gövdesinde birçok farklı bölgede bulunduğu gösterilmesi (35, 308), ultrasonografi ve MR ile MADSAM hastalarının sinir gövdelerinde yamalı bir şekilde genişlemiş (swelling) bölgelerin saptanması (309, 310) MADSAM'da kan-sinir bariyerinin bozulmasına neden olan bir mekanizmanın -hücrel immünitinin- rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde tipik ve atipik CIDP alt tiplerinin periferik kan hücre alt tipleri açısından birbiri ile karşılaştırıldığı fazla sayıda çalışma bulunmamaktadır. 2009'da Sanvito ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tipik CIDP (11 hasta) ile atipik CIDP (11 hasta) gruplarında monosit, B hücreleri, NK ve NKT hücreleri, toplam ve aktive olmuş CD4+ ve CD8+ T hücre yüzdelerinin birbirinden farklı olmadığı bildirilmiştir (131). Son yıllarda ise toplam ve hafıza T hücre yüzdeleri ile miyelin ve nodal proteinlere özgü T hücre yanıtlarının / T hücre popülasyonu ve fonksiyonlarının atipik CIDP'de tipik CIDP'den farklı olduğunu bildiren çalışmalar yayınlanmıştır (311, 312). Çalışmamızda tedavi almakta olan hastaların da dahil olduğu tipik CIDP (25 hasta), MADSAM (18 hasta) ve DADS (7 hasta) grupları birbiri ile karşılaştırıldığında B hücre alt tiplerinin birbirinden farklı olmadığı görüldü. Her iki grupta da tedavi altında olan hasta sayısı yüksek olduğundan tedavinin etkisiyle fark saptanmayabileceği düşünülerek yalnızca tedavisiz olgular (10 tipik CIDP'ye karşı 10 atipik CIDP; 7 MADSAM

ile 3 DADS) değerlendirildiğinde, tipik CIDP grubunda plazma hücre yüzdelerinin atipik CIDP grubuna göre daha düşük olduğu saptandı. Fakat her iki grupta da plazma hücre oranı sağlıklı kontrol grubuna göre düşüktü ve CIDP alt gruplarının diğer B hücre alt tipleri birbirinden farklı değildi. Sanvito ve arkadaşlarının aksine 2017’de Staudt ve arkadaşları atipik CIDP (9 hasta)’de tipik CIDP (17 hasta) grubuna göre T hücre sıklığının belirgin arttığını bildirmiştir (311). Çalışmamızda atipik CIDP grubunun CD3+ T hücre yüzdesi tipik CIDP grubuna göre hafifçe daha yüksek olsa da aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Staudt’un çalışmasında hasta grubu yalnızca hastalığın aktif olduğu olgulardan oluşurken çalışmamızda tedavisiz izlenen hastaların yalnızca %28’i aktif hastalık döneminde idi. Her ne kadar çalışmamızda hastalığın aktif ve stabil olduğu gruplarda T hücre yüzdeleri birbirinden farklı bulunmasa da CIDP hasta popülasyonlarının hastalık aktivite durumu açısından farklılık göstermesinin sonuçları etkileyebileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda tipik ve atipik CIDP gruplarının plazma hücre yüzdeleri birbirinden farklı bulunsa da her iki grubun da plazma hücre oranları sağlıklı kontrol grubuna kıyasla düşüktü, ayrıca diğer B hücre alt tipleri ile T hücre, NK ve NKT hücre yüzdeleri birbirinden farklı değildi. Her ne kadar çalışmamızın sonucu CIDP varyantlarında ortak patofizyolojik mekanizmaların rol oynadığına işaret ediyor gözükse de çalışmamızda aktif hasta sayısının düşük, hastalığın kontrol altında olduğu olgu sayısının fazla olmasının iki grup arasında anlamlı fark çıkmamasına yol açabileceği düşünülmüştür.

5.3. CIDP’de Deri İnnervasyonu

CIDP’de hastalık aktivitesinin takibinde ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde bir biyobelirteç olarak cilt biyopsisinin değeri araştırılmıştır. Özellikle hastalığın aktif olduğu bireylerde daha ağır düzeyde olmak üzere epidermal sinir liflerinin belirgin derecede azaldığı, epidermal sinir lifi sayısının son ataktan örnek alınımına kadar geçen süre ile pozitif yönde, üst ekstremitelerde fonksiyonel özrürlülük ile negatif yönde ilişkili olduğu saptanmıştır. CIDP hastalarının -özellikle de hastalığın aktif olduğu olguların- cilt biyopsi kesitleri morfolojik olarak incelendiğinde literatürde daha önce bildirilmiş olan CIDP ve GBS olgularının cilt biyopsi özellikleri ile benzer patolojik bulguların olduğu görüldü (8, 9, 265). GBS hastalarının cilt biyopsi bulgularının prospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada miyelin kılıflarında dejenerasyon olan dermal sinir demetlerinin aktive olmuş T lenfosit ve makrofajlar tarafından çevrelendiği, bazı hücrelerin sinir lifleri ile yakın temasta olduğu bildirilmiştir (265). Her ne kadar çalışmamızda çift ya da üçlü immün boyama yapılarak CIDP’de aksonal dejenerasyon bulgularının görüldüğü bölgelerde myeloid hücrelerin varlığı gösterilememiş olsa da CIDP’de

dermal miyelinli liflerin GBS ile benzer şekilde enflamatuvar hücreler aracılığı ile dejenere olabileceği varsayılabilir.

Epidermal sinir lifleri sayılarak değerlendirildiğinde ise cilt biyopsisi alınan her üç bölgenin de IENF yoğunluğu değerlerinin sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin olarak azalmış olduğu görüldü. Literatürde CIDP’de IENF yoğunluğunun araştırıldığı bugüne kadar bildirilmiş yalnızca iki yayın bulunmaktadır. 2002’de Chiang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada American Academy of Neurology (AAN) CIDP tanı kriterlerini karşılayan 18 CIDP hastası ile yaş ve cinsiyet uyumlu 18 sağlıklı kontrolün alt bacak epidermal sinir lifi yoğunluğu ve termal eşik değerleri karşılaştırılmıştır. CIDP hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla epidermal sinir lifi yoğunluğu belirgin olarak düşük ($4,5 \pm 2,9$ vs $10,5 \pm 3,9$ lif/mm, $p < 0,001$) saptanmıştır (8). Pitarokoili ve arkadaşlarının 2019’da yaptığı çalışmada ise 13 CIDP hastasının alt bacak ve kalça bölgelerine ait epidermal sinir lifi değerlerinin hastaların kornea sinir lifi yoğunluğu ile arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmadaki tüm CIDP hastalarının alt bacak ve kalça bölgesi epidermal sinir lifi yoğunluklarının normalden düşük saptandığı (alt bacakta $2,5 \pm 3$ lif/mm, kalça bölgesinde $4,7 \pm 4,8$ lif/mm) ve bu değerlerin kornea sinir lifi yoğunluğu ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (266). Çalışmamızda da benzer şekilde CIDP’de kalça ve alt bacak IENF yoğunluğu değerlerinin sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin derecede düşük olduğu görüldü. Hastaların ön kol IENF yoğunlukları da sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin derecede düşüktü ve ayrıca her üç bölgedeki azalma birbiri ile korelasyon gösteriyordu. Literatürde daha önce CIDP’de ön kol epidermal sinir liflerinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Chiang ve arkadaşları ayrıca otonom yakınması olan CIDP hastalarında (4/18) ortalama IENF sayısının diğer hastalara göre belirgin daha az olduğunu, el ve ayaklarında yanma şeklinde ağrı veya allodini tarif eden CIDP hastalarının ortalama IENF sayısının ise daha az olma eğiliminde olduğunu bildirmişlerdir (8). Bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızdaki hastaların hiçbirinin otonom semptomu yoktu fakat bir önceki çalışma (Chiang 2002) ile benzer şekilde el ve ayakta nöropatik ağrı yakınması olan 2 hastanın (9 ve 14 numaralı hastalar) IENF değerlerinin çok düşük olduğu dikkati çekmiştir.

Hastalığın kontrol altında olduğu CIDP olgularının dermal ince miyelinli lifleri ve epidermal sinir lifleri rejenerasyon bulgularının varlığı açısından da değerlendirildi. Hastalığın kontrol altında olduğu bazı CIDP hastalarının subepidermal pleksus, dermal sinir demetleri ve ter bezi innervasyonunun sağlıklı bireylerde görülenler ile benzer şekilde yoğun ve kesintisiz olarak PGP 9.5 immün reaktivitesi gösterdiği izlendi. Ayrıca bu grubun IENF değerlerinin hastalığın aktif olduğu gruba göre her üç cilt biyopsi bölgesinde de daha yüksek olma eğiliminde olduğu görüldü. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamasında

gruplardaki hasta sayılarının az olmasının etkisinin olabileceği düşünüldü. Ek olarak hastalığın kontrol altında olduğu grubun IENF değerleri de sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşüktü. Bu bulgular ile hastaların klinik bulgularında iyileşme ile birlikte epidermal sinir liflerinin rejenerasyon gösterebileceği fakat bunun ancak kısmi bir rejenerasyon olabileceği düşünülmüştür. 2016'da Joshi ve arkadaşları insan ve kemirgenlerden elde ettikleri Schwann hücrelerini CIDP ve kontrol bireylerin serumları ile karşılaştırmışlardır. CIDP serumu ile karşılaşan Schwann hücrelerinin kontrol serumuyla karşılaşan hücrelere göre akson rejenerasyonunu destekleyen faaliyetlerinin azaldığını bildirmişler, bu bulgularının CIDP hastalarının birçoğunda etkili immünsupresif tedaviye rağmen yetersiz iyileşme görüldüğüne dair klinik gözlemin altında yatan olası patofizyolojiyi açıklayabileceğini öne sürmüşlerdir (313). İlginç olarak çalışmamızda hastalığın kontrol altında olduğu bir hastada alt bacak IENF yoğunluğunun yaş ve cinsiyete göre daha önce bildirilen (261) normal sınırlar içerisinde olduğu görülmüştür. Ek olarak Chiang ve arkadaşlarının çalışmasında da bazı CIDP hastalarının (2/18) IENF değerlerinin normal sınırlar içerisinde olduğu dikkati çekmiştir, fakat bu çalışmada CIDP hastalarının hastalık aktivite durumları hakkında bilgi verilmemiştir. Her ne kadar CIDP'de hastalık en azından 1 yıldır kontrol altında olduğu ve rejenerasyon için yeterli süre geçtiği halde IENF değerlerinin hala sağlıklı kontrol grubuna göre düşük olduğu bulunsa da sekonder aksonal hasar gelişmeksizin erken dönemde etkili tedavi alan olgularda IENF rejenerasyonunun tam olabileceği varsayılabilir. Literatürde daha önce hastalığın kontrol altında olduğu CIDP olgularının cilt biyopsi bulgularının tanımlandığı ve rejenerasyon varlığı açısından araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Hastaların cilt biyopsisi ile eş zamanlı elektrofizyolojik incelemelerinin yapıldığı, sadece klinik olarak değil elektrofizyolojik olarak da hastalık aktivite durumlarının ve aksonal hasar varlığının araştırıldığı, daha fazla hasta sayısına sahip, çok merkezli, ilk tedavi öncesi ve 6 ay – 1 yıl sonrası cilt biyopsi takiplerinin yapıldığı prospektif bir çalışmanın bu konuda daha fazla bilgi sahibi olunmasına katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda Chiang ve arkadaşlarının da bildirdiği (8) şekilde hastalığın aktif olduğu bireylerin ter bezinde PGP 9.5 immün reaktivitesinin sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin azaldığı hatta neredeyse kaybolduğu görüldü. Hastalığın kontrol altında olduğu grupta ise epidermal sinir lifi değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin düşük olduğu halde, ter bezlerinin PGP 9.5 immün reaktivitesi normale oldukça yakındı. Literatürde CIDP'de otonom semptomların nadiren görüldüğü bilinmektedir. Ter bezlerinin epidermal sinir liflerine nazaran daha ileri dönemde ve daha az sıklıkta etkilenebileceği gibi ter bezindeki sinir liflerinin epidermal sinir liflerine nazaran daha hızlı ve daha fazla oranda rejenerasyon gösteriyor

olabileceği de varsayılabılır. CIDP’de ter bezi innervasyonunun semikantitatif olarak analiz edilebildiği prospektif çalışmalar bulgularımızın istatistiksel olarak da değerlendirilebilmesine ışık tutacaktır.

Cilt biyopsisinin GBS, diyabetik polinöropati ve ailevi amiloid polinöropati (FAP) gibi hastalıkların takibinde ve tedavi etkinliklerinin değerlendirilmesinde elverişli bir biyobelirteç olabileceğini bildiren yayınların sayısı her geçen gün artmaktadır (9, 265, 314, 315). Çalışmamızda CIDP’de ön kol ve alt bacak epidermal sinir lifi değerlerinin üst ekstremitede INCAT ile değerlendirilen fonksiyonel özürülük skorları ile ters yönde korelasyon gösterdiği, özürülük skorları arttıkça sinir lifi sayısının azaldığı saptanmıştır. Hem ön kol hem alt bacak IENF değerlerinin üst ekstremitde INCAT değerleri ile korelasyon gösterdiği halde alt ekstremitde INCAT ya da MRC toplam skorları ile korelasyon göstermemesinin INCAT özürülük skalasının (tablo 3-1) üst ekstremitde parametrelerinin özellikle distal kasların fonksiyonelliğini - ince motor hareketlerin becerisini ölçmekte daha hassas bir değerlendirmeye sahip olması ile açıklanabileceği düşünülmektedir. Literatürde daha önce CIDP’de IENF yoğunluğunun CIDP hastalık aktivite durumu ve fonksiyonel özürülük ile korelasyonunun değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte edinsel immün aracılı fakat akut demiyelinizan bir nöropati olan GBS’de de IENF yoğunluğunun fonksiyonel özürülük (Hughes skalası) ile korelasyon gösterdiği Pan ve arkadaşları tarafından 2003’de bildirilmiştir (9).

Literatürde sağlıklı bireylerden alınan cilt biyopsi incelemelerinde normalde epidermal sinir lifi yoğunluğunun proksimalden distale doğru azalan bir gradiyent gösterdiği, hatta kalça proksimalinin bacak distaline kıyasla yaklaşık %60’a kadar daha fazla sinir lifi yoğunluğuna sahip olabileceği bildirilmiştir (251, 257, 258). Çalışmamızda da hem sağlıklı kontrol grubunda hem de CIDP olgularında kalça bölgesinin IENF değerlerinin ekstremitedeki değerlere göre daha yüksek olduğu görüldü. Tipik CIDP’nin klinik tanı kriterlerinde uzunluğa bağlı polinöropatiden farklı olacak şekilde en az bir ekstremitde proksimalinin etkilenmiş olması şartı aranmaktadır. Her ne kadar hastaların üç bölgede de epidermal sinir lifi değerleri birbiri ile korelasyon gösterse de ekstremitde distallerinde özellikle de alt bacakta IENF değerlerinin kalça bölgesine göre (özellikle de hastalığın aktif olduğu olgularda) daha belirgin azalmış olduğu dikkati çekti. Hastalığın aktif olduğu grupta daha belirgin olmak üzere CIDP’de kalça / alt bacak oranının arttığı fakat sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı fark olmadığı saptandı. CIDP’de ekstremitde proksimal ve distalinde epidermal sinir lifi azalma profilinin uzunluğa bağlı bir polinöropatiye benzemediği görüldü. Çalışmamızda ayrıca tipik ve atipik CIDP’de epidermal sinir lifi etkileniminin benzer olduğu bulundu.

Özetle; ilk zamanlarda CIDP’de yalnızca kalın miyelinli liflerin hedef alındığı

düşünülse de CIDP’de epidermal sinir liflerinin azaldığının gösterilmesine ek olarak çeşitli enflamatuvar mediatörlerin hastaların sadece sural sinirinde değil ciltteki ince sinir liflerinde de artmış olduğunun saptanması (5), immün nöropati hastalarının cilt biyopsisinde ince miyelinli sinir liflerinde Ranvier nodlarında genişleme gözlenmesi (162) ve yine bir çalışmada cilt biyopsisi ile anti-CNTN1 antikor varlığının hastaların dermal miyelinli sinir liflerinde immünfloresan yöntemiyle saptanmış olması (182), hastalığın patogenezinde sistemik bir enflamasyonun rol oynadığını ve hastalıkta sadece kalın miyelinli lifler değil derideki ince miyelinli liflerin de tutulduğunu göstermektedir. Literatürde daha önce CIDP’de epidermal sinir liflerinin azaldığı, bu bulgunun da otonom yakınma varlığı, el - ayaklarda yanma şeklinde ağrı ve allodini ile korelasyon gösterebileceği (8) bildirilmiş olsa da çalışmamızda hastalık aktivite durumu, fonksiyonel özürlülük ve atak sonrası geçen süre ile korelasyonu ilk kez araştırılmıştır. Ayrıca çalışmamızda CIDP’de sinir rejenerasyonuna işaret edebilecek şekilde epidermal sinir lifi sayılarının hastalığın kontrol altında olduğu bireylerde artma eğiliminde olduğu, bu olgularda dermal miyelinli aksonların ve ter bezi innervasyonlarının sağlıklı kontrol grubuyla benzer morfolojiye sahip olduğu da görülmüştür.

Özellikle, başlıca atipik varyantlarda olmak üzere CIDP’nin erken tanı ve tedavisi geri dönüşümsüz akson hasarının önlenmesi ve kalıcı özürlülük gelişmemesi açısından önem taşımaktadır. Dahası hastaların azımsanamayacak derecede yanlış CIDP tanısı aldığı da bilinmektedir. Retrospektif bir çalışmada 58 hastanın % 47’sinin yanlış tanı alarak yeterli düzeyde yanıt görülmediği halde uzun süre boyunca CIDP tanısıyla tedavi edildikleri bildirilmiştir (88). Hem tanı ve hem de tedavi takibi için objektif bir belirteç olması yanlış tanı olasılığını azaltmaya ve gereksiz yere uygulanacak olan tedavinin yan etki ve maliyetinden korunmaya yardımcı olacaktır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamız toplam 50 CIDP hastasını kapsayan görece büyük bir çalışma olsa da bulgularımızın klinik özelliklerle ya da spesifik bir CIDP alt tipi ile korelasyonunun sağlıklı bir şekilde değerlendirilebilmesi için az sayıda olguya sahipti. Bu nedenle bu verilerin hastalığın farklı alt tiplerini içeren, daha çok sayıda CIDP hastasının dahil edilebileceği şekilde çok merkezli bir çalışma haline getirilmesi yerinde olacaktır.

Çalışmamızı sınırlayan faktörlerden biri tedavisiz CIDP alt tiplerinin az sayıda olmasıydı. İkincisi hastalık alt grupları arası tedavi ve hastalık aktivite durumlarındaki farklılıkların immünolojik bulgularımızı etkilemiş olabileceği düşünülmektedir. Üçüncü olarak çalışmaya başlarken ön planda tedavi almamış ve hastalığın kontrol altında olmadığı aktif hastalığa sahip hastaların alınması hedeflenmişti. Çalışmaya dahil edilebilen hastaların ortalama hastalık süresi uzundu ve hastaların ancak %28'i kontrol altında olmayan aktif hastalığa sahip idi. Ayrıca daha önce tedavi almış, fakat kontrol altında tedavisiz izlenmekte olan hastalarda da daha önce almış oldukları immünsupresif ya da immünomodülatör tedaviler immünolojik bulguları etkilemiş olabilir.

Sonuç olarak CIDP'de tedaviden bağımsız olarak periferik kanda naif B lenfositlerinin ve plazma hücre oranının azaldığı, dönüşmüş hafıza B hücre yüzdesinin arttığı görülmektedir. B hücre homeostazisindeki hastalığa özgü bu değişikliğin özellikle ayırıcı tanıda güçlük yaşanan atipik CIDP olgularının tanısında biyobelirteç olarak kullanılabileceği ve bu hastaların tedavi kararına yön verebileceği düşünülmektedir. Efektör B hücre formasyonunun CIDP'de belirgin olarak değişmiş olduğu ve hastalık patogenezinde önemli bir rol oynadığı gözlenmektedir. Bu nedenle CIDP'de B hücre popülasyonundaki değişikliklerin altında yatan mekanizmaların araştırılması, özellikle süreç içerisinde yer alan spesifik periferik sinir sistemi antijenlerinin de aydınlatılması ile yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine rehberlik edecektir.

CIDP'de epidermal sinir lifi sayısının fonksiyonel özüllülük ile korelasyon göstermesi ve cilt dokusunun nispeten kolay elde edilebilmesi motor bulguların az olduğu -duysal CIDP ve DADS gibi- CIDP olgularında daha öncelikli olmak üzere tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde ve takibinde cilt biyopsisinin bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Mathey EK, Park SB, Hughes RA, Pollard JD, Armati PJ, Barnett MH, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Sep;86(9):973-85. PubMed PMID: 25677463. Pubmed Central PMCID: PMC4552934. Epub 2015/02/14.
2. Schmidt B, Toyka KV, Kiefer R, Full J, Hartung HP, Pollard J. Inflammatory infiltrates in sural nerve biopsies in Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating neuropathy. *Muscle Nerve*. 1996 Apr;19(4):474-87. PubMed PMID: 8622727. Epub 1996/04/01.
3. Mathey EK, Pollard JD, Armati PJ. TNF alpha, IFN gamma and IL-2 mRNA expression in CIDP sural nerve biopsies. *J Neurol Sci*. 1999 Feb 1;163(1):47-52. PubMed PMID: 10223410. Epub 1999/05/01.
4. Lindenlaub T, Sommer C. Cytokines in sural nerve biopsies from inflammatory and non-inflammatory neuropathies. *Acta Neuropathol*. 2003 Jun;105(6):593-602. PubMed PMID: 12734666. Epub 2003/05/08.
5. Renaud S, Hays AP, Brannagan TH, 3rd, Sander HW, Edgar M, Weimer LH, et al. Gene expression profiling in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neuroimmunol*. 2005 Feb;159(1-2):203-14. PubMed PMID: 15652421. Epub 2005/01/18.
6. Lee G, Xiang Z, Brannagan TH, 3rd, Chin RL, Latov N. Differential gene expression in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) skin biopsies. *J Neurol Sci*. 2010 Mar 15;290(1-2):115-22. PubMed PMID: 19922956. Epub 2009/11/20.
7. Puttini S, Panaite PA, Mermoud N, Renaud S, Steck AJ, Kuntzer T. Gene expression changes in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy skin biopsies. *J Neuroimmunol*. 2014 May 15;270(1-2):61-6. PubMed PMID: 24657030. Epub 2014/03/25.
8. Chiang MC, Lin YH, Pan CL, Tseng TJ, Lin WM, Hsieh ST. Cutaneous innervation in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 2002 Oct 8;59(7):1094-8. PubMed PMID: 12370473. Epub 2002/10/09.
9. Pan CL, Tseng TJ, Lin YH, Chiang MC, Lin WM, Hsieh ST. Cutaneous innervation in Guillain-Barre syndrome: pathology and clinical correlations. *Brain*. 2003 Feb;126(Pt 2):386-97. PubMed PMID: 12538405. Epub 2003/01/23.
10. Yan WX, Taylor J, Andrias-Kauba S, Pollard JD. Passive transfer of demyelination by serum or IgG from chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy patients. *Annals of Neurology*. 2000;47(6):765-75.
11. Vural A, Doppler K, Meinl E. Autoantibodies Against the Node of Ranvier in Seropositive Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: Diagnostic, Pathogenic, and Therapeutic Relevance. *Front Immunol*. 2018;9:1029. PubMed PMID: 29867996. Pubmed Central PMCID: PMC5960694. Epub 2018/06/06.
12. Gorson KC, van Schaik IN, Merkies IS, Lewis RA, Barohn RJ, Koski CL, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy disease activity status: recommendations for clinical research standards and use in clinical practice. *J Peripher Nerv Syst*. 2010 Dec;15(4):326-33. PubMed PMID: 21199104. Epub 2011/01/05.
13. Van den Bergh PY, Rajabally YA. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Presse Med*. 2013 Jun;42(6 Pt 2):e203-15. PubMed PMID: 23623582. Epub 2013/04/30.
14. Austin JH. Recurrent polyneuropathies and their corticosteroid treatment; with five-year observations of a placebo-controlled case treated with corticotrophin, cortisone, and prednisone. *Brain*. 1958 Jun;81(2):157-92. PubMed PMID: 13572689. Epub 1958/06/01.

15. Dyck PJ, Lais AC, Ohta M, Bastron JA, Okazaki H, Groover RV. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin Proc.* 1975 Nov;50(11):621-37. PubMed PMID: 1186294. Epub 1975/11/01.
16. Dyck PJ, O'Brien PC, Oviatt KF, Dinapoli RP, Daube JR, Bartleson JD, et al. Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. *Ann Neurol.* 1982 Feb;11(2):136-41. PubMed PMID: 7041788. Epub 1982/02/01.
17. McCombe PA, Pollard JD, McLeod JG. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. A clinical and electrophysiological study of 92 cases. *Brain.* 1987 Dec;110 (Pt 6):1617-30. PubMed PMID: 3427403. Epub 1987/12/01.
18. Dalakas MC, Medscape. Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of CIDP. *Nat Rev Neurol.* 2011 Aug 16;7(9):507-17. PubMed PMID: 21844897. Epub 2011/08/17.
19. Vallat JM, Sommer C, Magy L. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: diagnostic and therapeutic challenges for a treatable condition. *Lancet Neurol.* 2010 Apr;9(4):402-12. PubMed PMID: 20298964. Epub 2010/03/20.
20. Said G. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neuromuscul Disord.* 2006 May;16(5):293-303. PubMed PMID: 16631367. Epub 2006/04/25.
21. Henderson RD, Sandroni P, Wijdicks EF. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and respiratory failure. *J Neurol.* 2005 Oct;252(10):1235-7. PubMed PMID: 15940387. Epub 2005/06/09.
22. Stojkovic T, De Seze J, Hurtevent JF, Fourrier F, Vermersch P. Phrenic nerve palsy as a feature of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve.* 2003 Apr;27(4):497-9. PubMed PMID: 12661053. Epub 2003/03/28.
23. Sakakibara R, Hattori T, Kuwabara S, Yamanishi T, Yasuda K. Micturitional disturbance in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology.* 1998 Apr;50(4):1179-82. PubMed PMID: 9566423. Epub 1998/05/05.
24. Yamamoto K, Watarai M, Hashimoto T, Ikeda S. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with autonomic involvement. *Muscle Nerve.* 2005 Jan;31(1):108-12. PubMed PMID: 15389651. Epub 2004/09/25.
25. Boukhris S, Magy L, Li Y, Debras C, Vallat JM. [Autonomic nervous system involvement in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy]. *Rev Neurol (Paris).* 2005 Dec;161(12 Pt 1):1228-31. PubMed PMID: 16340920. Epub 2005/12/13. Polyradiculonevrite inflammatoire demyelinisante chronique et atteinte du systeme nerveux autonome.
26. Stamboulis E, Katsaros N, Koutsis G, Iakovidou H, Giannakopoulou A, Simintzi I. Clinical and subclinical autonomic dysfunction in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve.* 2006 Jan;33(1):78-84. PubMed PMID: 16184605. Epub 2005/09/27.
27. Burakgazi AZ, Alsowaity B, Burakgazi ZA, Unal D, Kelly JJ. Bladder dysfunction in peripheral neuropathies. *Muscle Nerve.* 2012 Jan;45(1):2-8. PubMed PMID: 22190298. Epub 2011/12/23.
28. Nevo Y, Pestronk A, Kornberg AJ, Connolly AM, Yee WC, Iqbal I, et al. Childhood chronic inflammatory demyelinating neuropathies: clinical course and long-term follow-up. *Neurology.* 1996 Jul;47(1):98-102. PubMed PMID: 8710133. Epub 1996/07/01.
29. Ruts L, van Koningsveld R, van Doorn PA. Distinguishing acute-onset CIDP from Guillain-Barre syndrome with treatment related fluctuations. *Neurology.* 2005 Jul 12;65(1):138-40. PubMed PMID: 16009902. Epub 2005/07/13.
30. Dionne A, Nicolle MW, Hahn AF. Clinical and electrophysiological parameters distinguishing acute-onset chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy from acute

inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2010 Feb;41(2):202-7. PubMed PMID: 19882646. Epub 2009/11/03.

31. Joint Task Force of the E, the PNS. 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. *J Peripher Nerv Syst*. 2005 Sep;10(3):220-8. PubMed PMID: 16221283. Epub 2005/10/14.

32. Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, et al. 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. *Eur J Neurol*. 2010 Mar;17(3):356-63. PubMed PMID: 20456730. Epub 2010/05/12.

33. Dyck PJ, Dyck PJ. Atypical varieties of chronic inflammatory demyelinating neuropathies. *Lancet*. 2000 Apr 15;355(9212):1293-4. PubMed PMID: 10776740. Epub 2000/04/25.

34. Misra UK, Kalita J, Yadav RK. A comparison of clinically atypical with typical chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur Neurol*. 2007;58(2):100-5. PubMed PMID: 17565223. Epub 2007/06/15.

35. Kuwabara S, Iose S, Mori M, Mitsuma S, Sawai S, Beppu M, et al. Different electrophysiological profiles and treatment response in 'typical' and 'atypical' chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Oct;86(10):1054-9. PubMed PMID: 25424435. Epub 2014/11/27.

36. Doneddu PE, Cocito D, Manganeli F, Fazio R, Briani C, Filosto M, et al. Atypical CIDP: diagnostic criteria, progression and treatment response. Data from the Italian CIDP Database. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Feb;90(2):125-32. PubMed PMID: 30297520. Epub 2018/10/10.

37. Lewis RA, Sumner AJ, Brown MJ, Asbury AK. Multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block. *Neurology*. 1982 Sep;32(9):958-64. PubMed PMID: 7202168. Epub 1982/09/01.

38. Saperstein DS, Amato AA, Wolfe GI, Katz JS, Nations SP, Jackson CE, et al. Multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy: the Lewis-Sumner syndrome. *Muscle Nerve*. 1999 May;22(5):560-6. PubMed PMID: 10331353. Epub 1999/05/20.

39. Oh SJ, Claussen GC, Kim DS. Motor and sensory demyelinating mononeuropathy multiplex (multifocal motor and sensory demyelinating neuropathy): a separate entity or a variant of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy? *J Peripher Nerv Syst*. 1997;2(4):362-9. PubMed PMID: 10975745. Epub 1997/01/01.

40. Jeanjean AP, Duprez T, Van den Bergh PY. Massive peripheral nerve hypertrophy in a patient with multifocal upper limb demyelinating neuropathy (Lewis-Sumner syndrome). *Acta Neurol Belg*. 2001 Dec;101(4):234-8. PubMed PMID: 11851033. Epub 2002/02/20.

41. Weiss MD, Oakley JC, Meekins GD. Hypoglossal neuropathy in Lewis-Sumner syndrome masquerading as motor neuron disease. *Neurology*. 2006 Jul 11;67(1):175-6. PubMed PMID: 16832106. Epub 2006/07/13.

42. Rajabally YA, Chavada G. Lewis-sumner syndrome of pure upper-limb onset: diagnostic, prognostic, and therapeutic features. *Muscle Nerve*. 2009 Feb;39(2):206-20. PubMed PMID: 19145651. Epub 2009/01/16.

43. Viala K, Maisonobe T, Stojkovic T, Koutlidis R, Aygnac X, Musset L, et al. A current view of the diagnosis, clinical variants, response to treatment and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2010 Mar;15(1):50-6. PubMed PMID: 20433605. Epub 2010/05/04.

44. Attarian S, Verschueren A, Franques J, Salort-Campana E, Jouve E, Pouget J. Response to treatment in patients with Lewis-Sumner syndrome. *Muscle Nerve*. 2011 Aug;44(2):179-84. PubMed PMID: 21755505. Epub 2011/07/15.
45. Oh SJ, Joy JL, Kuruoglu R. "Chronic sensory demyelinating neuropathy": chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy presenting as a pure sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992 Aug;55(8):677-80. PubMed PMID: 1326601. Pubmed Central PMCID: PMC489203. Epub 1992/08/01.
46. Berger AR, Herskovitz S, Kaplan J. Late motor involvement in cases presenting as "chronic sensory demyelinating polyneuropathy". *Muscle Nerve*. 1995 Apr;18(4):440-4. PubMed PMID: 7715630. Epub 1995/04/01.
47. Thonnard JL, Detrembleur C, Van den Bergh PY. Assessment of hand function in a patient with chronic sensory demyelinating neuropathy. *Neurology*. 1997 Jul;49(1):253-7. PubMed PMID: 9222200. Epub 1997/07/01.
48. van Dijk GW, Notermans NC, Franssen H, Wokke JH. Development of weakness in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and only sensory symptoms at presentation: a long-term follow-up study. *J Neurol*. 1999 Dec;246(12):1134-9. PubMed PMID: 10653304. Epub 2000/02/01.
49. Rajabally YA, Wong SL. Chronic inflammatory pure sensory polyradiculoneuropathy: a rare CIDP variant with unusual electrophysiology. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2012 Mar;13(3):149-52. PubMed PMID: 22538310. Epub 2012/04/28.
50. Sinnreich M, Klein CJ, Daube JR, Engelstad J, Spinner RJ, Dyck PJ. Chronic immune sensory polyradiculopathy: a possibly treatable sensory ataxia. *Neurology*. 2004 Nov 9;63(9):1662-9. PubMed PMID: 15534252. Epub 2004/11/10.
51. Caporale CM, Staedler C, Gobbi C, Bassetti CL, Uncini A. Chronic inflammatory lumbosacral polyradiculopathy: a regional variant of CIDP. *Muscle Nerve*. 2011 Nov;44(5):833-7. PubMed PMID: 22006701. Epub 2011/10/19.
52. Simmons Z, Tivakaran S. Acquired demyelinating polyneuropathy presenting as a pure clinical sensory syndrome. *Muscle Nerve*. 1996 Sep;19(9):1174-6. PubMed PMID: 8761278. Epub 1996/09/01.
53. Donaghy M, Mills KR, Boniface SJ, Simmons J, Wright I, Gregson N, et al. Pure motor demyelinating neuropathy: deterioration after steroid treatment and improvement with intravenous immunoglobulin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994 Jul;57(7):778-83. PubMed PMID: 8021660. Pubmed Central PMCID: PMC1073014. Epub 1994/07/01.
54. Sabatelli M, Madia F, Mignogna T, Lippi G, Quaranta L, Tonali P. Pure motor chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol*. 2001 Sep;248(9):772-7. PubMed PMID: 11596782. Epub 2001/10/13.
55. Van den Bergh PY, Thonnard JL, Duprez T, Laterre EC. Chronic demyelinating hypertrophic brachial plexus neuropathy. *Muscle Nerve*. 2000 Feb;23(2):283-8. PubMed PMID: 10639625. Epub 2000/01/20.
56. Thomas PK, Claus D, Jaspert A, Workman JM, King RH, Lerner AJ, et al. Focal upper limb demyelinating neuropathy. *Brain*. 1996 Jun;119 (Pt 3):765-74. PubMed PMID: 8673489. Epub 1996/06/01.
57. Katz JS, Saperstein DS, Gronseth G, Amato AA, Barohn RJ. Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy. *Neurology*. 2000 Feb 8;54(3):615-20. PubMed PMID: 10680792. Epub 2000/02/19.
58. Latov N, Hays AP, Sherman WH. Peripheral neuropathy and anti-MAG antibodies. *Crit Rev Neurobiol*. 1988;3(4):301-32. PubMed PMID: 2458847. Epub 1988/01/01.
59. Nobile-Orazio E. Neuropathies associated with anti-MAG antibodies and IgM monoclonal gammopathies. 1998.

60. Larue S, Bombelli F, Viala K, Neil J, Maisonnobe T, Bouche P, et al. Non-anti-MAG DADS neuropathy as a variant of CIDP: clinical, electrophysiological, laboratory features and response to treatment in 10 cases. *Eur J Neurol*. 2011 Jun;18(6):899-905. PubMed PMID: 21199182. Epub 2011/01/05.
61. Saperstein DS, Katz JS, Amato AA, Barohn RJ. Clinical spectrum of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. *Muscle Nerve*. 2001 Mar;24(3):311-24. PubMed PMID: 11353415. Epub 2001/05/16.
62. Koller H, Kieseier BC, Jander S, Hartung HP. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *N Engl J Med*. 2005 Mar 31;352(13):1343-56. PubMed PMID: 15800230. Epub 2005/04/01.
63. Barohn RJ, Kissel JT, Warmolts JR, Mendell JR. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Clinical characteristics, course, and recommendations for diagnostic criteria. *Arch Neurol*. 1989 Aug;46(8):878-84. PubMed PMID: 2757528. Epub 1989/08/01.
64. Simmons Z, Albers JW, Bromberg MB, Feldman EL. Presentation and initial clinical course in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: comparison of patients without and with monoclonal gammopathy. *Neurology*. 1993 Nov;43(11):2202-9. PubMed PMID: 8232929. Epub 1993/11/01.
65. Gorson KC. Clinical features, evaluation, and treatment of patients with polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *J Clin Apher*. 1999;14(3):149-53. PubMed PMID: 10540371. Epub 1999/12/14.
66. Ropper AH, Gorson KC. Neuropathies associated with paraproteinemia. *N Engl J Med*. 1998 May 28;338(22):1601-7. PubMed PMID: 9603799. Epub 1998/05/29.
67. Gorson KC, Ropper AH, Weinberg DH, Weinstein R. Treatment experience in patients with anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Muscle Nerve*. 2001 Jun;24(6):778-86. PubMed PMID: 11360261. Epub 2001/05/22.
68. Suarez GA, Kelly JJ, Jr. Polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance: further evidence that IgM-MGUS neuropathies are different than IgG-MGUS. *Neurology*. 1993 Jul;43(7):1304-8. PubMed PMID: 8327128. Epub 1993/07/01.
69. Lozeron P, Nahum L, Lacroix C, Ropert A, Guglielmi JM, Said G. Symptomatic diabetic and non-diabetic neuropathies in a series of 100 diabetic patients. *J Neurol*. 2002 May;249(5):569-75. PubMed PMID: 12021947. Epub 2002/05/22.
70. Rotta FT, Sussman AT, Bradley WG, Ram Ayyar D, Sharma KR, Shebert RT. The spectrum of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Sci*. 2000 Feb 15;173(2):129-39. PubMed PMID: 10675657. Epub 2000/02/17.
71. Sharma KR, Cross J, Farronay O, Ayyar DR, Shebert RT, Bradley WG. Demyelinating neuropathy in diabetes mellitus. *Arch Neurol*. 2002 May;59(5):758-65. PubMed PMID: 12020257. Epub 2002/05/22.
72. Laughlin RS, Dyck PJ, Melton LJ, 3rd, Leibson C, Ransom J, Dyck PJ. Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus. *Neurology*. 2009 Jul 7;73(1):39-45. PubMed PMID: 19564582. Pubmed Central PMCID: PMC2707109. Epub 2009/07/01.
73. Chio A, Plano F, Calvo A, Leone M, Mutani R, Cocito D, et al. Comorbidity between CIDP and diabetes mellitus: only a matter of chance? *Eur J Neurol*. 2009 Jun;16(6):752-4. PubMed PMID: 19475757. Epub 2009/05/29.
74. Dalakas MC, Houff SA, Engel WK, Madden DL, Sever JL. CSF "monoclonal" bands in chronic relapsing polyneuropathy. *Neurology*. 1980 Aug;30(8):864-7. PubMed PMID: 6251407. Epub 1980/08/01.
75. De Silva RN, Willison HJ, Doyle D, Weir AI, Hadley DM, Thomas AM. Nerve root hypertrophy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 1994 Feb;17(2):168-70. PubMed PMID: 8114785. Epub 1994/02/01.

76. Mizuno K, Nagamatsu M, Hattori N, Yamamoto M, Goto H, Kuniyoshi K, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with diffuse and massive peripheral nerve hypertrophy: distinctive clinical and magnetic resonance imaging features. *Muscle Nerve*. 1998 Jun;21(6):805-8. PubMed PMID: 9585338. Epub 1998/05/19.
77. Ginsberg L, Platts AD, Thomas PK. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy mimicking a lumbar spinal stenosis syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995 Aug;59(2):189-91. PubMed PMID: 7629539. Pubmed Central PMCID: PMC486000. Epub 1995/08/01.
78. Hughes RA, Bouche P, Cornblath DR, Evers E, Hadden RD, Hahn A, et al. 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. *Eur J Neurol*. 2006 Apr;13(4):326-32. PubMed PMID: 16643309. Epub 2006/04/29.
79. Thaisetthawatkul P, Logigian EL, Herrmann DN. Dispersion of the distal compound muscle action potential as a diagnostic criterion for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 2002 Nov 26;59(10):1526-32. PubMed PMID: 12451191. Epub 2002/11/27.
80. Van den Bergh PY, Pieret F. Electrodiagnostic criteria for acute and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve*. 2004 Apr;29(4):565-74. PubMed PMID: 15052622. Epub 2004/03/31.
81. Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). Report from an Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurology*. 1991 May;41(5):617-8. PubMed PMID: 2027473. Epub 1991/05/01.
82. Hughes R, Bensa S, Willison H, Van den Bergh P, Comi G, Illa I, et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol*. 2001 Aug;50(2):195-201. PubMed PMID: 11506402. Epub 2001/08/17.
83. Koski CL, Baumgarten M, Magder LS, Barohn RJ, Goldstein J, Graves M, et al. Derivation and validation of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Sci*. 2009 Feb 15;277(1-2):1-8. PubMed PMID: 19091330. Epub 2008/12/19.
84. Magda P, Latov N, Brannagan TH, 3rd, Weimer LH, Chin RL, Sander HW. Comparison of electrodiagnostic abnormalities and criteria in a cohort of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Arch Neurol*. 2003 Dec;60(12):1755-9. PubMed PMID: 14676052. Epub 2003/12/17.
85. Berger AR, Bradley WG, Brannagan TH, Busis NA, Cros DP, Dalakas MC, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2003 Dec;8(4):282-4. PubMed PMID: 14641652. Epub 2003/12/03.
86. Nicolas G, Maisonobe T, Le Forestier N, Leger JM, Bouche P. Proposed revised electrophysiological criteria for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve*. 2002 Jan;25(1):26-30. PubMed PMID: 11754181. Epub 2001/12/26.
87. Albers JW, Kelly JJ, Jr. Acquired inflammatory demyelinating polyneuropathies: clinical and electrodiagnostic features. *Muscle Nerve*. 1989 Jun;12(6):435-51. PubMed PMID: 2657418. Epub 1989/06/01.
88. Allen JA, Lewis RA. CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit. *Neurology*. 2015 Aug 11;85(6):498-504. PubMed PMID: 26180143. Epub 2015/07/17.
89. Rajabally YA, Nicolas G, Pieret F, Bouche P, Van den Bergh PY. Validity of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a multicentre European study.

- J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009 Dec;80(12):1364-8. PubMed PMID: 19622522. Epub 2009/07/23.
90. Breiner A, Brannagan TH, 3rd. Comparison of sensitivity and specificity among 15 criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2014 Jul;50(1):40-6. PubMed PMID: 24338746. Epub 2013/12/18.
 91. Hartung HP, Willison H, Jung S, Pette M, Toyka KV, Giegerich G. Autoimmune responses in peripheral nerve. *Springer Semin Immunopathol*. 1996;18(1):97-123. PubMed PMID: 8984683. Epub 1996/01/01.
 92. Vital C, Vital A, Lagueny A, Ferrer X, Fontan D, Barat M, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: immunopathological and ultrastructural study of peripheral nerve biopsy in 42 cases. *Ultrastruct Pathol*. 2000 Nov-Dec;24(6):363-9. PubMed PMID: 11206333. Epub 2001/02/24.
 93. Krendel DA, Parks HP, Anthony DC, St Clair MB, Graham DG. Sural nerve biopsy in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve*. 1989 Apr;12(4):257-64. PubMed PMID: 2770778. Epub 1989/04/01.
 94. Bosboom WM, van den Berg LH, Franssen H, Giesbergen PC, Flach HZ, van Putten AM, et al. Diagnostic value of sural nerve demyelination in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain*. 2001 Dec;124(Pt 12):2427-38. PubMed PMID: 11701597. Epub 2001/11/10.
 95. Molenaar DS, Vermeulen M, de Haan R. Diagnostic value of sural nerve biopsy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Jan;64(1):84-9. PubMed PMID: 9436733. Pubmed Central PMCID: PMC2169919. Epub 1998/01/22.
 96. Gorson KC, Allam G, Ropper AH. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy. *Neurology*. 1997 Feb;48(2):321-8. PubMed PMID: 9040714. Epub 1997/02/01.
 97. Nagamatsu M, Terao S, Misu K, Li M, Hattori N, Ichimura M, et al. Axonal and perikaryal involvement in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999 Jun;66(6):727-33. PubMed PMID: 10329744. Pubmed Central PMCID: PMC1736383. Epub 1999/05/18.
 98. Vallat JM, Tabaraud F, Magy L, Torny F, Bernet-Bernady P, Macian F, et al. Diagnostic value of nerve biopsy for atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: evaluation of eight cases. *Muscle Nerve*. 2003 Apr;27(4):478-85. PubMed PMID: 12661050. Epub 2003/03/28.
 99. Bird SJ, Brown MJ, Shy ME, Scherer SS. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with malignant melanoma. *Neurology*. 1996 Mar;46(3):822-4. PubMed PMID: 8618691. Epub 1996/03/01.
 100. Tsuchida T, Saxton RE, Morton DL, Irie RF. Gangliosides of human melanoma. *Cancer*. 1989 Mar 15;63(6):1166-74. PubMed PMID: 2917320. Epub 1989/03/15.
 101. Weiss MD, Luciano CA, Semino-Mora C, Dalakas MC, Quarles RH. Molecular mimicry in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and melanoma. *Neurology*. 1998 Dec;51(6):1738-41. PubMed PMID: 9855537. Epub 1998/12/17.
 102. Holzbauer SM, DeVries AS, Sejvar JJ, Lees CH, Adjemian J, McQuiston JH, et al. Epidemiologic investigation of immune-mediated polyradiculoneuropathy among abattoir workers exposed to porcine brain. *PLoS One*. 2010 Mar 19;5(3):e9782. PubMed PMID: 20333310. Pubmed Central PMCID: PMC2841649. Epub 2010/03/25.
 103. Chi LJ, Xu WH, Zhang ZW, Huang HT, Zhang LM, Zhou J. Distribution of Th17 cells and Th1 cells in peripheral blood and cerebrospinal fluid in chronic inflammatory

- demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2010 Dec;15(4):345-56. PubMed PMID: 21199106. Epub 2011/01/05.
104. Madia F, Frisullo G, Nociti V, Conte A, Luigetti M, Del Grande A, et al. pSTAT1, pSTAT3, and T-bet as markers of disease activity in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2009 Jun;14(2):107-17. PubMed PMID: 19691533. Epub 2009/08/21.
 105. Hartung HP, Reiners K, Schmidt B, Stoll G, Toyka KV. Serum interleukin-2 concentrations in Guillain-Barre syndrome and chronic idiopathic demyelinating polyradiculoneuropathy: comparison with other neurological diseases of presumed immunopathogenesis. *Ann Neurol.* 1991 Jul;30(1):48-53. PubMed PMID: 1929228. Epub 1991/07/01.
 106. Rentzos M, Angeli AV, Rombos A, Kyrozi A, Nikolaou C, Zouvelou V, et al. Proinflammatory cytokines in serum and cerebrospinal fluid of CIDP patients. *Neurol Res.* 2012 Nov;34(9):842-6. PubMed PMID: 22947427. Epub 2012/09/06.
 107. Gironi M, Saresella M, Marventano I, Guerini FR, Gatti A, Antonini G, et al. Distinct cytokine patterns associated with different forms of chronic dysimmune neuropathy. *Muscle Nerve.* 2010 Dec;42(6):864-70. PubMed PMID: 21104861. Epub 2010/11/26.
 108. Sainaghi PP, Collimedaglia L, Alciato F, Leone MA, Naldi P, Molinari R, et al. The expression pattern of inflammatory mediators in cerebrospinal fluid differentiates Guillain-Barre syndrome from chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Cytokine.* 2010 Aug;51(2):138-43. PubMed PMID: 20538476. Epub 2010/06/12.
 109. Misawa S, Kuwabara S, Mori M, Kawaguchi N, Yoshiyama Y, Hattori T. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology.* 2001 Mar 13;56(5):666-9. PubMed PMID: 11245723. Epub 2001/03/14.
 110. Press R, Pashenkov M, Jin JP, Link H. Aberrated levels of cerebrospinal fluid chemokines in Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Clin Immunol.* 2003 Jul;23(4):259-67. PubMed PMID: 12959218. Epub 2003/09/10.
 111. Kieseier BC, Tani M, Mahad D, Oka N, Ho T, Woodroffe N, et al. Chemokines and chemokine receptors in inflammatory demyelinating neuropathies: a central role for IP-10. *Brain.* 2002 Apr;125(Pt 4):823-34. PubMed PMID: 11912115. Epub 2002/03/26.
 112. Linington C, Lassmann H, Ozawa K, Kosin S, Mongan L. Cell adhesion molecules of the immunoglobulin supergene family as tissue-specific autoantigens: induction of experimental allergic neuritis (EAN) by P0 protein-specific T cell lines. *Eur J Immunol.* 1992 Jul;22(7):1813-7. PubMed PMID: 1378018. Epub 1992/07/01.
 113. Pollard JD, Westland KW, Harvey GK, Jung S, Bonner J, Spies JM, et al. Activated T cells of nonneural specificity open the blood-nerve barrier to circulating antibody. *Ann Neurol.* 1995 Apr;37(4):467-75. PubMed PMID: 7717683. Epub 1995/04/01.
 114. Spies JM, Westland KW, Bonner JG, Pollard JD. Intraneural activated T cells cause focal breakdown of the blood-nerve barrier. *Brain.* 1995 Aug;118 (Pt 4):857-68. PubMed PMID: 7655884. Epub 1995/08/01.
 115. Spies JM, Pollard JD, Bonner JG, Westland KW, McLeod JG. Synergy between antibody and P2-reactive T cells in experimental allergic neuritis. *J Neuroimmunol.* 1995 Mar;57(1-2):77-84. PubMed PMID: 7535792. Epub 1995/03/01.
 116. Van den Berg LH, Mollee I, Wokke JH, Logtenberg T. Increased frequencies of HPRT mutant T lymphocytes in patients with Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: further evidence for a role of T cells in the etiopathogenesis of peripheral demyelinating diseases. *J Neuroimmunol.* 1995 Apr;58(1):37-42. PubMed PMID: 7730448. Epub 1995/04/01.

117. Mei FJ, Ishizu T, Murai H, Osoegawa M, Minohara M, Zhang KN, et al. Th1 shift in CIDP versus Th2 shift in vasculitic neuropathy in CSF. *J Neurol Sci.* 2005 Jan 15;228(1):75-85. PubMed PMID: 15607214. Epub 2004/12/21.
118. Archelos JJ, Previtali SC, Hartung HP. The role of integrins in immune-mediated diseases of the nervous system. *Trends Neurosci.* 1999 Jan;22(1):30-8. PubMed PMID: 10088997. Epub 1999/03/24.
119. Oka N, Akiguchi I, Nagao M, Nishio T, Kawasaki T, Kimura J. Expression of endothelial leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology.* 1994 May;44(5):946-50. PubMed PMID: 7514772. Epub 1994/05/01.
120. Musso AM, Zanusso GL, Bonazzi ML, Tomelleri G, Bonetti B, Moretto G, et al. Increased serum levels of ICAM-1, ELAM-1 and TNF-alpha in inflammatory disorders of the peripheral nervous system. *Ital J Neurol Sci.* 1994 Sep;15(6):267-71. PubMed PMID: 7531188. Epub 1994/09/01.
121. Leppert D, Hughes P, Huber S, Erne B, Grygar C, Said G, et al. Matrix metalloproteinase upregulation in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and nonsystemic vasculitic neuropathy. *Neurology.* 1999 Jul 13;53(1):62-70. PubMed PMID: 10408538. Epub 1999/07/17.
122. Kuwabara S, Nakajima M, Matsuda S, Hattori T. Magnetic resonance imaging at the demyelinating foci in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology.* 1997 Apr;48(4):874-7. PubMed PMID: 9109870. Epub 1997/04/01.
123. Schneider-Hohendorf T, Schwab N, Uceyler N, Gobel K, Sommer C, Wiendl H. CD8+ T-cell immunity in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology.* 2012 Feb 7;78(6):402-8. PubMed PMID: 22238416. Epub 2012/01/13.
124. Cornblath DR, Griffin DE, Welch D, Griffin JW, McArthur JC. Quantitative analysis of endoneurial T-cells in human sural nerve biopsies. *J Neuroimmunol.* 1990 Feb;26(2):113-8. PubMed PMID: 1688876. Epub 1990/02/01.
125. Pollard JD, McCombe PA, Baverstock J, Gatenby PA, McLeod JG. Class II antigen expression and T lymphocyte subsets in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neuroimmunol.* 1986 Dec;13(2):123-34. PubMed PMID: 3023444. Epub 1986/12/01.
126. Kiefer R, Dangond F, Mueller M, Toyka KV, Hafler DA, Hartung HP. Enhanced B7 costimulatory molecule expression in inflammatory human sural nerve biopsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000 Sep;69(3):362-8. PubMed PMID: 10945811. Pubmed Central PMCID: PMC1737105. Epub 2000/08/17.
127. Murata K, Dalakas MC. Expression of the co-stimulatory molecule BB-1, the ligands CTLA-4 and CD28 and their mRNAs in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain.* 2000 Aug;123 (Pt 8):1660-6. PubMed PMID: 10908195. Epub 2000/07/25.
128. Sommer C, Koch S, Lammens M, Gabreels-Festen A, Stoll G, Toyka KV. Macrophage clustering as a diagnostic marker in sural nerve biopsies of patients with CIDP. *Neurology.* 2005 Dec 27;65(12):1924-9. PubMed PMID: 16380614. Epub 2005/12/29.
129. Kiefer R, Kieseier BC, Stoll G, Hartung HP. The role of macrophages in immune-mediated damage to the peripheral nervous system. *Prog Neurobiol.* 2001 Jun;64(2):109-27. PubMed PMID: 11240209. Epub 2001/03/10.
130. Mausberg AK, Dorok M, Stettner M, Muller M, Hartung HP, Dehmel T, et al. Recovery of the T-cell repertoire in CIDP by IV immunoglobulins. *Neurology.* 2013 Jan 15;80(3):296-303. PubMed PMID: 23269592. Epub 2012/12/28.
131. Sanvito L, Makowska A, Gregson N, Nemni R, Hughes RA. Circulating subsets and CD4(+)CD25(+) regulatory T cell function in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Autoimmunity.* 2009;42(8):667-77. PubMed PMID: 19886739. Epub 2009/11/06.

132. Chi LJ, Wang HB, Wang WZ. Impairment of circulating CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2008 Mar;13(1):54-63. PubMed PMID: 18346231. Epub 2008/03/19.
133. Salomon B, Rhee L, Bour-Jordan H, Hsin H, Montag A, Soliven B, et al. Development of spontaneous autoimmune peripheral polyneuropathy in B7-2-deficient NOD mice. *J Exp Med.* 2001 Sep 3;194(5):677-84. PubMed PMID: 11535635. Pubmed Central PMCID: PMC2195945. Epub 2001/09/06.
134. Louvet C, Kabre BG, Davini DW, Martinier N, Su MA, DeVoss JJ, et al. A novel myelin P0-specific T cell receptor transgenic mouse develops a fulminant autoimmune peripheral neuropathy. *J Exp Med.* 2009 Mar 16;206(3):507-14. PubMed PMID: 19221395. Pubmed Central PMCID: PMC2699118. Epub 2009/02/18.
135. Su MA, Davini D, Cheng P, Giang K, Fan U, DeVoss JJ, et al. Defective autoimmune regulator-dependent central tolerance to myelin protein zero is linked to autoimmune peripheral neuropathy. *J Immunol.* 2012 May 15;188(10):4906-12. PubMed PMID: 22490868. Pubmed Central PMCID: PMC3579634. Epub 2012/04/12.
136. Meyer zu Horste G, Mausberg AK, Cordes S, El-Haddad H, Partke HJ, Leussink VI, et al. Thymic epithelium determines a spontaneous chronic neuritis in *Icam1(tm1Jcgr)*NOD mice. *J Immunol.* 2014 Sep 15;193(6):2678-90. PubMed PMID: 25108020. Epub 2014/08/12.
137. Korporal-Kuhnke M, Haas J, Schwarz A, Jarius S, Wildemann B. Plasmacytosis is a common immune signature in patients with MMN and CIDP and responds to treatment with IVIg. *J Neuroimmunol.* 2015 Jan 15;278:60-8. PubMed PMID: 25595253. Epub 2015/01/18.
138. Tackenberg B, Jelcic I, Baerenwaldt A, Oertel WH, Sommer N, Nimmerjahn F, et al. Impaired inhibitory Fcγ receptor IIB expression on B cells in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Mar 24;106(12):4788-92. PubMed PMID: 19261857. Pubmed Central PMCID: PMC2660764. Epub 2009/03/06.
139. Quan S, Sheng JR, Abraham PM, Soliven B. Regulatory T and B lymphocytes in a spontaneous autoimmune polyneuropathy. *Clin Exp Immunol.* 2016 Apr;184(1):50-61. PubMed PMID: 26671281. Pubmed Central PMCID: PMC4778095. Epub 2015/12/17.
140. Rodriguez Y, Vatti N, Ramirez-Santana C, Chang C, Mancera-Paez O, Gershwin ME, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy as an autoimmune disease. *J Autoimmun.* 2019 May 6. PubMed PMID: 31072742. Epub 2019/05/11.
141. Yan WX, Archelos JJ, Hartung HP, Pollard JD. P0 protein is a target antigen in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol.* 2001 Sep;50(3):286-92. PubMed PMID: 11558784. Epub 2001/09/18.
142. Dalakas MC, Engel WK. Immunoglobulin and complement deposits in nerves of patients with chronic relapsing polyneuropathy. *Arch Neurol.* 1980 Oct;37(10):637-40. PubMed PMID: 6252877. Epub 1980/10/01.
143. Milner P, Lovelidge CA, Taylor WA, Hughes RA. P0 myelin protein produces experimental allergic neuritis in Lewis rats. *J Neurol Sci.* 1987 Jul;79(3):275-85. PubMed PMID: 2440998. Epub 1987/07/01.
144. Kadlubowski M, Hughes RA. Identification of the neuritogen for experimental allergic neuritis. *Nature.* 1979 Jan 11;277(5692):140-1. PubMed PMID: 310522. Epub 1979/01/11.
145. Gabriel CM, Hughes RA, Moore SE, Smith KJ, Walsh FS. Induction of experimental autoimmune neuritis with peripheral myelin protein-22. *Brain.* 1998 Oct;121 (Pt 10):1895-902. PubMed PMID: 9798745. Epub 1998/11/03.
146. Allen D, Giannopoulos K, Gray I, Gregson N, Makowska A, Pritchard J, et al. Antibodies to peripheral nerve myelin proteins in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2005 Jun;10(2):174-80. PubMed PMID: 15958128. Epub 2005/06/17.

147. Khalili-Shirazi A, Atkinson P, Gregson N, Hughes RAC. Antibody responses to P0 and P2 myelin proteins in Guillain-Barré syndrome and chronic idiopathic demyelinating polyradiculoneuropathy. *Journal of Neuroimmunology*. 1993;46(1-2):245-51.
148. Inglis HR, Csurhes PA, McCombe PA. Antibody responses to peptides of peripheral nerve myelin proteins P0 and P2 in patients with inflammatory demyelinating neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Apr;78(4):419-22. PubMed PMID: 17158557. Pubmed Central PMCID: PMC2077767. Epub 2006/12/13.
149. Gabriel CM, Gregson NA, Hughes RA. Anti-PMP22 antibodies in patients with inflammatory neuropathy. *J Neuroimmunol*. 2000 May 1;104(2):139-46. PubMed PMID: 10713353. Epub 2000/03/14.
150. Kwa MSG, van Schaik IN, Brand A, Baas F, Vermeulen M. Investigation of serum response to PMP22, connexin 32 and P0 in inflammatory neuropathies. *Journal of Neuroimmunology*. 2001;116(2):220-5.
151. Ng JK, Malotka J, Kawakami N, Derfuss T, Khademi M, Olsson T, et al. Neurofascin as a target for autoantibodies in peripheral neuropathies. *Neurology*. 2012 Dec 4;79(23):2241-8. PubMed PMID: 23100406. Pubmed Central PMCID: PMC3542349. Epub 2012/10/27.
152. Devaux JJ, Odaka M, Yuki N. Nodal proteins are target antigens in Guillain-Barre syndrome. *J Peripher Nerv Syst*. 2012 Mar;17(1):62-71. PubMed PMID: 22462667. Epub 2012/04/03.
153. Devaux JJ. Antibodies to gliomedin cause peripheral demyelinating neuropathy and the dismantling of the nodes of Ranvier. *Am J Pathol*. 2012 Oct;181(4):1402-13. PubMed PMID: 22885108. Pubmed Central PMCID: PMC5691341. Epub 2012/08/14.
154. Amor V, Feinberg K, Eshed-Eisenbach Y, Vainshtein A, Frechter S, Grumet M, et al. Long-term maintenance of Na⁺ channels at nodes of Ranvier depends on glial contact mediated by gliomedin and NrCAM. *J Neurosci*. 2014 Apr 9;34(15):5089-98. PubMed PMID: 24719088. Pubmed Central PMCID: PMC3983794. Epub 2014/04/11.
155. Salzer JL, Brophy PJ, Peles E. Molecular domains of myelinated axons in the peripheral nervous system. *Glia*. 2008 Nov 1;56(14):1532-40. PubMed PMID: 18803321. Epub 2008/09/23.
156. Thaxton C, Pillai AM, Pribisko AL, Labasque M, Dupree JL, Faivre-Sarrailh C, et al. In vivo deletion of immunoglobulin domains 5 and 6 in neurofascin (Nfasc) reveals domain-specific requirements in myelinated axons. *J Neurosci*. 2010 Apr 7;30(14):4868-76. PubMed PMID: 20371806. Pubmed Central PMCID: PMC2856701. Epub 2010/04/08.
157. Uncini A, Susuki K, Yuki N. Nodo-paranodopathy: beyond the demyelinating and axonal classification in anti-ganglioside antibody-mediated neuropathies. *Clin Neurophysiol*. 2013 Oct;124(10):1928-34. PubMed PMID: 23639374. Epub 2013/05/04.
158. Chavada G, Willison HJ. Autoantibodies in immune-mediated neuropathies. *Curr Opin Neurol*. 2012 Oct;25(5):550-5. PubMed PMID: 22941260. Epub 2012/09/04.
159. McGonigal R, Rowan EG, Greenshields KN, Halstead SK, Humphreys PD, Rother RP, et al. Anti-GD1a antibodies activate complement and calpain to injure distal motor nodes of Ranvier in mice. *Brain*. 2010 Jul;133(Pt 7):1944-60. PubMed PMID: 20513658. Epub 2010/06/02.
160. Uncini A, Vallat JM. Autoimmune nodo-paranodopathies of peripheral nerve: the concept is gaining ground. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Jun;89(6):627-35. PubMed PMID: 29248893. Epub 2017/12/19.
161. Cifuentes-Diaz C, Dubourg O, Irinopoulou T, Vigny M, Lachkar S, Decker L, et al. Nodes of ranvier and paranodes in chronic acquired neuropathies. *PLoS One*. 2011 Jan 18;6(1):e14533. PubMed PMID: 21267074. Pubmed Central PMCID: PMC3022580. Epub 2011/01/27.

162. Doppler K, Werner C, Sommer C. Disruption of nodal architecture in skin biopsies of patients with demyelinating neuropathies. *J Peripher Nerv Syst.* 2013 Jun;18(2):168-76. PubMed PMID: 23781964. Epub 2013/06/21.
163. Lonigro A, Devaux JJ. Disruption of neurofascin and gliomedin at nodes of Ranvier precedes demyelination in experimental allergic neuritis. *Brain.* 2009 Jan;132(Pt 1):260-73. PubMed PMID: 18953054. Epub 2008/10/28.
164. Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, Diaz-Manera J, Pardo J, Ortega-Moreno A, et al. Neurofascin IgG4 antibodies in CIDP associate with disabling tremor and poor response to IVIg. *Neurology.* 2014 Mar 11;82(10):879-86. PubMed PMID: 24523485. Pubmed Central PMCID: PMC3959751. Epub 2014/02/14.
165. Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, Martinez-Hernandez E, Diaz-Manera J, Suarez-Calvet X, et al. Antibodies to contactin-1 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol.* 2013 Mar;73(3):370-80. PubMed PMID: 23280477. Epub 2013/01/03.
166. Yan W, Nguyen T, Yuki N, Ji Q, Yiannikas C, Pollard JD, et al. Antibodies to neurofascin exacerbate adoptive transfer experimental autoimmune neuritis. *J Neuroimmunol.* 2014 Dec 15;277(1-2):13-7. PubMed PMID: 25262157. Epub 2014/09/30.
167. Davis JQ, Lambert S, Bennett V. Molecular composition of the node of Ranvier: identification of ankyrin-binding cell adhesion molecules neurofascin (mucin+/third FNIII domain-) and NrCAM at nodal axon segments. *J Cell Biol.* 1996 Dec;135(5):1355-67. PubMed PMID: 8947556. Pubmed Central PMCID: PMC2121080. Epub 1996/12/01.
168. Mathey EK, Derfuss T, Storch MK, Williams KR, Hales K, Woolley DR, et al. Neurofascin as a novel target for autoantibody-mediated axonal injury. *J Exp Med.* 2007 Oct 1;204(10):2363-72. PubMed PMID: 17846150. Pubmed Central PMCID: PMC2118456. Epub 2007/09/12.
169. Devaux JJ, Miura Y, Fukami Y, Inoue T, Manso C, Belghazi M, et al. Neurofascin-155 IgG4 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology.* 2016 Mar 1;86(9):800-7. PubMed PMID: 26843559. Pubmed Central PMCID: PMC4793783. Epub 2016/02/05.
170. Ogata H, Yamasaki R, Hiwatashi A, Oka N, Kawamura N, Matsuse D, et al. Characterization of IgG4 anti-neurofascin 155 antibody-positive polyneuropathy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2015 Oct;2(10):960-71. PubMed PMID: 26478896. Pubmed Central PMCID: PMC4603379. Epub 2015/10/20.
171. Kadoya M, Kaida K, Koike H, Takazaki H, Ogata H, Moriguchi K, et al. IgG4 anti-neurofascin155 antibodies in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Clinical significance and diagnostic utility of a conventional assay. *J Neuroimmunol.* 2016 Dec 15;301:16-22. PubMed PMID: 27852440. Epub 2016/11/18.
172. Mathey EK, Garg N, Park SB, Nguyen T, Baker S, Yuki N, et al. Autoantibody responses to nodal and paranodal antigens in chronic inflammatory neuropathies. *J Neuroimmunol.* 2017 Aug 15;309:41-6. PubMed PMID: 28601286. Epub 2017/06/12.
173. Garg N, Park SB, Yiannikas C, Vucic S, Howells J, Noto YI, et al. Neurofascin-155 IGG4 Neuropathy: Pathophysiological Insights, Spectrum of Clinical Severity and Response To treatment. *Muscle Nerve.* 2018 May;57(5):848-51. PubMed PMID: 29130507. Epub 2017/11/14.
174. Franques J, Chapon F, Devaux J, Mathis S. Teaching NeuroImages: Cranial nerve hypertrophy in IgG4 anti-neurofascin 155 antibody-positive polyneuropathy. *Neurology.* 2017 Feb 14;88(7):e52. PubMed PMID: 28193760. Epub 2017/02/15.
175. Pruss H, Schwab JM, Derst C, Gortzen A, Veh RW. Neurofascin as target of autoantibodies in Guillain-Barre syndrome. *Brain.* 2011 May;134(Pt 5):e173; author reply e4. PubMed PMID: 21278083. Epub 2011/02/01.

176. Delmont E, Manso C, Querol L, Cortese A, Berardinelli A, Lozza A, et al. Autoantibodies to nodal isoforms of neurofascin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain*. 2017 Jul 1;140(7):1851-8. PubMed PMID: 28575198. Epub 2017/06/03.
177. Desmazieres A, Zonta B, Zhang A, Wu LM, Sherman DL, Brophy PJ. Differential stability of PNS and CNS nodal complexes when neuronal neurofascin is lost. *J Neurosci*. 2014 Apr 9;34(15):5083-8. PubMed PMID: 24719087. Pubmed Central PMCID: PMC3983793. Epub 2014/04/11.
178. Notturmo F, Di Febo T, Yuki N, Fernandez Rodriguez BM, Corti D, Nobile-Orazio E, et al. Autoantibodies to neurofascin-186 and gliomedin in multifocal motor neuropathy. *J Neuroimmunol*. 2014 Nov 15;276(1-2):207-12. PubMed PMID: 25283719. Epub 2014/10/07.
179. Doppler K, Appeltshauser L, Kramer HH, Ng JK, Meinel E, Villmann C, et al. Contactin-1 and Neurofascin-155/-186 Are Not Targets of Auto-Antibodies in Multifocal Motor Neuropathy. *PLoS One*. 2015;10(7):e0134274. PubMed PMID: 26218529. Pubmed Central PMCID: PMC4517860. Epub 2015/07/29.
180. Miura Y, Devaux JJ, Fukami Y, Manso C, Belghazi M, Wong AH, et al. Contactin 1 IgG4 associates to chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with sensory ataxia. *Brain*. 2015 Jun;138(Pt 6):1484-91. PubMed PMID: 25808373. Pubmed Central PMCID: PMC4614146. Epub 2015/03/27.
181. Koike H, Kadoya M, Kaida KI, Ikeda S, Kawagashira Y, Iijima M, et al. Paranodal dissection in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with anti-neurofascin-155 and anti-contactin-1 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Jun;88(6):465-73. PubMed PMID: 28073817. Epub 2017/01/12.
182. Doppler K, Appeltshauser L, Wilhelmi K, Villmann C, Dib-Hajj SD, Waxman SG, et al. Destruction of paranodal architecture in inflammatory neuropathy with anti-contactin-1 autoantibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Jul;86(7):720-8. PubMed PMID: 25694474. Epub 2015/02/20.
183. Labasque M, Hivert B, Nogales-Gadea G, Querol L, Illa I, Faivre-Sarrailh C. Specific contactin N-glycans are implicated in neurofascin binding and autoimmune targeting in peripheral neuropathies. *J Biol Chem*. 2014 Mar 14;289(11):7907-18. PubMed PMID: 24497634. Pubmed Central PMCID: PMC3953301. Epub 2014/02/06.
184. Doppler K, Appeltshauser L, Villmann C, Martin C, Peles E, Kramer HH, et al. Auto-antibodies to contactin-associated protein 1 (Caspr) in two patients with painful inflammatory neuropathy. *Brain*. 2016 Oct;139(Pt 10):2617-30. PubMed PMID: 27474220. Epub 2016/07/31.
185. Mahdi-Rogers M, Brassington R, Gunn AA, van Doorn PA, Hughes RA. Immunomodulatory treatment other than corticosteroids, immunoglobulin and plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 8;5:CD003280. PubMed PMID: 28481421. Pubmed Central PMCID: PMC6481566. Epub 2017/05/10.
186. Gorson KC, Katz J. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurol Clin*. 2013 May;31(2):511-32. PubMed PMID: 23642722. Epub 2013/05/07.
187. Group C-PS. CI-PERINOMS: chemotherapy-induced peripheral neuropathy outcome measures study. *J Peripher Nerv Syst*. 2009 Jun;14(2):69-71. PubMed PMID: 19691527. Epub 2009/08/21.
188. Hughes RA, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008 Feb;7(2):136-44. PubMed PMID: 18178525. Epub 2008/01/08.

189. Thompson N, Choudhary P, Hughes RA, Quinlivan RM. A novel trial design to study the effect of intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol*. 1996 Mar;243(3):280-5. PubMed PMID: 8936360. Epub 1996/03/01.
190. Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Dec 30(12):CD001797. PubMed PMID: 24379104. Epub 2014/01/01.
191. Vermeulen M, van Doorn PA, Brand A, Strengers PF, Jennekens FG, Busch HF. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993 Jan;56(1):36-9. PubMed PMID: 8429321. Pubmed Central PMCID: PMC1014761. Epub 1993/01/01.
192. Hahn AF, Bolton CF, Zochodne D, Feasby TE. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Brain*. 1996 Aug;119 (Pt 4):1067-77. PubMed PMID: 8813271. Epub 1996/08/01.
193. Mendell JR, Barohn RJ, Freimer ML, Kissel JT, King W, Nagaraja HN, et al. Randomized controlled trial of IVIg in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology*. 2001 Feb 27;56(4):445-9. PubMed PMID: 11222785. Epub 2001/02/27.
194. Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, Uncini A, Beghi E, Messina P, et al. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012 Jun;11(6):493-502. PubMed PMID: 22578914. Epub 2012/05/15.
195. Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, Rae-Grant AD, So YT. Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2012 Mar 27;78(13):1009-15. PubMed PMID: 22454268. Epub 2012/03/29.
196. Lehmann HC, Hartung HP. Plasma exchange and intravenous immunoglobulins: mechanism of action in immune-mediated neuropathies. *J Neuroimmunol*. 2011 Feb;231(1-2):61-9. PubMed PMID: 21056913. Epub 2010/11/09.
197. Ritter C, Forster D, Albrecht P, Hartung HP, Kieseier BC, Lehmann HC. IVIG regulates BAFF expression in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *J Neuroimmunol*. 2014 Sep 15;274(1-2):225-9. PubMed PMID: 25002077. Epub 2014/07/09.
198. Ritter C, Bobylev I, Lehmann HC. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP): change of serum IgG dimer levels during treatment with intravenous immunoglobulins. *J Neuroinflammation*. 2015 Aug 14;12:148. PubMed PMID: 26268846. Pubmed Central PMCID: PMC4535537. Epub 2015/08/14.
199. Kuwabara S, Mori M, Misawa S, Suzuki M, Nishiyama K, Mutoh T, et al. Intravenous immunoglobulin for maintenance treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a multicentre, open-label, 52-week phase III trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Oct;88(10):832-8. PubMed PMID: 28768822. Pubmed Central PMCID: PMC5629934 lecture fees and travel expenses on the steering committee from Nihon Pharmaceutical. KSa is employees of Nihon Pharmaceutical. All other authors declare that they have no conflict of interest. Epub 2017/08/05.
200. Lunn MP, Ellis L, Hadden RD, Rajabally YA, Winer JB, Reilly MM. A proposed dosing algorithm for the individualized dosing of human immunoglobulin in chronic inflammatory neuropathies. *J Peripher Nerv Syst*. 2016 Mar;21(1):33-7. PubMed PMID: 26757367. Epub 2016/01/13.

201. van Schaik IN, Bril V, van Geloven N, Hartung HP, Lewis RA, Sobue G, et al. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2018 Jan;17(1):35-46. PubMed PMID: 29122523. Epub 2017/11/11.
202. van Lieverloo GGA, Peric S, Doneddu PE, Gallia F, Nikolic A, Wieske L, et al. Corticosteroids in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy : A retrospective, multicentre study, comparing efficacy and safety of daily prednisolone, pulsed dexamethasone, and pulsed intravenous methylprednisolone. *J Neurol.* 2018 Sep;265(9):2052-9. PubMed PMID: 29968199. Pubmed Central PMCID: PMC6132640. Epub 2018/07/04.
203. van Schaik IN, Eftimov F, van Doorn PA, Brusse E, van den Berg LH, van der Pol WL, et al. Pulsed high-dose dexamethasone versus standard prednisolone treatment for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (PREDICT study): a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010 Mar;9(3):245-53. PubMed PMID: 20133204. Epub 2010/02/06.
204. Dyck PJ, Daube J, O'Brien P, Pineda A, Low PA, Windebank AJ, et al. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med.* 1986 Feb 20;314(8):461-5. PubMed PMID: 3511382. Epub 1986/02/20.
205. Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, Chalk C, Benstead T, Bril V, et al. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain.* 1996 Aug;119 (Pt 4):1055-66. PubMed PMID: 8813270. Epub 1996/08/01.
206. Mehndiratta MM, Hughes RA, Pritchard J. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Aug 25(8):CD003906. PubMed PMID: 26305459. Epub 2015/08/26.
207. Hughes R, Dalakas MC, Merkies I, Latov N, Leger JM, Nobile-Orazio E, et al. Oral fingolimod for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (FORCIPD Trial): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2018 Aug;17(8):689-98. PubMed PMID: 30001923. Epub 2018/07/14.
208. Querol L, Rojas-Garcia R, Diaz-Manera J, Barcena J, Pardo J, Ortega-Moreno A, et al. Rituximab in treatment-resistant CIDP with antibodies against paranodal proteins. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015 Oct;2(5):e149. PubMed PMID: 26401517. Pubmed Central PMCID: PMC4561230. Epub 2015/09/25.
209. Benedetti L, Briani C, Franciotta D, Fazio R, Paolasso I, Comi C, et al. Rituximab in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a report of 13 cases and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011 Mar;82(3):306-8. PubMed PMID: 20639381. Epub 2010/07/20.
210. Tussiwand R, Bosco N, Ceredig R, Rolink AG. Tolerance checkpoints in B-cell development: Johnny B good. *Eur J Immunol.* 2009 Sep;39(9):2317-24. PubMed PMID: 19714572. Epub 2009/08/29.
211. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature.* 1990 Aug 2;346(6283):425-34. PubMed PMID: 1974032. Epub 1990/08/02.
212. Astier AL, Xu R, Svoboda M, Hinds E, Munoz O, de Beaumont R, et al. Temporal gene expression profile of human precursor B leukemia cells induced by adhesion receptor: identification of pathways regulating B-cell survival. *Blood.* 2003 Feb 1;101(3):1118-27. PubMed PMID: 12393420. Epub 2002/10/24.
213. Kuijpers TW, Bende RJ, Baars PA, Grummels A, Derks IA, Dolman KM, et al. CD20 deficiency in humans results in impaired T cell-independent antibody responses. *J Clin Invest.* 2010 Jan;120(1):214-22. PubMed PMID: 20038800. Pubmed Central PMCID: PMC2798692. Epub 2009/12/30.

214. Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder HW, Frew AJ, Weyand CM. *Clinical Immunology E-Book: Principles and Practice*: Elsevier Health Sciences; 2018.
215. Bikah G, Carey J, Ciallella JR, Tarakhovsky A, Bondada S. CD5-mediated negative regulation of antigen receptor-induced growth signals in B-1 B cells. *Science*. 1996 Dec 13;274(5294):1906-9. PubMed PMID: 8943203. Epub 1996/12/13.
216. Mauri C, Menon M. Human regulatory B cells in health and disease: therapeutic potential. *J Clin Invest*. 2017 Mar 1;127(3):772-9. PubMed PMID: 28248202. Pubmed Central PMCID: PMC5330739. Epub 2017/03/02.
217. Blair PA, Norena LY, Flores-Borja F, Rawlings DJ, Isenberg DA, Ehrenstein MR, et al. CD19(+)CD24(hi)CD38(hi) B cells exhibit regulatory capacity in healthy individuals but are functionally impaired in systemic Lupus Erythematosus patients. *Immunity*. 2010 Jan 29;32(1):129-40. PubMed PMID: 20079667. Epub 2010/01/19.
218. Flores-Borja F, Bosma A, Ng D, Reddy V, Ehrenstein MR, Isenberg DA, et al. CD19+CD24hiCD38hi B cells maintain regulatory T cells while limiting TH1 and TH17 differentiation. *Sci Transl Med*. 2013 Feb 20;5(173):173ra23. PubMed PMID: 23427243. Epub 2013/02/22.
219. Kurosaki T, Kometani K, Ise W. Memory B cells. *Nat Rev Immunol*. 2015 Mar;15(3):149-59. PubMed PMID: 25677494. Epub 2015/02/14.
220. Oracki SA, Walker JA, Hibbs ML, Corcoran LM, Tarlinton DM. Plasma cell development and survival. *Immunol Rev*. 2010 Sep;237(1):140-59. PubMed PMID: 20727034. Epub 2010/08/24.
221. Nutt SL, Fairfax KA, Kallies A. BLIMP1 guides the fate of effector B and T cells. *Nat Rev Immunol*. 2007 Dec;7(12):923-7. PubMed PMID: 17965637. Epub 2007/10/30.
222. Hu CC, Dougan SK, McGehee AM, Love JC, Ploegh HL. XBP-1 regulates signal transduction, transcription factors and bone marrow colonization in B cells. *EMBO J*. 2009 Jun 3;28(11):1624-36. PubMed PMID: 19407814. Pubmed Central PMCID: PMC2684024. Epub 2009/05/02.
223. Gray D. Immunological memory: a function of antigen persistence. *Trends Microbiol*. 1993 May;1(2):39-41; discussion -2. PubMed PMID: 8044459. Epub 1993/05/01.
224. Shen P, Fillatreau S. Antibody-independent functions of B cells: a focus on cytokines. *Nat Rev Immunol*. 2015 Jul;15(7):441-51. PubMed PMID: 26065586. Epub 2015/06/13.
225. Luu VP, Vazquez MI, Zlotnik A. B cells participate in tolerance and autoimmunity through cytokine production. *Autoimmunity*. 2014 Feb;47(1):1-12. PubMed PMID: 24245950. Epub 2013/11/20.
226. Duddy ME, Alter A, Bar-Or A. Distinct profiles of human B cell effector cytokines: a role in immune regulation? *J Immunol*. 2004 Mar 15;172(6):3422-7. PubMed PMID: 15004141. Epub 2004/03/09.
227. Burdin N, Van Kooten C, Galibert L, Abrams JS, Wijdenes J, Banchereau J, et al. Endogenous IL-6 and IL-10 contribute to the differentiation of CD40-activated human B lymphocytes. *J Immunol*. 1995 Mar 15;154(6):2533-44. PubMed PMID: 7533177. Epub 1995/03/15.
228. Lund FE, Garvy BA, Randall TD, Harris DP. Regulatory roles for cytokine-producing B cells in infection and autoimmune disease. *Curr Dir Autoimmun*. 2005;8:25-54. PubMed PMID: 15564716. Epub 2004/11/27.
229. Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*. 2001 Sep 13;413(6852):203-10. PubMed PMID: 11557989. Epub 2001/09/15.
230. Oaklander AL, Siegel SM. Cutaneous innervation: form and function. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Dec;53(6):1027-37. PubMed PMID: 16310064. Epub 2005/11/29.

231. Ebenezer GJ, McArthur JC, Thomas D, Murinson B, Hauer P, Polydefkis M, et al. Denervation of skin in neuropathies: the sequence of axonal and Schwann cell changes in skin biopsies. *Brain*. 2007 Oct;130(Pt 10):2703-14. PubMed PMID: 17898011. Epub 2007/09/28.
232. Simone DA, Kajander KC. Responses of cutaneous A-fiber nociceptors to noxious cold. *J Neurophysiol*. 1997 Apr;77(4):2049-60. PubMed PMID: 9114254. Epub 1997/04/01.
233. Olausson H, Lamarre Y, Backlund H, Morin C, Wallin BG, Starck G, et al. Unmyelinated tactile afferents signal touch and project to insular cortex. *Nat Neurosci*. 2002 Sep;5(9):900-4. PubMed PMID: 12145636. Epub 2002/07/30.
234. Donadio V, Nolano M, Provitera V, Stancanelli A, Lullo F, Liguori R, et al. Skin sympathetic adrenergic innervation: an immunofluorescence confocal study. *Ann Neurol*. 2006 Feb;59(2):376-81. PubMed PMID: 16437571. Epub 2006/01/27.
235. Kennedy WR, Wendelschafer-Crabb G, Brelje TC. Innervation and vasculature of human sweat glands: an immunohistochemistry-laser scanning confocal fluorescence microscopy study. *J Neurosci*. 1994 Nov;14(11 Pt 2):6825-33. PubMed PMID: 7525893. Epub 1994/11/01.
236. Ruocco I, Cuello AC, Parent A, Ribeiro-da-Silva A. Skin blood vessels are simultaneously innervated by sensory, sympathetic, and parasympathetic fibers. *J Comp Neurol*. 2002 Jul 8;448(4):323-36. PubMed PMID: 12115696. Epub 2002/07/13.
237. Bennett DL. Neurotrophic factors: important regulators of nociceptive function. *Neuroscientist*. 2001 Feb;7(1):13-7. PubMed PMID: 11486340. Epub 2001/08/07.
238. Mendell LM, Albers KM, Davis BM. Neurotrophins, nociceptors, and pain. *Microsc Res Tech*. 1999 May 15-Jun 1;45(4-5):252-61. PubMed PMID: 10383118. Epub 1999/06/26.
239. Ebenezer GJ, Hauer P, Gibbons C, McArthur JC, Polydefkis M. Assessment of epidermal nerve fibers: a new diagnostic and predictive tool for peripheral neuropathies. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2007 Dec;66(12):1059-73. PubMed PMID: 18090915. Epub 2007/12/20.
240. Bolton CF, Winkelmann RK, Dyck PJ. A quantitative study of Meissner's corpuscles in man. *Neurology*. 1966 Jan;16(1):1-9. PubMed PMID: 5948004. Epub 1966/01/01.
241. Dyck PJ, Winkelmann RK, Bolton CF. Quantitation of Meissner's corpuscles in hereditary neurologic disorders. Charcot-Marie-Tooth disease, Roussy-Levy syndrome, Dejerine-Sottas disease, hereditary sensory neuropathy, spinocerebellar degenerations, and hereditary spastic paraplegia. *Neurology*. 1966 Jan;16(1):10-7. PubMed PMID: 5948001. Epub 1966/01/01.
242. Dalsgaard CJ, Rydh M, Haegerstrand A. Cutaneous innervation in man visualized with protein gene product 9.5 (PGP 9.5) antibodies. *Histochemistry*. 1989;92(5):385-90. PubMed PMID: 2531128. Epub 1989/01/01.
243. Wang L, Hilliges M, Jernberg T, Wiegand-Edstrom D, Johansson O. Protein gene product 9.5-immunoreactive nerve fibres and cells in human skin. *Cell Tissue Res*. 1990 Jul;261(1):25-33. PubMed PMID: 2143435. Epub 1990/07/01.
244. Kennedy WR, Wendelschafer-Crabb G. The innervation of human epidermis. *J Neurol Sci*. 1993 Apr;115(2):184-90. PubMed PMID: 8482979. Epub 1993/04/01.
245. McCarthy BG, Hsieh ST, Stocks A, Hauer P, Macko C, Cornblath DR, et al. Cutaneous innervation in sensory neuropathies: evaluation by skin biopsy. *Neurology*. 1995 Oct;45(10):1848-55. PubMed PMID: 7477980. Epub 1995/10/01.
246. Kennedy WR, Nolano M, Wendelschafer-Crabb G, Johnson TL, Tamura E. A skin blister method to study epidermal nerves in peripheral nerve disease. *Muscle Nerve*. 1999 Mar;22(3):360-71. PubMed PMID: 10086897. Epub 1999/03/23.
247. Panoutsopoulou IG, Wendelschafer-Crabb G, Hodges JS, Kennedy WR. Skin blister and skin biopsy to quantify epidermal nerves: a comparative study. *Neurology*. 2009 Apr 7;72(14):1205-10. PubMed PMID: 19092108. Epub 2008/12/19.

248. Wilkinson KD, Lee KM, Deshpande S, Duerksen-Hughes P, Boss JM, Pohl J. The neuron-specific protein PGP 9.5 is a ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase. *Science*. 1989 Nov 3;246(4930):670-3. PubMed PMID: 2530630. Epub 1989/11/03.
249. Lauria G, Borgna M, Morbin M, Lombardi R, Mazzoleni G, Sghirlanzoni A, et al. Tubule and neurofilament immunoreactivity in human hairy skin: markers for intraepidermal nerve fibers. *Muscle Nerve*. 2004 Sep;30(3):310-6. PubMed PMID: 15318342. Epub 2004/08/20.
250. Polydefkis M, Hauer P, Sheth S, Sirdofsky M, Griffin JW, McArthur JC. The time course of epidermal nerve fibre regeneration: studies in normal controls and in people with diabetes, with and without neuropathy. *Brain*. 2004 Jul;127(Pt 7):1606-15. PubMed PMID: 15128618. Epub 2004/05/07.
251. McArthur JC, Stocks EA, Hauer P, Cornblath DR, Griffin JW. Epidermal nerve fiber density: normative reference range and diagnostic efficiency. *Arch Neurol*. 1998 Dec;55(12):1513-20. PubMed PMID: 9865794. Epub 1998/12/29.
252. Stocks EA, McArthur JC, Griffen JW, Mouton PR. An unbiased method for estimation of total epidermal nerve fibre length. *J Neurocytol*. 1996 Nov;25(11):637-44. PubMed PMID: 9013425. Epub 1996/11/01.
253. Lauria G, Cornblath DR, Johansson O, McArthur JC, Mellgren SI, Nolano M, et al. EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy. *Eur J Neurol*. 2005 Oct;12(10):747-58. PubMed PMID: 16190912. Epub 2005/09/30.
254. Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, Kennedy WR, Leger JM, Mellgren SI, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol*. 2010 Jul;17(7):903-12, e44-9. PubMed PMID: 20642627. Epub 2010/07/21.
255. Wilder-Smith EP, Chow A. Comparison of a simple method for quantitation of intraepidermal nerve fibres with a standard image analysis method using hypothenar skin. *J Neurol*. 2006 Aug;253(8):1011-5. PubMed PMID: 16786218. Epub 2006/06/21.
256. Omdal R, Mellgren SI, Goransson L, Skjesol A, Lindal S, Koldingsnes W, et al. Small nerve fiber involvement in systemic lupus erythematosus: a controlled study. *Arthritis Rheum*. 2002 May;46(5):1228-32. PubMed PMID: 12115228. Epub 2002/07/13.
257. Umapathi T, Tan WL, Tan NC, Chan YH. Determinants of epidermal nerve fiber density in normal individuals. *Muscle Nerve*. 2006 Jun;33(6):742-6. PubMed PMID: 16523506. Epub 2006/03/09.
258. Goransson LG, Mellgren SI, Lindal S, Omdal R. The effect of age and gender on epidermal nerve fiber density. *Neurology*. 2004 Mar 9;62(5):774-7. PubMed PMID: 15007129. Epub 2004/03/10.
259. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, Camozzi F, Lombardi R, Melli G, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain*. 2008 Jul;131(Pt 7):1912-25. PubMed PMID: 18524793. Pubmed Central PMCID: PMC2442424. Epub 2008/06/06.
260. Rage M, Van Acker N, Knaapen MW, Timmers M, Streffer J, Hermans MP, et al. Asymptomatic small fiber neuropathy in diabetes mellitus: investigations with intraepidermal nerve fiber density, quantitative sensory testing and laser-evoked potentials. *J Neurol*. 2011 Oct;258(10):1852-64. PubMed PMID: 21472496. Epub 2011/04/08.
261. Provitera V, Gibbons CH, Wendelschafer-Crabb G, Donadio V, Vitale DF, Stancanelli A, et al. A multi-center, multinational age- and gender-adjusted normative dataset for immunofluorescent intraepidermal nerve fiber density at the distal leg. *Eur J Neurol*. 2016 Feb;23(2):333-8. PubMed PMID: 26493160. Epub 2015/10/24.

262. Chien HF, Tseng TJ, Lin WM, Yang CC, Chang YC, Chen RC, et al. Quantitative pathology of cutaneous nerve terminal degeneration in the human skin. *Acta Neuropathol.* 2001 Nov;102(5):455-61. PubMed PMID: 11699558. Epub 2001/11/09.
263. Lauria G, Bakkers M, Schmitz C, Lombardi R, Penza P, Devigili G, et al. Intraepidermal nerve fiber density at the distal leg: a worldwide normative reference study. *J Peripher Nerv Syst.* 2010 Sep;15(3):202-7. PubMed PMID: 21040142. Epub 2010/11/03.
264. Collongues N, Samama B, Schmidt-Mutter C, Chamard-Witkowski L, Debouverie M, Chanson JB, et al. Quantitative and qualitative normative dataset for intraepidermal nerve fibers using skin biopsy. *PLoS One.* 2018;13(1):e0191614. PubMed PMID: 29370274. Pubmed Central PMCID: PMC5784950. Epub 2018/01/26.
265. Ruts L, van Doorn PA, Lombardi R, Haasdijk ED, Penza P, Tulen JH, et al. Unmyelinated and myelinated skin nerve damage in Guillain-Barre syndrome: correlation with pain and recovery. *Pain.* 2012 Feb;153(2):399-409. PubMed PMID: 22154920. Epub 2011/12/14.
266. Pitarokoili K, Sturm D, Labedi A, Greiner T, Eitner L, Kumowski N, et al. Neuroimaging markers of clinical progression in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ther Adv Neurol Disord.* 2019;12:1756286419855485-. PubMed PMID: 31244899. eng.
267. Lauria G, Lombardi R. Skin biopsy in painful and immune-mediated neuropathies. *J Peripher Nerv Syst.* 2012 Dec;17 Suppl 3:38-45. PubMed PMID: 23279431. Epub 2013/01/04.
268. Simone DA, Nolano M, Johnson T, Wendelschafer-Crabb G, Kennedy WR. Intradermal injection of capsaicin in humans produces degeneration and subsequent reinnervation of epidermal nerve fibers: correlation with sensory function. *J Neurosci.* 1998 Nov 1;18(21):8947-59. PubMed PMID: 9787000. Epub 1998/10/24.
269. Nolano M, Simone DA, Wendelschafer-Crabb G, Johnson T, Hazen E, Kennedy WR. Topical capsaicin in humans: parallel loss of epidermal nerve fibers and pain sensation. *Pain.* 1999 May;81(1-2):135-45. PubMed PMID: 10353501. Epub 1999/06/03.
270. Rajan B, Polydefkis M, Hauer P, Griffin JW, McArthur JC. Epidermal reinnervation after intracutaneous axotomy in man. *J Comp Neurol.* 2003 Feb 24;457(1):24-36. PubMed PMID: 12541322. Epub 2003/01/24.
271. Dimachkie MM, Barohn RJ. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Curr Treat Options Neurol.* 2013 Jun;15(3):350-66. PubMed PMID: 23564314. Pubmed Central PMCID: PMC3987657. Epub 2013/04/09.
272. McMillan HJ, Kang PB, Jones HR, Darras BT. Childhood chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: combined analysis of a large cohort and eleven published series. *Neuromuscul Disord.* 2013 Feb;23(2):103-11. PubMed PMID: 23140945. Epub 2012/11/13.
273. Lehmann HC, Burke D, Kuwabara S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019 Apr 16. PubMed PMID: 30992333. Epub 2019/04/18.
274. Klehmet J, Staudt M, Ulm L, Unterwalder N, Meisel A, Meisel C. Circulating lymphocyte and T memory subsets in glucocorticosteroid versus IVIG treated patients with CIDP. *J Neuroimmunol.* 2015 Jun 15;283:17-22. PubMed PMID: 26004151. Epub 2015/05/26.
275. Mata S, Corzani S, Biagiotti R, Piacentini S, Siracusa G, Giudizi MG, et al. Influence of impaired T- and B-cell compartments on efficacy of IVIg in dysimmune neuropathies. *Eur J Neurol.* 2007 Oct;14(10):1147-53. PubMed PMID: 17880569. Epub 2007/09/21.
276. Tangye SG, Avery DT, Deenick EK, Hodgkin PD. Intrinsic differences in the proliferation of naive and memory human B cells as a mechanism for enhanced secondary immune responses. *J Immunol.* 2003 Jan 15;170(2):686-94. PubMed PMID: 12517929. Epub 2003/01/09.

277. Tangye SG, Avery DT, Hodgkin PD. A division-linked mechanism for the rapid generation of Ig-secreting cells from human memory B cells. *J Immunol.* 2003 Jan 1;170(1):261-9. PubMed PMID: 12496408. Epub 2002/12/24.
278. Nimmerjahn F, Ravetch JV. Fcγ receptors as regulators of immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2008 Jan;8(1):34-47. PubMed PMID: 18064051. Epub 2007/12/08.
279. Bolland S, Ravetch JV. Spontaneous autoimmune disease in Fc(γ)RIIB-deficient mice results from strain-specific epistasis. *Immunity.* 2000 Aug;13(2):277-85. PubMed PMID: 10981970. Epub 2000/09/12.
280. Bruhns P, Samuelsson A, Pollard JW, Ravetch JV. Colony-stimulating factor-1-dependent macrophages are responsible for IVIG protection in antibody-induced autoimmune disease. *Immunity.* 2003 Apr;18(4):573-81. PubMed PMID: 12705859. Epub 2003/04/23.
281. Kaneko Y, Nimmerjahn F, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of immunoglobulin G resulting from Fc sialylation. *Science.* 2006 Aug 4;313(5787):670-3. PubMed PMID: 16888140. Epub 2006/08/05.
282. Samuelsson A, Towers TL, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science.* 2001 Jan 19;291(5503):484-6. PubMed PMID: 11161202. Epub 2001/02/13.
283. Quast I, Cueni F, Nimmerjahn F, Tackenberg B, Lunemann JD. Deregulated Fcγ receptor expression in patients with CIDP. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015 Oct;2(5):e148. PubMed PMID: 26380354. Pubmed Central PMCID: PMC4547878. Epub 2015/09/18.
284. Wang Q, Xing C, Hao Y, Shi Q, Qi Z, Lv Z, et al. Memory B cells in Guillain-Barre syndrome. *J Neuroimmunol.* 2017 Apr 15;305:1-4. PubMed PMID: 28284328. Epub 2017/03/13.
285. Odendahl M, Jacobi A, Hansen A, Feist E, Hiepe F, Burmester GR, et al. Disturbed peripheral B lymphocyte homeostasis in systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 2000 Nov 15;165(10):5970-9. PubMed PMID: 11067960. Epub 2000/11/09.
286. Sellam J, Rouanet S, Hendel-Chavez H, Abbed K, Sibilis J, Tebib J, et al. Blood memory B cells are disturbed and predict the response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011 Dec;63(12):3692-701. PubMed PMID: 22127692. Epub 2011/12/01.
287. Beppu M, Sawai S, Misawa S, Sogawa K, Mori M, Ishige T, et al. Serum cytokine and chemokine profiles in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neuroimmunol.* 2015 Feb 15;279:7-10. PubMed PMID: 25669993. Epub 2015/02/12.
288. Yang X, Jin T, Press R, Quezada HC, Fredrikson S, Zhu J. The expression of TNF-α receptors 1 and 2 on peripheral blood mononuclear cells in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neuroimmunol.* 2008 Aug 30;200(1-2):129-32. PubMed PMID: 18617275. Epub 2008/07/12.
289. Sivieri S, Ferrarini AM, Lolli F, Mata S, Pinto F, Tavalato B, et al. Cytokine pattern in the cerebrospinal fluid from patients with GBS and CIDP. *J Neurol Sci.* 1997 Mar 20;147(1):93-5. PubMed PMID: 9094066. Epub 1997/03/20.
290. Alshekhlee A, Basiri K, Miles JD, Ahmad SA, Katirji B. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with tumor necrosis factor-α antagonists. *Muscle Nerve.* 2010 May;41(5):723-7. PubMed PMID: 20405504. Epub 2010/04/21.
291. Maimone D, Annunziata P, Simone IL, Livrea P, Guazzi GC. Interleukin-6 levels in the cerebrospinal fluid and serum of patients with Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neuroimmunol.* 1993 Aug;47(1):55-61. PubMed PMID: 8376548. Epub 1993/08/01.

292. Yamamoto N, Sobue K, Fujita M, Katsuya H, Asai K. Differential regulation of aquaporin-5 and -9 expression in astrocytes by protein kinase A. *Brain Res Mol Brain Res*. 2002 Jul 15;104(1):96-102. PubMed PMID: 12117555. Epub 2002/07/16.
293. Sommer C, Toyka K. Nerve biopsy in chronic inflammatory neuropathies: in situ biomarkers. *J Peripher Nerv Syst*. 2011 Jun;16 Suppl 1:24-9. PubMed PMID: 21696493. Epub 2011/07/01.
294. Heinemann K, Wilde B, Hoerning A, Tebbe B, Kribben A, Witzke O, et al. Decreased IL-10(+) regulatory B cells (Bregs) in lupus nephritis patients. *Scand J Rheumatol*. 2016 Jul;45(4):312-6. PubMed PMID: 26948375. Epub 2016/03/08.
295. Li W, Tian X, Lu X, Peng Q, Shu X, Yang H, et al. Significant decrease in peripheral regulatory B cells is an immunopathogenic feature of dermatomyositis. *Sci Rep*. 2016 Jun 7;6:27479. PubMed PMID: 27270362. Pubmed Central PMCID: PMC4895339. Epub 2016/06/09.
296. Guptill JT, Yi JS, Sanders DB, Guidon AC, Juel VC, Massey JM, et al. Characterization of B cells in muscle-specific kinase antibody myasthenia gravis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015 Apr;2(2):e77. PubMed PMID: 25745635. Pubmed Central PMCID: PMC4345633. Epub 2015/03/10.
297. Rosser EC, Mauri C. Regulatory B cells: origin, phenotype, and function. *Immunity*. 2015 Apr 21;42(4):607-12. PubMed PMID: 25902480. Epub 2015/04/23.
298. Trebst C, Brunhorn K, Lindner M, Windhagen A, Stangel M. Expression of chemokine receptors on peripheral blood mononuclear cells of patients with immune-mediated neuropathies treated with intravenous immunoglobulins. *Eur J Neurol*. 2006 Dec;13(12):1359-63. PubMed PMID: 17116220. Epub 2006/11/23.
299. Migita K, Eguchi K, Kawabe Y, Nakamura T, Shirabe S, Tsukada T, et al. Apoptosis induction in human peripheral blood T lymphocytes by high-dose steroid therapy. *Transplantation*. 1997 Feb 27;63(4):583-7. PubMed PMID: 9047155. Epub 1997/02/27.
300. Leussink VI, Jung S, Merschdorf U, Toyka KV, Gold R. High-dose methylprednisolone therapy in multiple sclerosis induces apoptosis in peripheral blood leukocytes. *Arch Neurol*. 2001 Jan;58(1):91-7. PubMed PMID: 11176941. Epub 2001/02/15.
301. Illes Z, Kondo T, Newcombe J, Oka N, Tabira T, Yamamura T. Differential expression of NK T cell V alpha 24J alpha Q invariant TCR chain in the lesions of multiple sclerosis and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Immunol*. 2000 Apr 15;164(8):4375-81. PubMed PMID: 10754338. Epub 2001/02/07.
302. Vivier E, Tomasello E, Baratin M, Walzer T, Ugolini S. Functions of natural killer cells. *Nat Immunol*. 2008 May;9(5):503-10. PubMed PMID: 18425107. Epub 2008/04/22.
303. Segal BM. The role of natural killer cells in curbing neuroinflammation. *J Neuroimmunol*. 2007 Nov;191(1-2):2-7. PubMed PMID: 17904646. Pubmed Central PMCID: PMC2215057. Epub 2007/10/02.
304. Bohn AB, Nederby L, Harbo T, Skovbo A, Vorup-Jensen T, Krog J, et al. The effect of IgG levels on the number of natural killer cells and their Fc receptors in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol*. 2011 Jun;18(6):919-24. PubMed PMID: 21219545. Epub 2011/01/12.
305. Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21(1):CD001797. PubMed PMID: 19160200. Epub 2009/01/23.
306. Guinan KJ, Cunningham RT, Meenagh A, Gonzalez A, Dring MM, McGuinness BW, et al. Signatures of natural selection and coevolution between killer cell immunoglobulin-like receptors (KIR) and HLA class I genes. *Genes Immun*. 2010 Sep;11(6):467-78. PubMed PMID: 20200544. Epub 2010/03/05.

307. Blum S, Csurhes P, McCombe P. The frequencies of Killer immunoglobulin-like receptors and their HLA ligands in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy are similar to those in Guillian Barre syndrome but differ from those of controls, suggesting a role for NK cells in pathogenesis. *J Neuroimmunol*. 2015 Aug 15;285:53-6. PubMed PMID: 26198918. Epub 2015/07/23.
308. Ikeda S, Koike H, Nishi R, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, et al. Clinicopathological characteristics of subtypes of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Jun 21. PubMed PMID: 31227562. Epub 2019/06/23.
309. Puwanant A, Herrmann DN. Multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy. *Neurology*. 2012 Oct 16;79(16):1742. PubMed PMID: 23071167. Pubmed Central PMCID: PMC3468772. Epub 2012/10/17.
310. Shibuya K, Sugiyama A, Ito S, Misawa S, Sekiguchi Y, Mitsuma S, et al. Reconstruction magnetic resonance neurography in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol*. 2015 Feb;77(2):333-7. PubMed PMID: 25425460. Epub 2014/11/27.
311. Staudt M, Diederich JM, Meisel C, Meisel A, Klehmet J. Differences in peripheral myelin antigen-specific T cell responses and T memory subsets in atypical versus typical CIDP. *BMC Neurol*. 2017 Apr 26;17(1):81. PubMed PMID: 28446142. Pubmed Central PMCID: PMC5406908. Epub 2017/04/28.
312. Diederich JM, Staudt M, Meisel C, Hahn K, Meinel E, Meisel A, et al. Neurofascin and Compact Myelin Antigen-Specific T Cell Response Pattern in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy Subtypes. *Front Neurol*. 2018;9:171. PubMed PMID: 29615965. Pubmed Central PMCID: PMC5868132. Epub 2018/04/05.
313. Joshi AR, Holtmann L, Bobylev I, Schneider C, Ritter C, Weis J, et al. Loss of Schwann cell plasticity in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *J Neuroinflammation*. 2016 Sep 27;13(1):255. PubMed PMID: 27677703. Pubmed Central PMCID: PMC5039906. Epub 2016/09/30.
314. Ebenezer GJ, Liu Y, Judge DP, Cunningham K, Truelove S, Carter ND, et al. Cutaneous nerve biomarkers in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Ann Neurol*. 2017 Jul;82(1):44-56. PubMed PMID: 28598015. Epub 2017/06/10.
315. Divisova S, Vlckova E, Srotova I, Kincova S, Skorna M, Dusek L, et al. Intraepidermal nerve-fibre density as a biomarker of the course of neuropathy in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2016 May;33(5):650-4. PubMed PMID: 26344697. Epub 2015/09/08.

EK 1- Etik Kurul Onayı



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 925

Tarih : 08.08.2016

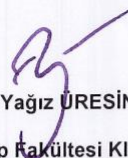
Konu : Prof. Dr. Yeşim PARMAN

Sayın Prof. Dr. Yeşim PARMAN
Nöroloji Anabilim Dalı

İlgi: Nöroloji Anabilim Dalının 02/08/2016 gün ve 278908 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. Ayşe Nur ÖZDAĞ ACARLI' nın yürüteceği 2016/919 dosya numaralı "Kronik İnflamatuar Demiyelinizan Polinöropati Hastalarında Periferik Kan ve Cilt Biyopsisinde B Lenfosit Sitokin Ekspresyon Değişikliklerinin Terapötik ve Prognostik Biyobelirteç Olarak Önemleri" başlıklı çalışma kurulumuzun 05/08/2016 tarih ve 13 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.


Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN

İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar

Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

EK 2- Bilgilendirilmiş Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

‘Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Polinöropati’ tanısı konmuş olan hastalığınız omuriliğinizden çıkıp hedef dokulara giden motor ve duysal sinirlerinize kendi bağışıklık hücrelerinizin henüz nedeni tam olarak anlaşılamamış bir mekanizmayla hasar vermesiyle oluşmakta ve buna bağlı kol ve bacaklarda kas gücü zaafı ve hissizlik, karıncalanma vb bir takım duysal yakınmalar hissetmektesiniz. Hastalığınızın hangi mekanizma ile oluştuğunu anlamak, hastalığınızın erken dönemde tanınmasını ve bağışıklık sistemini düzenlemeye yönelik yeni tedavi yöntemlerinin gündeme gelmesini sağlayacaktır.

Bu amaçla hastalık öykünüz değerlendirildikten sonra muayeneniz yapılacak, hastalığınızın tanısına yönelik yapılmış laboratuvar incelemeleriniz gözden geçirilecektir. Sonrasında bu araştırmaya katkıda bulunacak bağışıklık sistemine yönelik incelemelerin yapılması amacıyla kan örneğiniz, ön kol (el bileğinizin 10 cm yukarısı) ve kalçanızdan (yan yüzden) birer adet, alt bacağınızdan (ayak bileğinin 10 cm yukarısında yan yüzünden) ikişer adet Punch biyopsi (silindir şeklindeki bir alet ile deri örneğinin alınması) alınacaktır. Kan alınmasının bayılma, kızarıklık, ağrı, morarma, kanama ya da enfeksiyon gibi yan etkileri olabilir. Biyopsi işlemlerinden kaynaklanan yan etkiler yaşayabilirsiniz. Anestetik (cilt uyuşturucu ajan) enjekte edildiğinde geçici bir ağrı yaşayabilirsiniz. Anestetik enjekte edildiğinde, 5-10 saniye kadar bir yanma hissi hissedebilirsiniz. Biyopsi bölgesinde küçük oranda kanama ya da enfeksiyon görülme riski vardır. Biyopsi sonrası yara üzerine örtülen steril gazlı bezin 2 gün muhafaza edilmesi ve yara yerinin 1 hafta süresince su ile temasından kaçınılması ile enfeksiyon önlenir. Biyopsi bölgesinde kızarıklık ve yara görülebilir. Bu genellikle, biyopsinin 2-3 hafta içinde iyileşmesiyle kaybolur. Ciddi yara izi riski nadirdir.

Bu çalışmaya katılmak tamamen gönüllük esasına dayanmaktadır. Size ait bilgiler bu araştırma sırasında, araştırma sonuçlarının kullanılması sırasında ve sonrasında gizli tutulacaktır. Bu çalışma ile ilgili herhangi bir parasal sorumluluğunuz olmayacak ve tarafınıza bir ödeme yapılmayacaktır.

İncelemeyi reddetmeniz, sürdürmemeniz ya da araştırmacı tarafından çalışmadan çıkarılmanız halinde şimdi ya da daha sonra, ihtiyacınız olan tıbbi bakımı almanız hiçbir şekilde etkilenmeyecektir. Bu durumlarda hiçbir sorumluluk altına girmeyeceksiniz.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Sayın Dr..... tarafından İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim, bu araştırmaya yalnızca gönüllülerin dahil olacağı belirtildi.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Gizli kişisel bilgilerime ilgili mevzuatta belirtilen kişi, kurum ve kuruluşların erişebilmesini onaylıyorum. Bu araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Bu sonuçlarda kodlanan bilgilerin arşivlenmesi ve eğer uygunsa bunların ülkemiz dışına aktarılmasına izin veriyorum.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Ayşe Nur Özdağ Acarlı'yı, 0212 4142000-32578 numaralı telefondan arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-Soyadı, Tarih, İmzası:

Adres, tel/fax:

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı-Soyadı, Tarih, İmzası:

Görevi, Adres, tel/fax:

ÖZGEÇMİŞ

Kimlik Bilgileri:

Adı: Ayşe Nur
Soyadı: Özdağ Acarlı
Doğum Yeri: Karaman
Doğum Tarihi: 07.10.1987
E-Posta Adresi: nur_ozdag_87@hotmail.com
Yabancı Dil: İngilizce

Eğitim:

2013 – Halen İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji A.B.D. (*UEMS Sertifikalı Nöroloji Eğitim Kliniği*)
2006 – 2012 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (GPA: 89,9/100; Dönem Birincisi)
2005 – 2006 Dokuz Eylül Üniversitesi İngilizce Hazırlık

Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitabında Basılan Bildiriler:

1. **Ozdag Acarli AN**, Durmus Tekce H, Sirin NG, Oflazer Serdaroglu P, Deymeer F, Parman Y. Patient Demographics and Clinical Features of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy – An Observational Study In Turkey. Fourth Congress of European Academy of Neurology. Abstract Book pp.474. Erepresentation, Lisbon, June, 2018.
2. **Ozdag Acarli AN**, Durmus Tekce H, Cakar A, Sirin NG, Parman Y. Patient Demographics and Clinical Features of Typical and Atypical CIDP–A Single-Center Experience from Turkey. 2019 Peripheral Nerve Society Annual Meeting. Abstract book pp.. Poster presentation, Genoa, June, 2019
3. **Ozdag Acarli AN**, Vural A, Yilmaz V, Sirin NG, Durmus Tekce H, Saruhan Direskeneli G, Bianca Fiebig, Kathrin Doppler, Claudia Sommer, Edgar Meinl, Tuzun E, Parman Y. Antibodies Against Peripheral Nerve Antigens in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy in a Turkish Cohort. 2019 Peripheral Nerve Society Annual Meeting. Abstract book pp.. Poster presentation, Genoa, June, 2019

4. **Ozdag Acarli AN**, Yılmaz V, Sirin NG, Soysal A, Aysal F, Durmus Tekce H, Tuzun E, Parman Y. Increased Effector B cells in Peripheral Blood of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy Patients. 2019 Peripheral Nerve Society Annual Meeting. Abstract book pp.. Poster presentation, Genoa, June, 2019.
5. Candayan A, Yunisova G, Tekturk P, **Ozdag Acarli AN**, Yapici Z, Parman Y, Battaloglu E. A Candidate Gene For Autosomal Recessive Cerebellar Ataxia With Axonal Neuropathy. 2019 Peripheral Nerve Society Annual Meeting. Abstract book pp.. Poster presentation, Genoa, June, 2019.
6. **Ozdag Acarli AN**, Gunduz T , Ala S, Akman Demir G, Kurtuncu M . Aseptic Meningitis As a Rare Manifestation of Neuro-Behçet's Disease: Long Term Follow-up of Six Patients. Second Congress of European Academy of Neurology. Abstract book pp.735. Poster presentation, Copenhagen, May, 2016.
7. **Ozdag Acarli AN**, Dogan Gungor I, Ibrahimova G, Barlas Yesilot N, Tuncay R, Coban O. Ischemic stroke secondary to non-bacterial thrombotic endocarditis as the presenting symptom of an ovarian tumor. Twenthy-fourth European Stroke Conference. Abstract book pp.306. Poster presentation, Vienna, May, 2015

Ulusal Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitaplarında Basılan Sözel Bildiriler:

1. **Özdağ Acarlı AN**, Elmalı AD, Şirin G, Baykan B, Bebek N. Fokal Epilepsi Nöbetlerinde İktal Göz Kırpmanın Lateralizasyon ve Lokalizasyon Değeri. 5. Epilepsi Sempozyumu, kongre kitapçığı s.19. Sözel bildiri, Şile, Mayıs, 2019
2. **Özdağ Acarlı AN**, Şirin NG, Oflazer P, Deymeer F, Durmuş Tekçe H, Parman Y. Kronik İmmün Kökenli Demyelinizan Polinöropati Hastalarının Klinik Demografik Özellikleri. 53. Ulusal Nöroloji Kongresi, kongre kitapçığı s.42. Sözel bildiri, Antalya, Kasım, 2018.
3. **Özdağ Acarlı AN**, Yılmaz V, Şirin NG, Soysal A, Aysal F, Durmuş Tekçe H, Tüzün E, Parman Y. Kronik İnflamatuvar Demyelinizan Polinöropatide Perifeirk Kan B Hücre İmmüfenotiplemesi. 53. Ulusal Nöroloji Kongresi, kongre kitapçığı s.57. Sözel bildiri, Antalya, Kasım, 2018.

Ulusal Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitaplarında Basılan Bildiriler:

1. **Özdağ Acarlı AN**, Kocasoy Orhan E. Ptoz Etiyolojisinde Nadir Bir Neden: Marcus Gunn Sendromu. 35. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi, kongre kitapçığı s.91. Poster sunumu, Bodrum, Nisan, 2019.
2. Yazıcı Gençdal I, **Özdağ Acarlı AN**, Öge AE, Baslo MB, Kocasoy Orhan E. Elektromiyografi İncelemesi Neden Tekrarlanır? 35. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi, kongre kitapçığı s.89. Poster sunumu, Bodrum, Nisan, 2019.
3. Çakar NE, **Özdağ Acarlı AN**, Karaca M, Güneş D, Balcı MC, Bilgiç B, Hanağası H, Gürvit H, Demirkol M, Gökçay GF. Geç Tanı Erişkin Mukopolisakkaridozis Tip 1 Olgusu. 6. Uluslararası Katılımlı Lizozomal Hastalıklar Kongresi, kongre kitapçığı s., Poster sunumu, Antalya, Nisan, 2018
4. Kizek Ö, **Özdağ Acarlı AN**, Şahin E, Çakar A, Durmuş Tekçe H, Gülşen-Parman Y. Ağır Otonom Nöropati ile Giden AL Hafif Zincir Saptanan Sistemik Amiloid Nöropati Olgusu. 54. Ulusal Nöroloji Kongresi, kongre kitapçığı s.267. Poster sunumu, Antalya, Kasım, 2018.
5. **Özdağ Acarlı AN**, Gündüz T, Ala S, Akman Demir G, Kürtüncü M. Nörobeheçet Hastalığında Nadir Bir Tutulum Şekli: Aseptik Menenjit. 51. Ulusal Nöroloji Kongresi, kongre kitapçığı s.107. Tartışmalı poster, Antalya, Kasım, 2015.
6. Şahin E, Tüfekçioğlu Z, Demirtaş-Tatlıdede A, **Özdağ Acarlı AN**, Karadeniz D, Bilgiç B, Hanağası H, Emre M, Gürvit H. Nadir Bir Nörodejeneratif Hastalık: Fatal Sporadik İnsomnia. 6. Ulusal Alzheimer Kongresi, Poster sunumu, Antalya, Mart, 2016
7. **Özdağ Acarlı AN**, Durmuş Tekçe H, Oflazer P, Deymeer F, Parman Y. Nadir Bir Olgu: Biotinidaz Eksikliği. 51. Ulusal Nöroloji Kongresi, kongre kitapçığı s.118. Basılı poster, Antalya, Kasım, 2015.
8. Göksungur MT, Ekizoğlu E, **Özdağ Acarlı AN**, Yeşilot N, Çoban O. Charles Bonnet Sendromu – Olgu Sunumu. 51. Ulusal Nöroloji Kongresi, kongre kitapçığı s.343. E-poster, Antalya, Kasım, 2015.

Hizmet ve Üyelikler:

- | | |
|--|--------------|
| 1. Üye, Türk Nöroloji Derneği (TND) | 2015 - Halen |
| 2. Üye, Nöroimmünoloji Derneği (NİMDER) | 2015 - Halen |
| 3. Üye, Çocuk ve Ergen Nörolojisi Derneği (ÇENDER) | 2016 - Halen |
| 4. Üye, European Academy of Neurology (EAN) | 2018 - Halen |
| 5. Üye, Peripheral Nerve Society (PNS) | 2019 - Halen |