



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

OTOİMMÜN ENSEFALİTLERDE EEG DEĞİŞİKLİKLERİ VE PROGNOZ ÖNGÖRMEDEKİ ETKİNLİĞİ

ŞULE DALKILIÇ

UZMANLIK TEZİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof.Dr. Murat ALEMDAR

2025 – SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**OTOİMMÜN ENSEFALİTLERDE EEG DEĞİŞİKLİKLERİ
VE PROGNOZ ÖNGÖRMEDEKİ ETKİNLİĞİ**

ŞULE DALKILIÇ

UZMANLIK TEZİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof.Dr. Murat ALEMDAR

2025 – SAKARYA

ONAY

Kurum : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi
Program türü : Uzmanlık Tezi
Anabilim Dalı : Nöroloji
Tez Sahibi : Dr. Şule DALKILIÇ
Sınav Tarihi : **Saat:**
Tez Başlığı : Otoimmün Ensefalitlerde Eeg Değişiklikleri ve Prognoz
Öngörmedeki Etkinliği

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)			
Üye			
Üye			

* Red kararının gerekçesi onay sayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez .././202.. tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

.././2025.

Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 01/12/2021 tarihinde onay alarak hazırlanmıştır. Etik kurul onay numarası 16214662-050.01.04-81716-207 dir.

Tarih:/..../.....

Şule DALKILIÇ

İmza

TEŞEKKÜR

Öğrencilik yıllarımdan bu yana ve asistanlık sürecim boyunca hem mesleki eğitim hem de insani değerler açısından üzerimde büyük emekleri olan, hocalığın ötesinde bazen birer anne-baba bazen birer abi-abla olarak her daim yanımda ve yol göstericim olan, mesleki eğitim ve becerilerin yanı sıra manevi olarak da desteklerini esirgemeyen ve hayat boyu örnek alacağım çok değerli hocalarım, başta danışman hocam Prof. Dr. Murat ALEMDAR'a

Mesleki gelişimime sağladığı kıymetli katkılar ve samimi rehberliği için Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Yeşim GÜZEY ARAS'a

Akademik yolculuğum boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, her daim içtenliği ve güler yüzüyle yanımda olan değerli hocam Prof. Dr. Dilcan KOTAN'a
Her zaman yanımda olduğunu hissettiren, desteği ve ilgisiyle üzerimde büyük emeği olan Prof. Dr. Bilgehan Atılğan ACAR'a

Bu sürece değer katan bilgi birikimi ve yol göstericiliği ile desteğini hissettiren Doç. Dr. Türkan ACAR'a ve

Mesleki gelişimime yön veren katkıları, ilham verici yaklaşımı ile Doç. Dr. Abdulkadir TUNÇ'a,

Yoğun ve zaman zaman zorlu geçen uzmanlık eğitimim boyunca, birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve kliniğimizin emek veren hemşire, sekreter ve personellerine,

Bugünlere gelmemde en büyük emeği olan sevgili ailem, annem Hülya AKÇAY, babam Kenan AKÇAY, kardeşlerim Sena AKÇAY ve Muhammed AKÇAY'a,

Her koşulda yanımda olan, sevgisi ve sabrıyla en büyük destekçim olan sevgili eşim Dr. Bilal DALKILIÇ'a,

En yorgun, en stresli anlarımda bile bir gülümsemesiyle içimi aydınlatan, varlığıyla bana güç ve ilham veren canım kızım Hafsa Şua DALKILIÇ'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Saygılarımla

Dr. Şule DALKILIÇ

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMA ve SİMGELER.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	xi
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Otoimmün Ensefalit	3
2.1.1. Tanım ve tarihçe.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Patogenez.....	4
2.1.3.1. Hücre içi antikorlarla ilişkili otoimmün ensefalitlerde patogenez.....	5
2.1.3.2. Nöronal hücre yüzey antijenlerine karşı antikorlarla ilişkili otoimmünensefalitlerde patogenez.....	5
2.2. Otoimmün Ensefalit Klinik Bulguları.....	9
2.2.1. Psikiyatrik bulgular	11
2.2.2. Bilişsel değişiklikler	11
2.2.3. Nöbet	11
2.2.4. Hareket bozuklukları	12
2.2.5. Otonom sinir sistemi fonksiyon bozuklukları.....	13
2.2.6. Ağrı.....	13
2.3. Otoimmün Ensefalitlerde Tanı	13
2.3.1. Tanıda yardımcı testler	15
2.3.1.1. Beyin MRG	15
2.3.1.2. Florodeoksiglukoz (FDG)-pozitron emisyon tomografisi (PET)	15
2.3.1.3. BOS.....	16
2.3.1.4. Antikor paneli.....	17
2.3.1.5. EEG.....	18
2.3.1.6. Malignite taraması	20

2.3.1.7. Kan testleri	20
2.3.1.8. Beyin biyopsisi	21
2.3.2. Ayırıcı tanı	21
2.4. Nöronal Hücre Yüzeyi Protein Antikor Sendromları	21
2.4.1. Anti-NMDA reseptör ensefaliti	21
2.4.2. Anti-LGI1 reseptör ensefaliti	25
2.4.3. Anti-Caspr2 reseptör ensefaliti	26
2.4.4. Anti-AMPA reseptör ensefaliti	27
2.4.5. Anti-GABA-A reseptör ensefaliti	28
2.4.6. Anti-GABA-B reseptör ensefaliti	28
2.5. Nöronal Hücre İçi Protein Antikor Sendromları	29
2.5.1. Anti-GAD65 ilişkili ensefalit	29
2.5.2. Anti-Yo ilişkili ensefalit	31
2.5.3. Anti-Hu ilişkili ensefalit	32
2.5.4. Anti-Ma2 ilişkili ensefalit	32
2.6. Seronegatif Otoimmün Ensefalitler	33
2.7. Otoimmün Ensefalitte Tedavi	34
2.7.1. Hastanın tedavi için ön değerlendirilmesi	34
2.7.2. Otoimmün ensefalitte akut dönem tedavi	34
2.7.3. Otoimmün ensefalitte idame tedavi	38
2.7.4. Tedavi yanıtını değerlendirme	39
3. GEREÇ ve YÖNTEM	43
3.1. İstatistiksel yöntem	45
4. BULGULAR	47
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	84
6. KAYNAKLAR	99
7. EKLER	119
7.1. EK-1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	119
7.2. EK-2: Etik Kurul Onayı	121
ÖZGEÇMİŞ	122

KISALTMA ve SİMGELER

ADAM-22	: Disintegrin ve metalloproteinaz protein 22 (a disintegrin and metalloproteinase)
ADEM	: Akut dissemine ensefalomyelit
AST	: Aspartat aminotransferaz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AMPAR	: α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionik asit reseptörü
Anti- GFAP	: Glial fibriler asidik protein antikoru
Anti-TG	: Anti-tiroglobulin antikoru
Anti-TPO	: Anti-Tiroit Peroksidaz Antikoru
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BUN	: Kan üre azotu
CASE	: Otoimmün ensefalitte klinik değerlendirme ölçeği (Clinical assessment scale for autoimmune encephalitis)
CASPR2	: Kontaktin ilişkili protein benzeri 2
CK	: Kreatin kinaz
CRP	: C-reaktif protein
DM	: Diyabetes mellitus
DPPX	: Dipeptidil peptidaz benzeri protein 6
EEG	: Elektroensefalografi
EKG	: Elektrokardiyogram
FBDN	: Fasiobrakial distonik nöbetler
FDG- PET	: Florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisi
FIRDA	: Frontal intermitan ritmik delta aktivitesi
GABAB	: γ -aminobütirik asit sınıf B
GAD65	: Glutamik asit dekarboksilaz 65
GlyR	: Glisin reseptörü
GFR	: Glomerüler filtrasyon oranı
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HT	: Hipertansiyon

Hz	: Hertz
IgA	: Immünoglobulin A
IgLON5	: Immünoglobulin benzeri hücre adezyon molekülü 5
ILAE	: Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy)
IVIG	: Intravenöz immünglobulin
IVMP	: Intravenöz metilprednizolon
JTK	: Jeneralize tonik-klonik
KAH	: Koroner arter hastalığı
KHAK	: Küçük hücreli akciğer kanseri
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LGI1	: Lösin açısından zengin glioma inaktive 1
MHC	: Majör doku uyumluluğu kompleksi (major histocompatibility complex)
MMF	: Mikofenolat mofetil
MMSE	: Mini Mental Durum İncelemesi
MOG	: Miyelin oligodendrosit glikoprotein
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
Mrs	: Modifiye rankin skalası
MSS	: Merkezi sinir sistemi
MTLE	: Mezial temporal lob epilepsisi
NKSE	: Nonkonvülzif status epileptikus
NMDAR	: N-metil-D-aspartat reseptörü
OE	: Otoimmün ensefalit
OKB	: Oligoklonal bant
PCA1	: Purkinje hücre sitoplazmik antikor tip 1
PD	: Plazma değişimi
PLED	: Periyodik lateralize epileptiform deşarj
PNP	: Polinöropati
REM	: Hızlı göz hareketi (Rapid eye movement)
SPS	: Stiff person sendromu
SVH	: Serebrovasküler hastalık

T2/FLAIR	: T2-weighted Fluid-Attenuated Inversion Recovery
TIRDA	: Temporal aralıklı ritmik delta aktivitesi
TSH	: Tiroit Stimulating Hormon
USG	: Ultrasonografi
VAS	: Görsel Analog Skala (vizuel analog skala)
VGKC-Ab	: Voltaj kapılı potasyum kanal antikoru
VKİ	: Vücut kitle indeksi



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1: En yaygın otoimmün ensefalit formlarının klinik özellikleri (Varley ve ark., 2023' den kullanılmıştır) Nadir veya bilinmeyen (0 = turkuaz) ile yaygın (4 = kırmızı) arasında değişen özellik sıklıklarıyla otoantikor ilişkili ensefalit sendromlarının sıklığı.....	10
Şekil 2.2: Otoimmün ensefalitlerde tanı algoritması (Abboud ve ark., 2021' den kullanılmıştır) *Rutin serum ve BOS testleri, ayırıcı tanıda yer alan hastalıkları dışlamaya yönelik diğer testler de istenmelidir.	16
Şekil 2.3: Otoimmün ensefalitlerde tedavi algoritması (Ferreira ve ark., 2024' ten kullanılmıştır) *IVMP kontrendike ise ilk seçenek IVIG olabilir. **IVMP ve IVIG kontrendike ise. ***Başlangıçtan itibaren IVMP, IVIG veya plazma değişimi (PD) ile kombine edilerek verilebilir	37
Şekil 4.1: Akış şeması.....	47
Şekil 4.2: Antikor pozitif 1 nolu hastaya ait EEG'de delta brush aktivitesi	64
Şekil 4.3: Antikor pozitif 5 nolu hastaya ait EEG'de senkron-asenkron sol ön temporal ve sağ ön temporalde keskin dalga aktiviteleri.....	65
Şekil 4.4: Antikor pozitif 7 nolu hastaya ait EEG'de sağda zemin ritmi asimetrisi ve 2.5 cy/sn delta ritmi.....	66
Şekil 4.5: Antikor pozitif 9 nolu hastaya ait tedavi öncesi ve sonrası EEG örnekleri	67
Şekil 4.6: Antikor negatif 4 nolu hastaya ait EEG'de iktal kayıt ve intermitten delta aktivitesi örneği	71
Şekil 4.7: Antikor negatif 11 nolu hastaya ait EEG'de PLED örneği	72

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1: Hücre içi antikorlarla ilişkili otoimmün ensefalitler (Abbatemarco ve ark., 2021' den kullanılmıştır)	7
Tablo 2.2.: Hücre yüzeyi veya sinaptik antikorlarla ilişkili otoimmün ensefalitler ve tedavi yanıtı (Greenlee ve ark., 2022' den kullanılmıştır)	8
Tablo 2.3: Otoimmün ensefalit tanısında ipuçları (Graus ve ark., 2016; Lancaster, 2016)	10
Tablo 2.4: Kesin otoimmün ensefalit tanı kriterleri (Graus ve ark., 2016' dan kullanılmıştır)	14
Tablo 2.5: Olası otoimmün ensefalit tanı kriterleri (Graus ve ark., 2016' dan kullanılmıştır)	14
Tablo 2.6: Paraneoplastik nörolojik sendromlarda onkolojik tarama önerileri (Flores ve ark., 2024' ten kullanılmıştır)	20
Tablo 2.7: Seronegatif otoimmün ensefalitlerde tanı kriterleri (Graus ve ark., 2016' dan kullanılmıştır)	33
Tablo 2.8: Otoimmün ensefalit tedavi protokolü (Shine ve ark., 2017' den kullanılmıştır)	37
Tablo 2.9: Otoimmün ensefalit idame tedavi protokolü (Shine ve ark., 2017' den kullanılmıştır)	39
Tablo 2.10: Otoimmün ensefalitte klinik değerlendirme ölçeği (Zhang ve ark., 2021' den kullanılmıştır)	40
Tablo 2.11: Modifiye Rankin Skalası (Özdemir ve ark., 2020' den kullanılmıştır) ...	41
Tablo 4.1: Demografik verilerin otoimmün ensefalit ve kontrol grupları arasındaki dağılımı	48
Tablo 4.2: İlk başvuruda status epileptikus varlığı, Beyin MRG ve EEG bulgularının otoimmün ensefalit ve kontrol grupları arasındaki dağılımı	52
Tablo 4.3: Laboratuvar sonuçlarının otoimmün ensefalit ve kontrol grupları arasındaki dağılımı.....	53
Tablo 4.4: Demografik verilerin sağkalım grupları arasındaki dağılımı	53
Tablo 4.5: Başvuru esnasındaki klinik belirtilerin sağkalım grupları arasındaki dağılımı	54
Tablo 4.6: Başvuru esnasındaki beyin MRG, EEG ve ensefalit antikor pozitifliği bulgularının sağkalım grupları arasındaki dağılımı	55
Tablo 4.7: Laboratuvar sonuçlarının sağkalım grupları arasındaki dağılımı	57
Tablo 4.8: Demografik verilerin antikor saptanabilen ve saptanamayan hasta grupları arasındaki dağılımı.....	58
Tablo 4.9: Başvuru esnasındaki klinik belirtilerin antikor saptanabilen ve saptanamayan hasta grupları arasındaki dağılımı.....	59
Tablo 4.10: Antikor saptanabilen ve saptanamayan hasta grupları arasında EEG bulgularının dağılımı	60
Tablo 4.11: Laboratuvar sonuçlarının antikor saptanabilen ve saptanamayan hasta grupları arasındaki dağılımı.....	61
Tablo 4.12: Antikor pozitif olan hastaların verileri.....	62
Tablo 4.13: Antikor negatif olan hastaların verileri.....	69
Tablo 4.14: Demografik verilerin başvuruda status epileptikus tablosu olan ve olmayan hasta grupları arasındaki dağılımı	75

Tablo 4.15: Başvuru esnasındaki klinik belirtilerin status epileptikus tablosu olan ve olmayan hasta grupları arasındaki dağılımı.....	76
Tablo 4.16: Başvuruda status epileptikus tablosu olan ve olmayan hasta grupları arasında ensefalit antikor pozitifliği, beyin MRG ve EEG bulgularının dağılımı	78
Tablo 4.17: Laboratuvar sonuçlarının başvuruda status epileptikus tablosu olan ve olmayan hasta grupları arasındaki dağılımı	78
Tablo 4.18: Demografik verilerin subakut evre (3 ay) bittikten sonra epileptik nöbetleri devam edenler ve etmeyenler arasındaki dağılımı.....	79
Tablo 4.19: Başvuru esnasındaki klinik belirtilerin subakut evre (3 ay) bittikten sonra epileptik nöbetleri devam edenler ve etmeyenler arasındaki dağılımı	80
Tablo 4.20: Subakut evre (3 ay) bittikten sonra epileptik nöbetleri devam edenler ve etmeyenler arasındaki ensefalit antikor varlığı, beyin MRG anormalliği varlığı ve EEG bulgularının dağılımı	81
Tablo 4.21: Laboratuvar sonuçlarının subakut evre (3 ay) bittikten sonra epileptik nöbetleri devam edenler ve etmeyenler arasındaki dağılımı.....	83

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Otoimmün ensefalit (OE), zamanında tedavi edilmediğinde yüksek mortalite ile ilişkili nadir bir hastalıktır. EEG, erken tanı açısından önemli veriler sağlar. Çalışmamızda OE'de EEG bulguları ile mortalite ve nöbet prognozu arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM: 2021–2024 yılları arasında hastanemizde OE tanısı alan hastalar değerlendirildi. Hastaların nöbet özellikleri, laboratuvar parametreleri, beyin MRG ve başvuru anındaki EEG bulguları kaydedildi. 1. 3. ve 6. aylarda yapılan takip EEG'leri de analiz edildi. Kontrol grubunu ise ilk kez epileptik nöbet geçiren hastalar oluşturdu. Gruplar arasında demografik veriler, laboratuvar, EEG ve MRG bulguları karşılaştırıldı.

BULGULAR: OE grubunda 21, kontrol grubunda ise 33 hasta yer aldı. Yaş ve cinsiyet dağılımları gruplar arasında benzerdi. OE grubunda Ensefalit grubunda başvuru esnasındaki anormal MRG bulgusu oranı, EEG'de ağır zemin ritmi bozukluğu, zemin ritmi bozukluğu, epileptik aktivite varlığı ve bu son iki anormalliğin birlikte görülme oranları, kontrol grubuna kıyasla daha yüksekti. OE grubunda hayatını kaybeden 7 hastada, hem ilk başvuruda hem de 1. ay takip EEG'sinde ağır zemin ritmi bozukluğunun sıklığı ve epileptiform deşarjların varlığının sıklığı daha yüksekti. Bu hastalarda ortalama yaş, vücut kitle indeksi, başvuru anındaki CASE ve mRS skorları, üre, sodyum ve sedimentasyon düzeyleri daha yüksek; albümin düzeyleri ise daha düşüktü. Subakut evre sonrası tekrarlayan nöbetleri olan ve olmayan hastalar arasında laboratuvar, MRG ya da EEG bulguları açısından anlamlı fark saptanmadı. Ancak, tekrarlayan nöbetleri olan hastalarda, ilk başvuruda epileptik nöbet ile olması oranı ve CASE ile mRS skorları daha yüksekti.

SONUÇ: OE'de immünoterapinin erken başlanması daha iyi bir prognoz ile ilişkilidir. Bu çalışmada, EEG'de ileri düzeyde zemin ritmi bozukluğunun ve epileptiform aktivite varlığının, ölen hastalarda daha yüksek oranda olduğu gözlenmiştir. Bu tür EEG anormallikleri saptanan hastalarda daha yoğun immünoterapinin daha erken başlanmasının prognozu iyileştirip iyileştirmeyeceğini belirlemek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Elektroensefalografi, otoimmün ensefalit, status epileptikus

ABSTRACT

EEG alterations in autoimmune encephalitis and their predictive value for prognosis

AIM: Autoimmune encephalitis (AE) is a rare disorder associated with high mortality if not treated promptly. EEG provides important data for early diagnosis. We aimed to investigate the relationship between EEG findings and both mortality and seizure prognosis in AE in this study.

MATERIALS AND METHODS: Patients diagnosed with AE at our hospital between 2021 and 2024 were evaluated. Seizure characteristics, laboratory parameters, brain MRI, and EEG findings at admission were recorded. Follow-up EEGs at the 1st, 3rd, and 6th months were also analyzed. Control group consisted of patients presenting with their first-ever epileptic seizure. Demographic, laboratory, EEG, and MRI findings were compared between the groups.

RESULTS: AE group included 21 patients, while control group had 33. Age and gender distributions were similar between groups. AE group has higher rates of abnormal MRI findings, severe background slowing, background rhythm abnormalities, epileptiform activity, and the coexistence of these findings on EEG at admission than controls. Among the seven patients who died in AE group, severe background slowing and epileptiform discharges were more prevalent both at admission and at the 1-month follow-up. These patients had higher median age, BMI, admission CASE and mRS scores, urea, sodium, and sedimentation levels, and lower albumin levels. No significant differences in laboratory, MRI, or EEG findings were found between patients with and without recurrent seizures after the subacute phase. However, patients with recurrent seizures had higher rates of presentation with epileptic seizures at admission and higher CASE and mRS scores.

CONCLUSION: Early initiation of immunotherapy is associated with a better prognosis in AE. In this study, severe background abnormalities and epileptiform activity on EEG were more common in patients who died. Further researchs are needed to determine if earlier inititaion of more intensive immunotherapy in patients with such EEG abnormalities can improve their prognosis or not.

Keywords: Autoimmune encephalitis, electroencephalography, status epilepticus

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Epilepsi, dünya çapında yaklaşık 70 milyon kişiyi etkileyen yaygın bir nörolojik hastalıktır. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy-ILAE) 2017 sınıflamasına göre epilepsi yönetiminde, öncelikle nöbet tipinin ardından epilepsi tipi ve sendromu tanımlanmalı, her aşamada da etyolojik nedenler (yapısal, genetik, enfeksiyöz, metabolik, immün ve bilinmeyen) sistematik olarak değerlendirilmelidir (Scheffer ve ark., 2017).

Etyolojide sıklıkla yapısal lezyon, genetik faktör, enfeksiyon ve metabolik nedenler olmakla birlikte, daha nadir olarak immün mekanizmalar ve nedeni belirlenemeyen kriptojenik bir grup da yer alır. İmmün etyolojili epilepsiler içinde yer alan otoantikor ilişkili sendromlar; subakut başlangıçlı limbik ensefalit ve epileptik nöbetlerle seyreden hastalıkları tanımlar. Ayrıca kriptojenik grup içerisinde yer aldığı düşünülen hastalarda, gün geçtikçe daha sıklıkla otoantikorların saptanması da etyolojide immünite rolünün bilinenden daha büyük olduğunu göstermektedir. Bu hastaların anti-nöbet ilaçlara dirençli olması ve immünoterapiye yanıt vermesi nedeniyle otoimmün kökenli etiyolojinin belirlenmesi klinik olarak da oldukça önemlidir. Hastaların önemli bir kısmının prognozu, zamanında immünoterapi almaları durumunda belirgin şekilde olummm (Tüzün ve Dalmau, 2007).

Otoantikor ilişkili ensefalitlerde nöbet riski, antikor tipine bağlı olarak farklılık gösterir; hücre içi antijenlere karşı antikor varlığında nörolojik hasar daha ağır ve prognoz genellikle daha kötüyken, sinaptik yüzey antijenlerine karşı gelişen antikor ilişkili hastalıklarda erken tedavi ile düzelme mümkündür (Saraya ve ark., 2019). Otoimmün ensefalit tanısında, akut semptomatik nöbetler ile otoimmün epilepsi ayrımının net olarak yapılması gerekir. Daha sonraki süreçte ise nonkonvülsif nöbetler ve elektroensefalografi (EEG)'de ortaya çıkan paternlere göre takip ve tedavi yolu belirlenmelidir (Graus ve ark., 2016).

EEG, hem nonkonvülsif status epileptikus (NKSE) tanısında hem de ardışık nöbet aktivitesinin izlenmesinde temel araçtır; delta brush, periyodik lateralize epileptiform

deşarjlar ve intermittan delta aktiviteleri gibi 6zg6n paternlere dikkat edilmelidir (Lancaster, 2016; Sutter ve ark., 2015)

Bu çalışmanın amacı; otoimm6n ensefalit tanısı almış hasta kohortunda EEG bulgularının mortalite ve morbidite ile olan ilişkisi ve epileptik n6betlerin prognozunu 6ng6rmedeki etkinliğini belirlemektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Otoimmün Ensefalit

2.1.1. Tanım ve tarihçe

Otoimmün ensefalit (OE), akut veya subakut başlangıç gösteren nörolojik semptomların yanı sıra sıklıkla psikiyatrik semptomlar ile de karşımıza çıkan otoimmün aracılı bir nörolojik hastalıktır. Klinik semptomlar arasında bilişsel bozukluk, bellek kaybı, nöbetler, davranış problemleri, halüsinasyon, konuşma bozuklukları ve hareket bozuklukları bulunur.

1950-1960 yıllarında ensefalit sıklıkla enfeksiyöz nedenler ile ilişkilendirilirken bazı hastalarda enfeksiyon saptanmadan benzer klinik bulguların görüldüğü fark edildi. Otoimmün hastalıkların sıklığındaki artış ve patofizyolojisinin anlaşılması ile beraber immün aracılı ensefalopati kavramı oluşmaya başladı. 1980-2000 yılları arasında ilk paraneoplastik antikorlar tanımlandı. Over, küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) gibi bazı kanser hastalarında görülen ensefalit tablosunun, tümöre karşı gelişen immün yanıt ile ilişkili olduğu fark edildi.

2005-2007 yılları arasında ilk anti-NMDAR (N-metil-D-aspartat reseptörü) ensefaliti, Dr. Josep Dalmau ve ekibi tarafından tanımlandı ve genç kadınlarda da görülebilen, otoimmün ensefalitin en iyi tanımlanmış ve yaygın alt tiplerinden biri oldu (Dalmau ve ark., 2007). 2000 yılından bu yana, anti-NMDAR, anti-AMPA (α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionik asit reseptörü), anti-LGI1 (Lösin açısından zengin glioma inaktive 1), anti-Caspr2 (kontaklin ilişkili protein benzeri 2) ve anti-GABAB (γ -aminobütirik asit sınıf B) gibi birçok yeni otoantikor tanımlanmıştır ve otoimmün ensefalit kavramı ortaya konulmuştur. Paraneoplastik ve non-paraneoplastik ensefalit ayrımı bu dönem ile beraber netleşmiştir.

2016 yılında Graus ve arkadaşlarının hazırladığı uluslararası "Otoimmün Ensefalit Tanı Kriterleri" klinik pratikte bir dönüm noktası haline gelmiştir (Graus F ve ark., 2016). Otoimmün ensefalit, başlangıçta nadir ve sadece kanserle ilişkili bir klinik antite olarak görülür iken, günümüzde çok daha sık gözlenen ve genç-yaşlı çeşitli

nöropsikiyatrik semptomlar ile şekillenen geniş klinik spektruma sahip bir nörolojik hastalıktır. Yeni antikorların keşfi, tanı testlerinin geliştirilmesi ve otoimmün mekanizmaların iyi tanımlanması ile beraber otoimmün ensefalit daha iyi anlaşılır ve tedavi edilebilir hale gelmiştir.

2.1.2. Epidemiyoloji

Otoimmün ensefalit, gün geçtikçe yeni otoantikorların keşfi ve antikorların saptanmasındaki artış sebebi ile daha önce düşünülenenden daha yaygın olarak gözlemlendiği anlaşılmıştır (Ellul ve ark., 2020). Tüm ensefalit tiplerinin yaklaşık %20'sinden sorumludur. ABD'de yapılan popülasyon temelli epidemiyolojik bir çalışmada, prevalansı 13,7/100.000 olarak saptanmış olup, enfeksiyöz ensefalitten veya viral alt tipten önemli ölçüde farklı değildir (Dubey D ve ark., 2018). Ancak, aynı çalışmaya göre otoimmün ensefalitte nüks ve tekrarlayan hastane yatış sayısı, enfeksiyöz ensefalitten daha yüksektir. Özellikle GAD65 (glutamik asit dekarboksilaz 65) ensefaliti için, Afrikalı-Amerikalı popülasyonda Kafkasyalılara göre daha yüksek saptanmıştır (Dubey D ve ark., 2018). Çocuklarda OE'nin insidansı ve prevalansı hakkında sınırlı sayıda çalışma vardır ve bunun sebebi olarak tutarlı klinik öykü ve antikor testleri ile ilgili zorluklar olduğu düşünülmektedir (Santoro ve ark., 2024).

Yaş dağılımı iki pik yapar; ilk pik yirmili yaşlarda genç kadınlarda görülen anti-NMDAR antikor ensefaliti, ikinci pik 65 yaş civarındaki LGI1 antikor ensefaliti ve paraneoplastik otoimmün ensefalitli erkekler tarafından oluşturulur. En sık görülen otoimmün ensefalitler anti-NMDAR, anti-LGI1, anti-Hu antikor ensefalitleridir (Dalmau ve Graus, 2018). Hastane yatış oranları ve maliyetin gün geçtikçe artması, tedavi edilebilir nedenlerin gözden geçirilmesi ve otoimmün ensefalitin erken tanınması ve immünoterapi ile erken müdahale edilmesi konusunda büyük önem arz etmektedir.

2.1.3. Patogenez

Otoimmün ensefalitler ile ilişkili antikorlar, antijenik hedefe göre iki gruba ayrılır. İlk grupta sitoplazma ve/veya hücre içi nukleusta bulunan nöronal proteinlere karşı gelişen antikorlar yer almakta olup, bu ensefalitler sıklıkla paraneoplastiktir. İkinci grupta nöronal hücre yüzey zarında bulunan reseptörlere veya proteinlere karşı oluşan

antikorlar yer almakta olup, klinik pratikte çok daha sık gözlenirler. Bu iki grup, altta yatan neoplazinin varlığı veya yokluğu, nöronal hasar mekanizmaları ve tedaviye yanıtları açısından farklılık gösterebilir (Graus ve ark., 2016; Greenlee, 2010).

Onkonöral antikorların saptandığı paraneoplastik ensefalitlerin, tümörü yok etmeye yönelik immün yanıtın çapraz reaksiyon ile sinir sistemine saldırması sonucunda ortaya çıktığı ve bu tabloda baskın immün yanıtın hücresel immünite olduğu düşünülmektedir. Nöronal membran veya sinaptik antijenlere karşı antikorların saptandığı grupta ise baskın immün yanıtın humoral immün yanıt olduğu ileri sürülmektedir (Storstein ve Vedeler, 2007).

2.1.3.1. Hücre içi antikorlarla ilişkili otoimmün ensefalitlerde patogeneze

Hücre içi nöronal antijenlere karşı antikorlar, nöron membranına bağlanıp hücre içine girer ve hücre içindeki hedef antijenlerine bağlanarak hücre içinde birikir. Hu ve Ri antikorları çeşitli hücrelerde birikirken Yo antikorları sıklıkla purkinje hücrelerinde birikir (Greenlee, 2010). Anti-Hu ve anti-Ri antikorları merkezi sinir sistemi disfonksiyonu ile ilişkilidir. Anti-Hu antikoru ilişkili hasarda nöronal hücre ölümü irreversibl olmakla beraber, anti-Ri antikoru pozitif hastalarda gelişen nöronal hasar ve klinik spektrum tümörün çıkarılması veya immünosüpresif tedavi ile gerileyebilmektedir (Greenlee ve ark., 2014).

Paraneoplastik sendrom ile gelen anti-Yo ve anti-Hu antikor pozitif hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS) ve tümör hücrelerinde CD8 sitotoksik T lenfositlerinin arttığı gösterilmiştir. Nöron hücreleri majör doku uyumluluğu kompleksi (major histocompatibility complex-MHC) sunamaz ve sitotoksik T lenfositleri tarafından tanınmaz iken, anti-Hu antikorlarına maruz bırakılan nöronlarda MHC-I sunumunun olduğu gösterilmiştir (Greenlee ve ark., 2021).

2.1.3.2. Nöronal hücre yüzey antijenlerine karşı antikorlarla ilişkili otoimmünensefalitlerde patogeneze

Nöron hücre yüzey proteinleri veya sinaptik proteinlere karşı oluşan antikorlar ilişkili otoimmün ensefalitlerde B hücre yanıtı daha baskındır. Antikorlar arası

mekanizmalarda değişkenlik gösterilse de bu antikorların direk patojen olduğu düşünölmektedir (Lancaster, 2022). En çok çalışma yapılan NMDAR antikorlarıdır. Yapılan çalışmalarda anti-NMDAR antikorunun NMDAR'ın ekstraselöler GluN1 ünitesine bağlanıp, NMDAR'ın hücre içine girdiği ve hücre yüzeyindeki yoğunluğunun azaldığı gösterilmiştir (Wang ve ark., 2019). AMPAR, kainat reseptörü antikorları ve inotropik reseptörleri hedef alan glisin reseptörü ve GABA-A reseptörü antikorlarının da NMDAR antikorlarına benzer şekilde hedef reseptörlere etki ederek fonksiyon kaybına yol açtıkları gösterilmiştir (Peng ve ark., 2015).

LGI1, disintegrin ve metalloproteinaz protein 22 (ADAM-22, a disintegrin and metalloproteinase) ve ADAM-23'e bağlanarak voltaj kapılı potasyum kanallarını ve AMPAR işlevini düzenler. LGI1 antikorları ise, LGI1 ile ADAM22 arasındaki etkileşimi bozarak AMPA reseptörlerini azaltır (Ohkawa ve ark., 2013). Hücre yüzeyi antikorları ile hücre içi (onkonöronal) antikorlar arasındaki temel farklılıklar, klinik tablo, prognoz ve tedaviye yanıt açısından önemli sonuçlar doğurur. Hücre içi antikorlar, anti-Hu örneğinde olduğu gibi, oldukça değişken nörolojik sendromlarla ilişkilidir; duyuşal nöronopati, ensefalomyelit ve serebellar dejenerasyon gibi farklı klinik formlar gözlenebilir (Tablo 2.1.).

Buna karşın, hücre yüzeyi antikorları genellikle daha özgül ve tekrarlanabilir klinik fenotiplerle seyrederek (Tablo 2.2.). Ayrıca, hücre içi antikorlarla ilişkili hastalıklarda prognoz daha kötüdür. Bunun temel nedeni geri dönüşsüz T hücresi aracılı nöronal hasarın baskın olmasıdır. Hücre yüzeyi antikoru ile ilişkili hastalıklarda ise bağışıklık sistemine yönelik tedaviler genellikle daha etkili sonuçlar verir ve nöronal hasar çoğu zaman geri döndürölebilir niteliktedir (Lancaster, 2022).

Tablo 2.1: Hücre içi antikorlarla ilişkili otoimmün ensefalitler (Abbatemarco ve ark., 2021’ den kullanılmıştır).

Antijenik Hedef	MSS Bulguları	K/E Oram Yaş	Diğer Bulgular	Eşlikçi Malignite
Hu (ANNA-1)	Limbik ensefalit Ensefalomyelit Subakut serebellar dejenerasyon	1/3 63 yaş	PNP GI motilite bozukluğu	KHAK Nöroblastoma
Yo (PCA-1)	Subakut serebellar dejenerasyon	3/1 60 yaş		Meme veya over
Ri (ANNA-2)	Opsoklonus-ataksi sendromu Serebellar ataksi Ensefalomyelit	Kadınlar >50 yaş	Çene distonisi Laringospazm	KHAK Meme kanseri
ANNA-3	Limbik ensefalit Ensefalomyelit Progresif serebellar sendrom		PNP	KHAK
Amfiziz	Katı-kışı spektrum bozukluğu (stiff-person) Limbik ensefalit	>K		KHAK Meme Over
CV2/CRMP-5	Ensefalomyelit Progresif serebellar sendrom Kore Myelopati	E>K 62 yaş	Poliradikülopati Optik nöropati	KHAK Timoma
GAD 65	Limbik ensefalit Serebellar ataksi	K>E 41 yaş	Stiff person	Nadir
GFAP	Meningoensefalit Myelit Optik nörit	K>E >40 yaş		Over teratomu Adenokarsinomalar
PCA-2	Limbik ensefalit Serebellar ataksi		PNP	KHAK
DNER (PCA-Tr)	Limbik ensefalit Subakut serebellar dejenerasyon			Hodgkin lenfoma
Ma1 ve Ta/Ma2	Limbik ensefalit Beyin sapı ensefaliti Progresif serebellar sendrom	¼		Ma1:KHAK ve pek çok kanserde Ma2:Seminoma

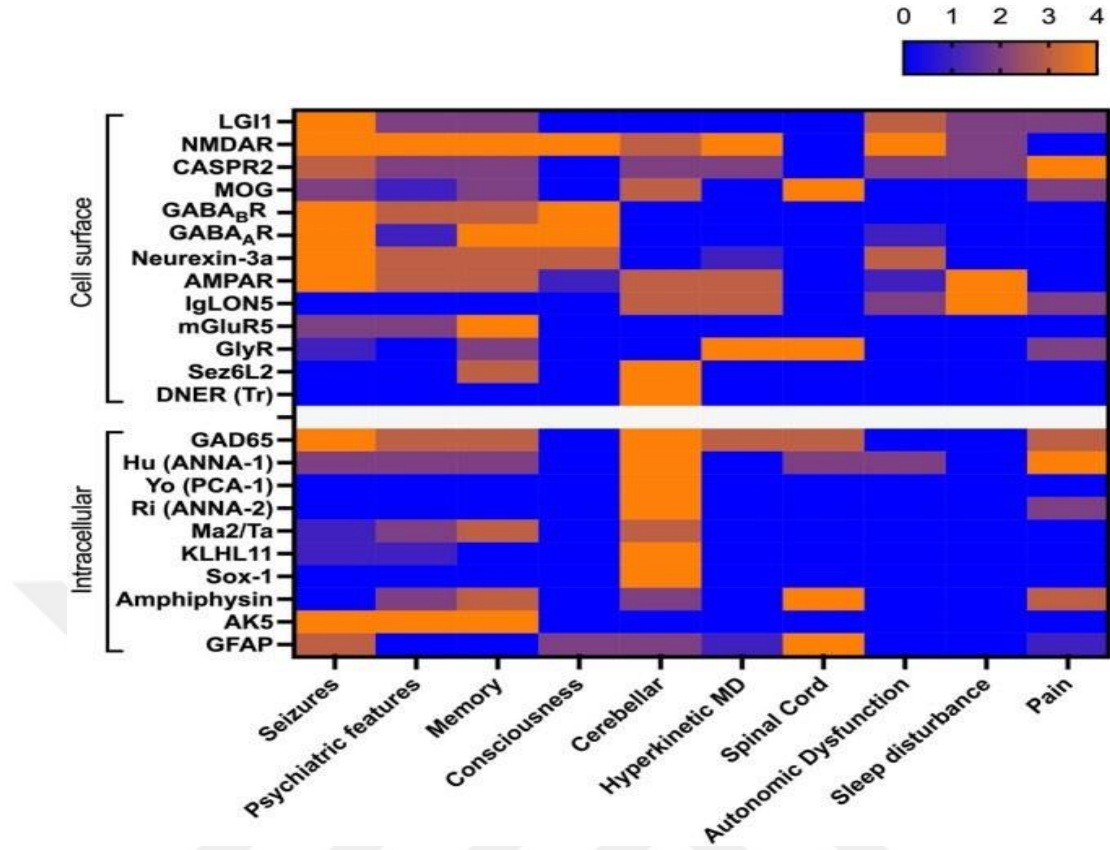
Tablo 2.2.: Hücre yüzeyi veya sinaptik antikorlarla ilişkili otoimmün ensefalitler ve tedavi yanıtı (Greenlee ve ark., 2022’ den kullanılmıştır)

Antikor	Nörolojik Bulgular	K/E Oranı Yaş	Eşlikçi Malignite	Tedavi Yanıtı
NMDAR	Bellek bozukluğu, Bilinç kaybı, Nöbet, Hareket bozukluğu	4/1 2 ay-85 yaş	Over teratomu (%10-45)	İyi
LGI1	Limbik ensefalit, Amnezi, Fasyobrakial distonik nöbetler	1/2 31-84 yaş	Timoma (nadir)	İyi
AMPAR	Limbik ensefalit, Nöbet, Psikiyatrik bulgular	2,3/1 23-81 yaş	KHAK Meme Timoma (%70 paraneoplastik)	Değişken
CASPR2	Bilişsel bozukluk, Nöbet, Serebeller ataksi, Nöropatik ağrı, Periferik sinir hipereksitabilitesi	1/9 25-77 yaş	Timoma (nadir)	İyi
DPPX	Amnezi, Beyin sapı sendromu, Deliryum, Myoklonus	1/2,3 13-76 yaş	Lenfoma (%10)	İyi
GABA A res	Bellek bozukluğu, Bilinç kaybı, Status epileptikus	1/1 2 ay-88 yaş	Timoma (nadir)	İyi
GABA B res	Davranış bozuklukları, Psikoz, Nöbet, Opsoklonus-myoklonus	1/1,5 16-77 yaş	KHAK (%50)	Değişken
IGLON5	Uyku bozukluğu, Beyin sapı bulguları, Kognitif yıkım, Ataksi		Nadir	Kötü
mGluR1	Serebeller ataksi, İrritabilite, Apati, Duygudurum bozukluğu		Hodgkin lenfoma (%10)	%50’inde iyi
mGluR2	Serebeller ataksi	K<E 6-75 yaş	KHAK	Değişken
mGluR5	Psikiyatrik bulgular, Bilişsel bozukluk, Myoklonus, Uyku bozukluğu,	1/1,5 6-75 yaş	Hodgkin lenfoma (%50)	İyi
GlyR	Progresif ensefalomyelit, Rijidite, Myoklonus, Beyin sapı sendromu, Katı-kışı spektrum bozukluğu (PERM sendromu)		Timoma, Lenfoma, Meme kanseri, Akciğer kanseri	
VGCC	Serebeller ataksi, Lambert-Eaton sendromu		KHAK	Paraneoplastik değilse iyi
GFAP	Ateş, Baş ağrısı, Nöbet, Deliryum, Görme kaybı, Ataksi	K=E >40 yaş	Paraneoplastik %30 Postenfeksiyöz %40	İyi
MOG	ADEM-benzeri tablo; Bilinç bozukluğu, Baş ağrısı, Nöbet, Davranış değişikliği		İyi	İyi

2.2. Otoimmün Ensefalit Klinik Bulguları

Otoimmün ensefalit sıklıkla subakut başlangıçlı epileptik nöbetler, psikiyatrik belirtiler, davranışsal bozukluklar, bilişsel bozukluk, uyku bozuklukları, anormal hareketler ve otonomik tutulum bulguları ile karşımıza gelir (Graus ve ark., 2016). Anti-NMDAR ensefalitinde klinik bulguların görülme sıklığı çocuklar ve yetişkinler arasında değişkenlik gösterir. Çocuklarda başvuru anında sıklıkla nöbetler, davranışsal bozukluklar, uykusuzluk, sinirlilik gözlenirken; yetişkinlerde psikoz ve anormal davranışlar daha yaygın gözlenir. Hastalığın takibi sırasında yetişkinlerde çocuklara göre bellek bozukluğu ve hipoventilasyonun daha sık görüldüğü belirtilmiştir (Samanta ve Lui, 2023). Klinik bulguların daha iyi tanımlanması ve alt gruplarda görülen değişkenliğin belirlenmesine yönelik yapılan çalışmaların amacı hızlı tanı ve erken tedavinin uygulanmasını amaçlamaktadır. Bu anlamda yapılan güncel bir çalışmada en yaygın otoimmün ensefalit formlarının klinik özellikleri özetlenmiştir (Varley ve ark., 2023; Şekil 2.1.)

Otoimmün ensefalit çeşitli psikiyatrik semptomlar ile karşımıza çıkabilir. Otoimmün ensefalit hasta sayısının gün geçtikçe artması ve psikiyatrik belirtilerin nöbetlerden sonra sıklıkla gözlenmesi bazı hastalarda primer psikiyatrik hastalıklar ile otoimmün ensefalit tanısı ayırımında zorluklara yol açmaktadır. Otoantikor sonuçlarını beklemeden otoimmün ensefalit lehine ipucu verecek bir takım klinik bulgular belirtilmiştir (Tablo 2.3.). Yeni başlayan progresif seyreden bellek kaybı ve bilişsel işlevlerde bozulma, yeni başlangıçlı dirençli epilepsi veya status epileptikus, etiyojisi bilinmeyen hareket bozuklukları, otonomik instabilite, viral enfeksiyon sonrasında uygun tedaviye rağmen progresif seyirli veya nüks eden nörolojik belirti ve bulgular, otoimmün hastalık öyküsü, kanser tanısı almış olmak da sayılabilir (Herken ve Prüss, 2017; Ramirez-Bermudez ve ark., 2024). Özellikle fasiyobrakial distonik nöbetlerin ve EEG'de "delta brush" paterninin görülmesi, BOS'ta inflamatuvar bulguların varlığı ve Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de limbik yapılarda T2- weighted Fluid-Attenuated Inversion Recovery (T2/FLAIR) hiperintensite destekleyici bulgulardır (Graus ve ark., 2016; Lancaster, 2016).



Şekil 2.1: En yaygın otoimmün ensefalit formlarının klinik özellikleri (Varley ve ark., 2023’ den kullanılmıştır) Nadir veya bilinmeyen (0 = turkuaz) ile yaygın (4 = kırmızı) arasında değişen özellik sıklıklarıyla otoantikor ilişkili ensefalit sendromlarının sıklığı.

Tablo 2.3: Otoimmün ensefalit tanısında ipuçları (Graus ve ark., 2016; Lancaster, 2016)

Bulgular	Açıklama
Subakut klinik seyir	1-3 ay
Viral hastalığa benzer prodrom	Ateş, halsizlik, baş ağrısı, gastrointestinal semptomlar vb..
Nörokognitif defisitler	Ajitasyon, apati, katatoni, sanrılar, irritabilite, mani, psikoz, paranoya
Nörolojik muayenede anormal bulgular	Ataksi, beyin sapı bulguları, miyoklonus, tremor, myelopati
Subakut hareket bozuklukları	Diskinezi, distoni, koreoatetoz, myokloni
Subakut uyku bozuklukları	Santral uyku apnesi, santral nörojenik hipoventilasyon, narkolepsi
Subakut otonomik bozukluklar	Hiperhidrozis, taşikardi, labil kan basıncı, santral hipoventilasyon, gastrointestinal veya üriner işlev bozukluğu
Yeni başlayan fokal nöbetler veya status epileptikus	Sıklıkla antiepileptik tedaviye yanıt kötü

Tablo 2.3: Otoimmün ensefalit tanısında ipuçları (Graus ve ark., 2016; Lancaster, 2016) (Devam)

Yeni başlangıçlı fokal EEG anormallikleri	Fokal epileptik veya yavaş dalga aktivitesi (özellikle temporal lobdan başlayan)
Beyin MRG anormallikleri	Temporal lob medialinde bilateral T2-FLAIR görüntülerde hiperintensite, gri ve ak maddede multifokal değişiklikler
İnflamatuvar BOS	Hafif-orta pleositoz (lökositler 5-100/mikrolitre)
Malignite veya malignite risk faktörleri	Paraneoplastik otoimmün ensefalit riski yüksek

2.2.1. Psikiyatrik bulgular

Saldırganlık, sinirlilik, duygudurum değişiklikleri, halüsinasyonlar ve uyku bozuklukları sıklıkla görülen psikiyatrik bulgulardır. NMDAR ve AMPA reseptör antikoru ilişkili ensefalit olgularında daha belirgindir (Uy ve ark., 2021). NMDAR-antikor ensefalitinde psikoz, davranış değişikliği ve katatoni, ilk başvuru nedenleri dahi olabilir ancak kısa süre içinde klinik tabloya eklenen amnezi ve nöbetler psikiyatrik hastalıklar ile ayrımında yol göstericidir (Al-Diwani ve ark., 2019).

2.2.2. Bilişsel değişiklikler

Birçok otoimmün ensefalit olgusunda, ilk başvuru anında oryantasyon bozukluğu, konfüzyon, konfabülasyon ve amnezi görülür. Bu belirtiler, limbik sistem tutulumu ve özellikle hipokampus lezyonları ile ilişkili olabilir. LGI1-antikor ve NMDAR-antikor ensefalitinde amnezi belirgindir. LGI1-antikor ensefalitinde, karakteristik olarak hem anterograd hem de otobiyografik retrograd amnezi görülür (Miller ve ark., 2020).

2.2.3. Nöbet

Nöbet otoimmün ensefalitte sıklıkla gözlenen nörolojik semptomlardan biridir. Sıklığı ve nöbet tipi otoimmün ensefalit alt tipine göre değişkenlik gösterir. Antikor pozitif 3722 OE hastasında yapılan bir çalışmada %69,9 oranda klinik nöbet gözlemlendi. Anti-NMDAR pozitif olgularda ise bu oran %71,8 idi. Tüm OE hastalarında ve anti-NMDAR alt grubunda nöbetlerin genç hastalarda daha yaygın olduğu görüldü (Yeshokumar ve ark., 2021). Anti-NMDAR ensefalitinde sıklıkla yeni başlangıçlı ve dirençli status epileptikus ve jeneralize tonik-klonik (JTK) nöbetler olmasının yanı sıra daha nadiren fokal nöbetler de görülür. LGI1 antikor pozitif OE olgularında sıklıkla

mezial temporal lob epilepsisi (MTLE) benzeri nöbetler ve bilateral tonik-klonik nöbetler görülmekle beraber daha spesifik olarak ise fasiobrakial distonik nöbetler gözlenir (Wang ve ark., 2020).

LGI1 antikor ilişkili ensefalit hastalarında tanımlanmış fasiobrakial distonik nöbetler, gün içinde tekrarlayan kısa süreli ipsilateral yüz ve kolu etkileyen nöbetlerdir (Irani ve ark., 2013). LGI1 antikor pozitif olgularda gözlenen bir diğer nöbet tipi de kısa süreli ve gün içinde tekrarlayan piloereksiyon nöbetleridir. Bu hastalarda gözlenen paroksizmal baş dönmeleri de iktal olabileceği bildirilmiştir (Gadoth ve ark., 2017). CASPR2 antikor ensefalitinde fokal nöbetler yaygın görülen nöbet türüdür. LGI1 ve CASPR2 ensefalitli olgularda yapılan bir çalışmada 8 CASPR2 ensefalit olgusunun %50'sinde fokal farkındalığın korunduğu nöbetler, %25'inde fokal farkındalığın bozulduğu nöbetler ve %25'inde jeneralize tonik-klonik nöbetler gözlenmiştir (Baumgartner ve ark., 2022).

LGI1 ve CASPR2 antikor ensefalitlerinde yaygın görülen fokal nöbetler sıklıkla retrograd amnezi ile ilişkili olması üzerine fark edilmeme riski yüksektir. Nöbetler bilişsel bozukluk ile birlikteliği ele alındığında panik atak veya dezoryantasyon olarak yanlış yorumlanabilir. Diğer etyolojilere bağlı nöbetlere göre daha kısa sürelidir ve nöbet sonrası konfüzyon nadirdir. Akut dönemde sık tekrarlayan ve antiepileptik tedaviye dirençli nöbetler ile karşılaşılsa da bu nöbetler immünosüpresif tedaviye dramatik yanıt verir ve uzun dönem sonuçları iyidir (Thompson ve ark., 2018; Dubey ve ark., 2020). Anti-GABA-B-R ensefaliti tanısı almış 23 hasta ile yapılan bir çalışmada başlıca belirtilerin epileptik nöbetler (%65), davranışsal anormallikler (%52) ve kognitif bozukluk (%48) olduğu gösterilmiştir. MRG bulguları incelendiğinde 5 (%22) olguda kortekste T2 FLAIR hiperintens lezyonların olduğu ancak farklı bölgelerin etkilendiği görülmüştür (Li ve ark., 2024).

2.2.4. Hareket bozuklukları

NMDAR-antikor ensefalitinde çeşitli hareket bozuklukları izole veya birlikte gözlenebilir. Hastalarda sıklıkla kore, stereotipi ve distoni izlenir (Varley ve ark., 2019). Glisin reseptörü (GlyR) ve dipeptidil peptidaz benzeri protein 6 (DPPX) antikorlarıyla ilişkili ensefalit sendromları hiperekpleksi ve miyoklonus ile

karakterizedir (Carvajal-González ve ark., 2014). GlyR-antikor ensefalitinde ek olarak rijidite ve düşmeler, DPPX-antikor ensefalitinde diyare görülür. Yürüyüş bozuklukları CASPR2 ve IgLON5 (immünoglobulin benzeri hücre adezyon molekülü 5) antikor ensefalitlerinde siktir (van Sonderen ve ark., 2016). IgLON5 buna ek olarak aksiyel rijidite ve uyku bozukluğu ile, CASPR2 epizodik veya kalıcı ataksi ile karşımıza gelir.

2.2.5. Otonom sinir sistemi fonksiyon bozuklukları

Birçok alt tipinde gözlenen otonom fonksiyon bozuklukları hayatı tehdit edici hale gelebilir. Bu yüzden yakın takip gerekir. NMDAR antikor ensefalitinde, ritm bozuklukları, ortostatik hipotansiyon ve kabızlık sık karşılaşılan otonom sinir sistemi tutulumlarındandır. (Uy ve ark., 2021). Retrospektif NMDAR ensefaliti olgularını otonom sinir sistemi fonksiyon bozukluğu olup olmamasına göre inceleyen bir çalışmada anti-NMDAR ensefaliti olan toplam 119 hastanın %61,3'ünde otonomik disfonksiyon varken, %38,7'sinde otonomik disfonksiyon yoktu (Yan ve ark., 2021).

2.2.6. Ağrı

CASPR2 otoantikor sendromunda, olguların %60'ında vücudun değişik bölgelerinde ağrı şikayeti bildirilmiştir (Gadoth ve ark., 2017). Periferik sinir hipereksitabilite sendromu (nöromiyotoni, fasikülasyonlar, kramplar ve miyokimi) bağlamında ortaya çıkabilir. GlyR antikor ensefalitinde hastalar allodini, dizestezi ve belirgin kaşıntıdan şikayet ederler. Genellikle devamlılık gösteren bir ağrıdır. İmmünoterapiye kısmi yanıt verir (Carvajal-González ve ark., 2014).

2.3. Otoimmün Ensefalitlerde Tanı

Otoimmün ensefalit tanısı, karakteristik klinik semptomlara sahip hastalarda spesifik antinöronal antikorların saptanmasıyla konur. Ne var ki, hastaların tümünde antikor saptanamamaktadır. Bu hastalara seronegatif otoimmün ensefalit tanısı konur. Seronegatif grupta, antikor varlığı gösterilemese dahi, otoimmün etyolojiyi destekleyen birtakım bulgular mevcuttur (Dalmau ve Graus, 2023). Otoimmün ensefalit tanısı için 2016 yılında Francesc Graus ve ark. tarafından kesin (Tablo 2.4.) ve olası (Tablo 2.5.) tanı kriterleri ileri sürülmüştür (Graus ve ark., 2016).

Tablo 2.4: Kesin otoimmün ensefalit tanı kriterleri (Graus ve ark., 2016' dan kullanılmıştır)

Aşağıdaki 4 kriterin hepsi sağlanmalı	
1.	Subakut başlangıçlı (3 aydan kısa sürede ilerleyen) çalışma belleği bozukluğu, epileptik nöbetler veya limbik sistem tutulumunu düşündüren psikiyatrik semptomlar
2.	T2/FLAIR beyin MRG'de medial temporal loblarda bilateral hiperintensite
3.	Aşağıdaki 2 kriterden en az biri: a) BOS'ta pleositoz ($>5/\text{mm}^3$ beyaz küre) b) EEG'de epileptik deşarjlar veya temporal lobları içeren yavaş dalga aktivitesi
4.	Alternatif tanılar dışlanmış olmalı

Tablo 2.5: Olası otoimmün ensefalit tanı kriterleri (Graus ve ark., 2016' dan kullanılmıştır)

Aşağıdaki 3 kriterin hepsi sağlanmalı	
1.	Subakut başlangıçlı (3 aydan daha kısa sürede ilerleyen) çalışma belleği (kısa süreli bellek) bozukluğu, mental durum değişikliği (bilinç bozukluğu, kişilik değişikliği) veya psikiyatrik semptomlar
2.	Aşağıdaki 4 kriterden en az bir tanesi: a) Yeni başlangıçlı merkezi sinir sistemi bulguları b) Epileptik nöbet (öncesinde epilepsi tanısı olmamak kaydıyla) c) BOS'ta pleositoz ($>5/\text{mm}^3$ beyaz küre) d) Ensefaliti düşündüren MRG bulguları
3.	Alternatif tanılar dışlanmış olmalı

Otoimmün ensefalitler arasında klinik benzerlikler ve ayırıcı tanı zorluğu mevcut olmakla beraber, birtakım klinik bulguların varlığı bazı otoantikor tiplerinin mevcudiyetini işaret edebilir. Distoni, kore, orofasyal diskineziler anti-NMDAR ensefalitini düşündürürken fasyobrakial distonik nöbetler anti-LGI1, periferik sinir hipereksitabilitesi anti-CASPR2, gastrointestinal semptomlara ikincil kilo kaybı anti-DPPX ensefalitini düşündürür (Abbatemarco ve ark., 2021; Graus ve ark., 2016).

Her ne kadar antikor pozitifliği tanı açısından önemli ise de, klinik tablonun ağırlığı nedeniyle tedavi başlama kararı sıklıkla doğrulayıcı antikor test sonuçları elde edilmeden önce verilir. Erken dönemde alternatif etyolojilerin göz önünde bulundurulması ve iyi bir ayırıcı tanı yapılması oldukça önemlidir. Özellikle enfeksiyöz etyolojiler, immünomodülatör tedavilere başlamadan önce mutlaka dışlanmalıdır.

2.3.1. Tanıda yardımcı testler

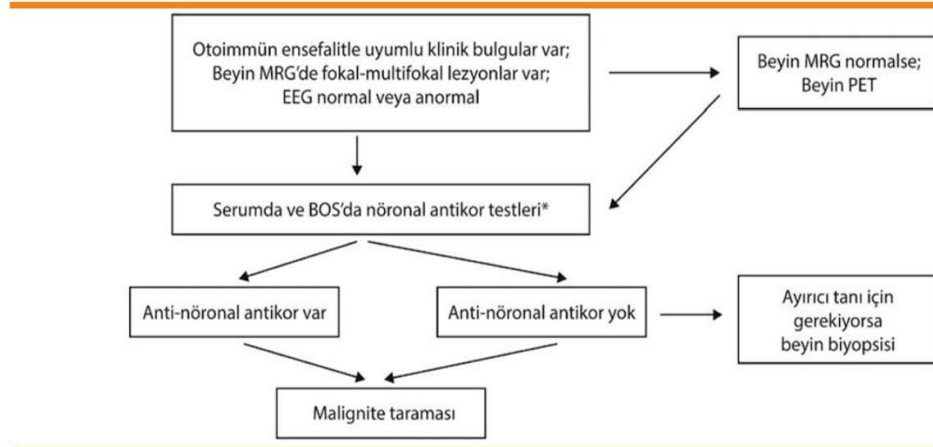
2.3.1.1. Beyin MRG

Hastalarda mümkünse epilepsi protokolünde ince kesitli kontrastlı beyin MRG istenmelidir. Hipokampal ve temporal lezyonlar açısından dikkatle incelenmelidir (Graus ve ark., 2016). Otoimmün ensefalitlerde ilk günlerde beyin MRG normal olabileceğini akılda bulundurulmalı, gerekirse kontrol görüntüleme ile anormal bulgular açısından yakın takipte olunmalıdır. Anti-NMDAR antikor ensefalitinde MRG'nin takiplerde de normal olabileceği unutulmamalıdır. Aksine, viral ensefalitler veya status epileptikusta da temporal lobda hiperintens lezyonlar görülebilir. GABA-AR-antikor ensefaliti olan hastaların MRG'sinde multipl kortikal/subkortikal T2/FLAIR lezyonlar görülür. Anti-Ma2, anti-Ri antikor ensefalitlerinde beyin sapı tutulumu olabilir (Abbatemarco ve ark., 2021).

Limbik ensefalitle uyumlu klinik bulgular ile başvuran hastada, beyin MRG'de bilateral mezial temporal loblarda T2/FLAIR kesitlerde hiperintens tutulum varsa, nöronal otoantikorlar negatif olsa bile otoimmün ensefalit tanısı konulabilir. MRG'de sıklıkla beklenmemekle beraber bazı hastalarda yoğun olmayan diffüz veya yama tarzında kontrast tutulumu görülebilir. Beyin MRG, otoimmün ensefalit ile uyumlu lezyonun saptanmasının yanı sıra ayırıcı tanıda inme, vaskülit, demiyelizan hastalıklar veya metastatik lezyonlar gibi diğer nedenlerin dışlanmasında önemli rol oynar.

2.3.1.2. Florodeoksiglukoz (FDG)-pozitron emisyon tomografisi (PET)

Özellikle beyin MRG normal olan hastalar için FDG-PET yol gösterici olabilir (Abboud ve ark., 2021; Şekil 2.2.). Bilateral temporal hipermetabolizma ve bilateral oksipitoparietal hipometabolizma en sık görülen bulgulardır. Ancak epileptik nöbetler de FDG-PET'de hipermetabolik değişikliklere neden olabileceği unutulmamalı ve olgudaki klinik bulguları da bilen tecrübeli hekimlerce yorumlanmalıdır (Hebert ve ark., 2022).



Şekil 2.2: Otoimmün ensefalitlerde tanı algoritması (Abboud ve ark., 2021' den kullanılmıştır) *Rutin serum ve BOS testleri, ayırıcı tanıda yer alan hastalıkları dışlamaya yönelik diğer testler de istenmelidir.

Erken evrelerde beyin MRG'den daha sensitif olduğu bildirilmiştir. Probasco ve arkadaşlarının otoantikor pozitif 32 otoimmün ensefalit hastası ile 250 sağlıklı kontrolden oluşan retrospektif analizinde, FDG-PET vakaların %82'sinde anormaldi. Vakaların %40'ında MRG anormalliği, %62'sinde BOS inflamatuvar bulguları ve %30'unda başlangıç EEG'sinde anormallik tespit edildi (Probasco ve ark., 2017). Moreno-Ajona ve arkadaşlarının tanı konulan 6 otoimmün ensefalit olgusunda (2 olgu anti-LGI1, 1 olgu anti-NMDA-R, 2 olgu anti-CASPR2 ve 1 olgu seronegatif) tüm hastalarda FDG-PET anormalliği tespit edildi. Üç vakada ise MRG anormalliğinden önce meziyotemporal lob hipermetabolizması gözlemlendi (Moreno-Ajona ve ark., 2020).

2.3.1.3. BOS

Otoimmün ensefalit düşünülen tüm hastalarda BOS tetkikleri mutlaka incelenmelidir. BOS'da sıklıkla hücre sayımı, protein, biyokimya tetkikleri ve menenjit paneli tüm olgularda çalışılmaktadır. Klinik şüphe varlığında kültür ve sitoloji de çalışmaya eklenmektedir. Ayrıca, serumda antikor saptanamayan olgularda BOS'ta otoimmün ensefalit paneli de çalışılabilir. BOS'ta aynı zamanda OKB pozitifliği görülebilir ve inflamasyonun göstergelerinden biri olarak kabul edilir. IgG indeksi artmış (>0.7) olabileceğine dair yayınlar mevcuttur (Balcerac ve ark., 2025).

BOS bulguları OE olgularında genellikle normal veya hafif-orta derece artmış hücre sayısı ve protein düzeyi gösterir. Otoimmün ensefalit tanılı 95 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada BOS bulguları incelenmiş ve hastaların %27'sinde BOS hücre sayısı ve protein seviyelerinin normal olduğu gösterilmiştir (Hébert ve ark., 2020). Otoimmün ensefalit hastalarında BOS hücre sayımında hafif artış genellikle 5–50/mm³ ve orta düzeyde artış 50-100/mm³ olarak belirlenmiştir (Graus ve ark., 2016). BOS proteini için >45 mg/dL değerler artmış BOS proteini olarak belirlenmiştir (Hebert ve ark., 2019). BOS glikoz değerleri bakteriyel ve mikobakteriyel enfeksiyonlarda düşük olabilirken, OE hastalarında genellikle normaldir (Armangue ve ark., 2014).

2.3.1.4. Antikor paneli

Otoimmün ensefalit şüphesi olan hastalarda, doğru tanıya erken ulaşmak amacıyla, tek tek spesifik antikorlar çalışmak yerine antikor paneli istenmesi önerilir. Anti-NMDAR IgG, anti-GAD65 IgG, anti-glial fibriler asidik protein (GFAP) IgG antikorları için BOS daha spesifik iken, anti-LGI1 IgG ve anti-CASPR IgG antikorları için serum daha spesifiktir. Mümkünse antikor paneli hem serum hem de BOS'dan istenmelidir. Nadiren FBDN olan hastalardan sadece serumda LGI1 testi, EEG'de "delta brush" olan ve klinik bulguları uyumlu olan hastalardan sadece BOS NMDAR-antikoru istenebilir (Graus ve ark., 2016). Otoimmün ensefalitte her ne kadar klinik olarak tanı konulup antikor sonucu beklenmeden tedavi başlanıyor olsa da tanıyı kesinleştirmek, prognoz öngörmek, tedaviye yön vermek ve gerekli durumlarda kanser taramasını hedefe yönelik olarak yapabilmek adına gecikmeden antikor testleri çalışılmalıdır (Abbatemarco ve ark., 2021; Hebert ve ark., 2022).

Otoantikor testleri gönderilirken hastaların klinik bulguları hakkında bilgi verilmesi ne kadar önemli ise sonuçları yorumlayan hekimlerin otoantikor testlerinin duyarlılık ve özgüllüğündeki farklılıkları dikkate alması da bir o kadar önemlidir. Bu farklar bazı laboratuvarlarda 'sabit' hücre bazlı analiz kitlerinin bazılarında ise canlı hücre bazlı analizlerin kullanılmasından kaynaklanmaktadır. Canlı olmayan 'sabit' hücre temelli testler, fiksasyonla doğal antijen yapısını değiştirerek fizyolojik olmayan otoantijenler oluşturmaktadır (Ramanathan ve ark., 2021).

Canlı hücre tabanlı analizler, antikorların in vivo ortamda karşılaşacağı hedef yapılarla en yüksek yapısal benzerliğe sahip antijenlere bağlanmasını sağlayarak otoantikorları daha özgün şekilde tespit eder. Canlı hücre bazlı analizler genellikle sabit hücre bazlı olanlardan daha duyarlıdır (McCracken ve ark., 2017). Bu nedenle, spesifik klinik bulguların olması durumunda sabit hücre bazlı analiz ile negatif sonuçlanan test varlığında klinisyenler örneklerin bir referans laboratuvarında tekrar test edilmesini düşünmelidir (Uy ve ark., 2021). Yine de otoimmün ensefalitlerin antikor negatif olabilecekleri de unutulmamalıdır. Tüm biyobelirteçlerin ticari olarak temin edilebilir testleri olmadığı da göz önünde bulundurulduğunda, negatif sonuçlar ile otoimmün ensefalit dışlanmamalıdır (Hacohen ve ark., 2013).

2.3.1.5. EEG

Status epileptikus (SE), 5 dakikadan uzun süren klinik ve/veya elektrografik nöbet aktivitesi veya bilişte düzelme olmaksızın tekrarlayan nöbetler olarak ifade edilir (Khoueiry ve Alvarez, 2023). Daha uzun süren SE durumunda nöranal ölüm gerçekleşir ve önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (Bone, 1993). SE'nin yıllık insidansı dünya çapında 100.000'de 12,6 olarak bildirilmiştir (Lv ve ark., 2017). SE'nin tanınması çok daha kolay olan inme, enfeksiyon ve antiepileptik tedavide yetersizlik veya uyumsuzluk gibi nedenleri dışında otoimmün nedenlerin de yer aldığı bilinmektedir (Trinka ve ark., 2012). Otoimmün ensefalitlerde tedaviye dirençli nöbetler ve status epileptikus oldukça sıktır (Common, 2016). En sık GABA-A-R ve GABA-B-R antikor ilişkili alt tipinde bildirilmiştir (Petit-Pedrol ve ark., 2014; Uy ve ark., 2021). Otoimmün ensefalitte NKSE gözden kaçabilen bir tablodur. Konfüzyon, davranış değişikliği veya ajitasyon ile başvuran hastalarda düşünülmelidir. EEG bu açıdan hastalarda tanıda kritik öneme sahiptir (Sutter ve ark., 2011). Genellikle anti-LGI1, anti-GABA-A-R ve anti-NMDAR alt tiplerinde gözlenir. NKSE, anti-NMDAR ilişkili ensefalitte ön planda olan bellek bozukluğu ve psikiyatrik bulgular sebebi ile göz ardı edilebileceğinden EEG ile dışlanmalıdır (Moreno-Avellán ve ark., 2025).

Ensefalopatinin NKSE ile ayırıcı tanısının yapılmasında, ensefalopatinin derecesinin ve lokalizasyonunun değerlendirilmesinde, interiktal ya da iktal epileptiform aktivitenin monitorizasyonunda EEG önemli bir tanı aracıdır (Baysal-Kirac ve ark.,

2015; Common, 2016). EEG aynı zamanda fokal, multifokal ve jeneralize epileptiform anormalliklerin tespit edilmesinde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde rol alır (Abboud ve ark., 2021; Greenlee ve ark., 2021). Otoimmün ensefalitlerde görülebilen EEG bulguları sıklıkla fokal yavaşlama, nöbet aktivitesi, lateralize periyodik deşarjlar ve "delta brush" paternidir. LGI1 ensefalitinde subklinik nöbet aktivitesi sıktır. Klasik fasiyobrakiyel distonik nöbetler klinik olarak gözlenirse de EEG normal olabilir (Patel ve ark., 2022). Baysal-Kirac ve ark. çalışmasında seropozitif grup ile seronegatif grup arasında EEG bulgularını karşılaştırmış, seropozitif gruba spesifik bulgular olmadığı sonucuna varılmıştır. Seropozitif otoimmün ensefalitte EEG'de devamlı teta ve delta ritimleri ve frontal intermitan ritmik delta aktivitesi (FIRDA) daha sık olduğu bildirilmiştir (Common, 2016).

Anti-NMDA reseptör ensefaliti vaka serisinde 92 hastada EEG monitorizasyonu sonuçlarına göre %77'sinde epileptik deşarj olmaksızın jeneralize veya frontotemporal bölgede yavaş veya düzensiz aktivite (delta-teta) tespit edildi (Dalmau ve Rosenfeld, 2008). Extreme delta paterni, anti-NMDAR ensefalit olgularında görülen bir EEG bulgusudur ve daha uzun süreli hastalık aktivitesi ve uzun hastane yatışı ile ilişkilidir (Schmitt ve ark., 2012). Anti-LGI1 ensefaliti tanılı 38 hasta ile yapılan bir çalışmada EEG bulguları incelendiğinde olguların %25'inde zemin ritminde fokal yavaşlama ve %31'inde epileptik aktivite tespit edildi. Toplam 13 hastada ise EEG kaydı sırasında klinik nöbet aktivitesi izlendi. Fasiobrakial distonik nöbetlerin EEG korelasyonu görülmedi (van Sonderen ve ark., 2016). CASPR2 ilişkili ensefalitte de benzer tablo görülür. 38 CASPR2 ensefaliti olgusu ile yapılan incelemede hastaların %30'unda normal EEG bulguları gözlenirken, %41'inde epileptik aktivite ve %33'ünde zemin ritminde yavaşlama gösterilmiştir (van Sonderen ve ark., 2016). Limotai ve arkadaşlarının OE tanısında EEG bulgularının özgüllüğü üzerine yaptığı çalışmasında posterior dominant ritmin önemi üzerine durulmuştur. Kısa süreli, düzensiz veya baskılı posterior dominant ritm ile OE arasında özellikle NMDAR alt grubunda anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0.007$) (Limotai ve ark., 2018).

2.3.1.6. Malignite taraması

Malignite taramasında esas amaç altta yatan tümör varsa erken tespit edilmesi ve tedavi edilmesidir. Aynı zamanda immün tedavilerin planlanmasında da rol oynar. Hücre içi antijenlere karşı antikor pozitif olan hastalar yüksek risklidir. Sigara içenlerde ve ileri yaşta da risk artar (Hebert ve ark., 2022). Otoimmün ensefalitlerde sıklıkla KHAK, meme ve over kanseri, over teratomu gözlenir. NMDAR-antikor ensefalitinde over teratomu çok daha sıktır (Greenlee ve ark., 2021). Paraneoplastik sendromlarla birlikteliği sık olan oto-antikor varlığında daha dikkatli olmalı ve tarama sonuçları negatif olsa dahi, 3-5 yıl boyunca, 6-12 aylık aralıklarla tarama tekrarlanmalıdır. Tümör riski düşük olan bir antikor saptanmış ise 3 yıl boyunca yılda bir kez tarama yapmak yeterlidir (Graus ve ark., 2016). Torakoabdominopelvik bilgisayarlı tomografi (BT) öncelikle istenmelidir ancak erken evre meme kanseri ve testis kanserinde yeterli olmayabilir. Doğurganlık çağındaki kadınlarda pelvik BT yerine MRG önerilir (Tablo 2.6). Erken evre tümörlerde en sensitif tetkik tüm vücut FDG-PET'tir (Flores ve ark., 2024; Hebert ve ark., 2022).

Tablo 2.6: Paraneoplastik nörolojik sendromlarda onkolojik tarama önerileri (Flores ve ark., 2024' ten kullanılmıştır)

Şüphelenilen kanser türü	Onkolojik tarama için öneriler
KHAK ve malign timoma	Torax BT ± FDG-PET/BT.
Meme kanseri	Mamografi (genç kadınlarda meme ultrasonografi (USG) ± meme MRG. Negatif ise, FDG-PET/BT.
Over teratomu	Transvajinal USG ± pelvis/abdomen MRG. Negatif ise, ekstrapelvik teratomları arayan pelvis BT.
Over karsinomu	Transvajinal USG ± pelvis/abdomen MRG veya FDG-PET/BT.
Testis tümörleri	Pelvik bölgenin USG ± BT'si; MRG, özellikle çocuklarda BT'den üstün olabilir. USG'de mikrokalsifikasyonlar, Ma2 antikorları ve <50 yaş erkeklerde uyumlu nörolojik fenotip varsa testis biyopsisi önerilebilir.
Hodgkin lenfoma	Tüm vücut BT veya FDG-PET/BT.
Nöroblastom	BT + MRG (özellikle torasik tümörlerin evrelemesinde MRG tercih edilir); göğüs grafisi, abdominal USG ve metabolik incelemeler duyarlılığı düşüktür.
Bilinmeyen	Tüm vücut BT'si negatif ise FDG-PET/BT ile ileri tetkik yapılabilir.

2.3.1.7. Kan testleri

Anti-nöronal antikorlar dışında otoimmün ensefalitlerde tanıda yardımcı kan testi yoktur. Ancak ayırıcı tanıda diğer sebeplerin dışlanması için metabolik ve hormonal paneller, inflamasyon belirteçleri, infektif paneller, antitiroid antikorları, şüpheli

durumlarda toksikoloji taraması, amonyak, B12 vitaminleri, elisa testleri istenmelidir. LGI1-antikor ensefalitinde hiponatremi görülebilir (Abbatemarco ve ark., 2021; Hebert ve ark., 2022).

2.3.1.8. Beyin biyopsisi

Beyin MRG normal sınırlarda veya tipik otoimmün ensefalit MRG tutulum paterni varlığında beyin biyopsisi gerekli değildir. MRG'de atipik bulgular veya kitleyi düşündüren bulgular varsa biyopsi gerekebilir. Otoimmün ensefalit hastalarının biyopsi bulgularında perivasküler ve parankimal T ve/veya B hücre infiltrasyonu görülür (Greenlee ve ark., 2021).

2.3.2. Ayırıcı tanı

Otoimmün ensefalitin ayırıcı tanısı hem ensefalit hem ensefalopati hali açısından geniş bir klinik yelpazede incelenebilir. Enfeksiyon, toksik ve metabolik bozukluklar, vasküler bozukluklar, neoplastik bozukluklar, demiyelinizan ve inflamatuvar bozukluklar, psikiyatrik hastalık ve demans gibi çeşitli hastalıklar bu klinik tabloları yapabilir (Dalmau ve Rosenfeld, 2008; Vincent ve ark., 2011). Beyin sapı ensefaliti baskın klinik tabloda ayırıcı tanıda beyin sapına yatkınlığı bilinen multipl skleroz, Behçet hastalığı, Listeria ve tüberküloz enfeksiyonu gibi hastalıklar da incelenmelidir (Moragas ve ark., 2011).

2.4. Nöronal Hücre Yüzeyi Protein Antikor Sendromları

2.4.1. Anti-NMDA reseptör ensefaliti

Genellikle genç yetişkin ve kadınlarda gözlenen, en sık karşılaşılan otoimmün ensefalit alt tiplerinden biridir (Dalmau ve ark., 2007). Prodromal dönemde baş ağrısı, ateş veya gribal belirtiler gözlenebilir. Akut veya subakut süreçte semptomlar ilerleyerek ana klinik tablo oluşur (Dalmau ve ark., 2011; Titulaer ve ark., 2013). Ön planda bilinçte bozulma, bellek bozukluğu, nöbetler ve psikiyatrik belirtiler gözlenmektedir. Hastalar sinirlilik, tuhaf davranışlar, saldırganlık halüsinasyonlar, sanrılar ve anormal söylemlerden yakınabilmektedir (Gombolay ve ark., 2024; Guasp ve ark., 2021). Semptomların başlangıcından itibaren hastalarda sıklıkla uyku

bozukluklarına rastlanmaktadır. İnsomni, hipersomni ve kabus bozuklukları sık görülmekle beraber başlangıç döneminde insomni tedavi sonrası ise hipersomni ön plana çıkmaktadır (Ariño ve ark., 2020). Daha seyrek olarak da katatoni, diskinezi, otonomik bulgular ve dil işlev bozuklukları görülebilir (Baizabal-Carvallo ve ark., 2013; Luca ve ark., 2011). Anti-NMDA reseptör ensefaliti tanı kriterleri için aşağıdaki 3 kriterin de karşılanması gerekmektedir.

Olası NMDAR ensefaliti;

1. Aşağıdaki altı ana semptom grubundan en az dördünün hızlı başlangıcı (<3 ay):

Anormal (psikiyatrik) davranış veya bilişsel işlev bozukluğu

Konuşma bozukluğu

Nöbetler

Hareket bozukluğu, diskineziler veya rijidite/anormal postürler

Bilinç düzeyinde azalma

Otonomik disfonksiyon veya merkezi hipoventilasyon

2. Aşağıdaki laboratuvar sonuçlarından en az biri:

Anormal EEG (fokal veya diffüz yavaş veya düzensiz aktivite, epileptik aktivite veya extreme delta brush)

Pleositoz veya BOS'da oligoklonal bant

3. Diğer bozuklukların makul şekilde dışlanması

Kesin NMDAR ensefaliti;

1. Diğer bozuklukların makul şekilde dışlanmasının ardından, altı ana semptom grubundan bir veya daha fazlasının varlığında IgG anti-GluN1 antikorları varlığı

Epileptik nöbetler hastalığın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir. Hastaların %80'i jeneralize tonik klonik nöbetler ve %74'ü farkındalığın korunduğu fokal nöbetler geçirdiği bildirilmiştir (Graus ve ark., 2016; Patel ve ark., 2022). Yapılan bir çalışmada anti-NMDAR ensefalit tanılı hastalarda nöbetler %76'sında bildirilmiş olsa da, hastaların yalnızca küçük bir grubunda EEG'de epileptiform aktivite kanıtı tespit edilmiştir. Anti-NMDAR ensefaliti olan çocuklarda EEG'de sıklıkla zemin aktivitesinde yaygın yavaşlama görülmüştür (Schmitt ve ark., 2012).

Sarah E Schmitt ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 23 anti-NMDAR ensefaliti hastanın EEG'leri incelenmiş ve bu hastalık için özgün olabilecek EEG desenlerini belirlemek amaçlanmıştır. Hastaların %30'unda EEG'de, her delta dalgasının üzerinde binen ritmik 20-30 Hertz (Hz) beta frekans aktivitesi patlamalarıyla 1-3 Hz'de ritmik delta aktivitesinin karakterize ettiği benzersiz bir elektrografik desen gözlemlendi. Bu desene, prematüre bebeklerde görülen delta brush EEG desenine benzemesi nedeniyle extreme delta brush adı verildi (Schmitt ve ark., 2012). Yenidoğan delta brush aktivitesi tipik olarak simetrik ancak senkron olmayan, üst üste bindirilmiş 8-20 Hz hızlı aktivite ile delta frekansı geçişlerinin bir kombinasyonudur; herhangi bir bölgede görülebilir. Uykuda ve uyanıklıkta mevcuttur ve doğumdan sonraki 1 ayda kaybolurlar (Clancy ve ark., 2003). Bunun aksine, çalışmada bildirilen extreme delta brush deseni ise, delta aktivitesinin üst üste bindirilmiş hızlı aktiviteyle, genellikle beta aralığında, neredeyse sürekli bir kombinasyonu olarak görüldü; bu aralık çoğunlukla simetrik ve senkron ve tipik olarak tüm derivasyonlarda yaygın olarak görüldü. Uyku-uyanıklık döngüleriyle değişmedi. Desen, distoni, koreoatetoz ve orofasiyal diskinezi ataklarından bağımsız olarak meydana geldi ve bu nedenle hareketle ilişkili bir eser olduğu düşünülmeydi (Schmitt ve ark., 2012).

Otoimmün ensefalit hastalarında kranyal MRG genellikle normaldir. FLAIR görüntülemesinde kortikal veya subkortikal bölgelerde hiperintens lezyonlar görülebilir (Dalmau ve Rosenfeld, 2008; Florance ve ark., 2009). PET rutin olarak yapılmazsa da serebral glikoz metabolizmasının frontal-okspital gradyanında karakteristik bir artış gösterdiği ve bunun hastalığın şiddetiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Leypoldt ve ark., 2012). Anti-NMDA reseptör ensefaliti kesin tanısı, NMDA reseptörünün GluN1 alt birimine karşı gelişen IgG antikorlarının saptanmasıyla doğrulanır (Prüss ve ark., 2010). Hastaların çoğunda intratekal antikor sentezi vardır ve antikor çalışmaları bu yüzden BOS'ta yapılmalıdır (Martinez-Hernandez ve ark., 2011). Yalnızca serum örneği test edildiğinde yanlış pozitif veya negatif sonuçlar ortaya çıkabilir.

Sonuç olarak olası anti-NMDA ensefaliti tanısını desteklemek için klinik bulguların yanı sıra MRG, EEG, BOS örneği ile test edilmesi gibi bir takım tanı testleri

önerilmiştir (Graus ve ark., 2016). Bu kriterleri karşılayan hastalarda beklenmeden tedaviye başlanmalıdır. Antikor testleri sonuçlandığında tanı ve tedavi yaklaşımı tekrar gözden geçirilmelidir. Burada önemli bir husus çok erken evrelerde kriterlerin tamamını karşılamayan veya izole nöbetler ile gelen veya kranial MRG/ EEG normal olan olgularda kriterleri bağlı kalarak tedavide gecikme yaşanmasını önlemek gerekmektedir. Anti-NMDA reseptör ensefalitinde nörogörüntüleme ve EEG bulgularının başlangıçta normal olabileceği akılda tutulmalıdır.

Birçok kronik nörolojik veya psikiyatrik bozukluğu olan hastaların bazılarında da NMDA reseptörüne karşı immünoglobulin M (IgM) ve immünoglobulin A (IgA) antikorları saptanmaktadır ancak bunlar nonspesifiktir ve NMDA reseptör ensefaliti tanısında ek bir değere sahip değildir (Hara ve ark., 2018). BOS antikorları klinik iyileşme yoksa genellikle yüksek kalırken, serum antikorları tedavi sonrası veya hastalığın ileri evrelerinde önemli ölçüde azalabilir (Florance ve ark., 2009; Okamoto ve ark., 2007). BOS antikorlarının titresi, serum titrelerine göre klinik sonuçla daha yakın bir korelasyon göstermektedir (Dalmau ve Rosenfeld, 2008; Gresa-Arribas ve ark., 2013). Ayırıcı tanıda, diğerlerinin yanı sıra anti-NMDAR ensefaliti kliniğinde öncelikli olarak psikiyatrik bozuklukları (akut psikoz veya şizofreni), malign katatoniyi, nöroleptik malign sendromu ve viral ensefaliti gözden geçirmek gerekir (Gable ve ark., 2009; Sansing ve ark., 2007). Anti-NMDAR ensefaliti sıklıkla over teratomu ile ilişkilendirilmiştir ve mutlaka tarama yapmak gerekir. 18 yaşından büyük kadın hastaların yaklaşık %45'inde tek veya çift taraflı over teratomu bulunurken, 14 yaşından küçük kadınların %9'undan azında teratom gösterilmiştir (Titulaer ve ark., 2013). Erkek hastalarda nadiren testis germ hücreli tümör, mediastinum teratomu, KHAK, hodgkin lenfoma ve nöroblastom bulunur (Lancaster ve ark., 2011; Zandi ve ark., 2009). Kontrol noktası inhibitörü kullanan birkaç hastada da anti-NMDA reseptör ensefaliti tanımlanmıştır (Williams ve ark., 2016).

Herpes simpleks viral ensefaliti, otoimmün ensefaliti tetikleyebilen kanıtlanmış tek enfeksiyondur (Leypoldt ve ark., 2013). Herpes simpleks viral ensefaliti sonrası hastaların yaklaşık %25'inde, enfeksiyonun nüksetmesi olmaksızın anti-NMDAR gibi nöronal antikorlar gelişebilir. Bu otoimmün süreç genellikle ilk enfeksiyondan 4–6

hafta sonra başlar (Armangue ve ark., 2015; Hacohe ve ark., 2013). En sık görülen semptomlar arasında davranış değişiklikleri, bilinç bozukluğu, koreoatetoz, nöbetler ve disotonomi yer alır. Özellikle çocuklarda hareket bozuklukları, gençlerde ise psikiyatrik belirtiler ön plandadır. Erken tanı ve immün tedavi, klinik iyileşmeyi önemli ölçüde artırır (Armangue ve ark., 2018).

Akut dönem tedavi sonrası taburcu olan hastaların uzun dönem sonuçları ve klinik takiplerine bakıldığında, bilişsel, davranışsal ve psikiyatrik değişikliklerin bir yıl ve daha uzun süre devam edebildiği gözlenmiştir (Heine ve ark., 2021). Anti-NMDA reseptör ensefaliti olan hastalarda %15 ila %24 oranında nüks riski vardır. Nüks, tümör yokluğunda, takiplerinde ortaya çıkan veya tekrarlayan teratomla, ilk başvuruda immünomodülatör tedavi almayanlarda ortaya çıkabilir (Gabilondo ve ark., 2011; Titulaer ve ark., 2013). Tedavide sodyum kanal blokerlerinin immünoterapi ile kombinasyonu daha etkili bulunmuştur (Graus ve ark., 2016; Patel ve ark., 2022).

2.4.2. Anti-LGI1 reseptör ensefaliti

Anti-LGI1 ensefaliti olan hastalarda bellek bozuklukları, bilinç bulanıklığı ve nöbetler gelişir (Irani ve ark., 2011; Sen ve ark., 2014). Antikor, epilepside de rolü bulunan ADAM22 ve ADAM23 proteini için ligand görevi gören, nöronal protein olan LGI1 proteinini hedef alır. Antikorların LGI1'e bağlanması sonucunda presinaptik ve postsinaptik LGI1 sinyallemesini bozar ve bunun sonucunda nöronal hiper uyarılabilirlik meydana gelir (Fukata ve ark., 2010). Fasiobrakial distonik nöbetler (FBDN) ağırlıklı olarak kolu ve ipsilateral yüzü etkileyen, sık, kısa distonik nöbet semyolojisi gösteren nöbet tipidir. Amnezi ve konfüzyon gelişmesinden önce görülebilir (Irani ve ark., 2011). FBDN beyindeki voltaj kapılı potasyum kanal kompleksinin LGI1 bileşenine karşı antikorlarla ilişkili limbik ensefalit için patognomonik görünen yeni tanımlanmış bir nöbet türüdür. LGI1 antikoruyla ilişkili limbik ensefalitin en erken belirtisi olabilir. LGI1-antikor ilişkili limbik ensefalitin klinik belirtileri genellikle immünoterapiye hızlı ve tam yanıt verir, ancak anti-epileptik ilaçlara dirençlidir (Irani ve ark., 2013).

Bazı hastalarda ise BOS analizlerinde veya MRG'de ensefalit belirtileri olmaksızın progresif bilişsel gerileme görülür (Ariño ve ark., 2016). Hastalarda hiponatremi ve hızlı göz hareketi (Rapid eye movement-REM) uyku davranış bozukluğu gelişebilir. (Sen ve ark., 2018). Kranyal MRG görüntülemesi medial temporal lob yapıları içinde T2/FLAIR hiperintensite gösterebilir (Irani ve ark., 2008; Navarro ve ark., 2016). Difüzyon kısıtlaması ve kontrast tutulumu nadir gözlenir ve genellikle alternatif etyolojileri düşündürür (Kelly ve ark., 2024). BOS tetkikleri genel olarak normal sınırdadır ama pleositoz görülebilir. BOS oligoklonal bant pozitifliği eşlik edebilir (Irani ve ark., 2010). Tümör ilişkisi %5 oranında bildirilmiştir ve en sık timoma görülmektedir (Ariño ve ark., 2016). Nüksler hastaların %35'inde ve sıklıkla da ilk altı ayda meydana gelir (van Sonderen ve ark., 2016). Nüks gözlenen hastalar daha kötü sonlanım gösterir ve kadın cinsiyet, erken yaşta başlangıç risk faktörlerindendir (Smith ve ark., 2021).

Tedaviye yanıt gösteren bir takım hasta grubunda da bilişsel eksiklikler ve özürllülük devam eder ve MRG'de hipokampal atrofi görülür (Finke ve ark., 2017). Tedaviye yanıt veren ve takibinde nüks gözlenmeyen hastalarda ise uzun vadeli epilepsi riski düşüktür (de Bruijn ve ark., 2019). Hastaların çoğunda klinik bulgular intravenöz metilprednizolon (IVMP) ile düzelir. İdame oral prednizolona en az 24-36 ay devam edilmesi önerilir. Daha erken kesilen hastaların %20-30'unda atak geliştiği bildirilmiştir. Atak gelişirse idame immünsüpresyon tedavisi başlanmalıdır (Abbatemarco ve ark., 2021).

2.4.3. Anti-Caspr2 reseptör ensefaliti

CASPR2 voltaj kapılı potasyum kanallarının normal işlevini sürdürmesinde rol oynar (Lancaster ve ark., 2011). CASPR2 otoantikorları, Caspr2 ve kontaktin-2 arasındaki hücre adhezyonunu engeller, Caspr2 seviyelerini azaltır ve farelerde geri dönüşümlü bellek bozukluğuna neden olduğu gösterilmiştir (Joubert ve ark., 2022; Patterson ve ark., 2018). Anti- CASPR2 ilişkili ensefalit, limbik ensefalit, Morvan sendromu (nöromiyotoni, hafıza kaybı ve konfüzyon, uyku bozuklukları, otonomik instabilite) ve izole nöromiyotoni dahil olmak üzere çeşitli nörolojik sendromlar ile karşımıza gelmektedir (Irani ve ark., 2012; Lancaster ve ark., 2011). Sıklıkla 65 yaş civarında

görülür ve erkeklerde baskındır. Tümör ile birlikteliği sık değildir. Timoma açısından tetkik etmek gerekir. Tümör olan olgularda Morvan sendromu gelişme olasılığı vardır. Klinik spektrum çok geniştir. Sıklıkla limbik ensefalit ve Morvan sendromu görülür. Aynı zamanda hastaların %77 sinde ensefalopati, nöbetler, serebellar disfonksiyon, periferik sinir sistemi hipereksitabilitesi, disotonomi, uykusuzluk, nöropatik ağrı veya kilo kaybı semptomlarından en az 3'ünün görüldüğü bildirilmiştir (van Sonderen ve ark., 2016).

Hastaların yaklaşık üçte birinde nöbetler görülür, en sık farkındalığın bozulduğu fokal non-motor nöbetlerdir. Ayrıca fokal motor veya duyusal nöbetler de görülür. Hastaların çoğunluğu hastalıklarının seyri sırasında jeneralize tonik-klonik nöbetler geliştirir (Garrido Sanabria ve ark., 2022). Hastaların yaklaşık üçte birinde ise ataksi, miyoklonus ve tremor gibi hareket bozuklukları görülebilir (Gövert ve ark., 2023). Hastalık yavaş seyrlidir. Hastaların çoğu immünomodülatör tedaviye yanıt verir ve yaklaşık dörtte birinde nüks gözlenir.

2.4.4. Anti-AMPA reseptör ensefaliti

AMPA reseptörüne karşı antikorlarla ilişkili ensefalit, sıklıkla 50-60 yaş kadınlarda gözlenir (Bataller ve ark., 2010; Lai ve ark., 2009). Antikorun AMPA reseptörlerine bağlanması, bu reseptörlerin geri dönüşümlü bir şekilde azalmasına neden olur. Bir hayvan modelinde, AMPA reseptör alt birimlerinin yeniden düzenlenmesine ve hafıza işlev bozukluğuna neden olduğu gösterilmiştir. (Haselmann ve ark., 2018; Peng ve ark., 2015). Bir çalışmada 22 vaka serisinde en yaygın klinik bulgunun limbik ensefalit olduğu bildirilmiştir. Daha sonra sıklıkla nöbetler, ensefalopati, motor defisit ve psikoz gelmektedir (Höftberger ve ark., 2015). Hastaların yaklaşık üçte ikisinde tümör saptanmaktadır. Sırasıyla da akciğer, timus ve meme malignitleri gözlenmektedir. BOS' ta lenfositik pleositoz sıktır (Lai ve ark., 2009). MRG bulguları genellikle anormal seyreder ve medial temporal loblarda FLAIR kesitlerde hiperintensidite gözlenir. İmmünomodülatör tedaviye yanıt iyidir. Nüks sık olmasa da gözlenebilir ve genellikle bunlar eksik tedavi yanıtı gözlenen ve status epileptikus ile başvuran hastalardadır.

Bir çalışmada da 21 hastanın 15'inde altta yatan neoplazma ve/veya immünomodülatör tedaviye tam veya kısmi yanıt gözlendiği bildirilmiştir (Höftberger ve ark., 2015).

2.4.5. Anti-GABA-A reseptör ensefaliti

GABA-A reseptörüne karşı antikorlar ilişkili ensefalit sıklıkla pediatrik vakalarda bildirilmektedir (Spatola ve ark., 2017). Klinik spektrum refrakter nöbetler, status epileptikus ve/veya epilepsia partialis continua ile hızla ilerleyen ensefalit ile karakterizedir (Petit-Pedrol ve ark., 2014). Bazı vakalarda diskineziler de gözlenir. BOS'ta lenfositik pleositoz yanı sıra artmış protein miktarı da sıktır.

Anti-GABA-A reseptör ensefalitinde MRG görüntülemeye sıklıkla multifokal kortikal/subkortikal ve yaygın FLAIR ve T2 hiperintens lezyonlar görülür (Rusche ve ark., 2024; Spatola ve ark., 2017). Hastaların yaklaşık %40'ında tümör birlikteliği bildirilmiştir ve sıklıkla timomadır (Petit-Pedrol ve ark., 2014). Hastalar immünomodülatör tedaviye yanıt verirler. Uzun dönem nöbetler için antiepileptik tedavi ihtiyacı sık gözlenir.

2.4.6. Anti-GABA-B reseptör ensefaliti

Anti-GABA-B reseptör antikor ilişkili ensefalit, limbik ensefalit, status epileptikus, ataksi, opsoklonus-miyoklonus sendromu ve hızla ilerleyen demans ile karakterize bir otoimmün ensefalit alt tipidir (Höftberger ve ark., 2013; van Coevorden-Hameete ve ark., 2019). Bir çalışmada seronegatif kabul edilen ve KHAK ilişkili limbik ensefalit hastalarında bulunan en yaygın antikorun anti-GABA-B antikoru olduğu belirtilmiştir (Boronat ve ark., 2011). Hastaların yarısı paraneoplastiktir ve hemen hemen her zaman KHAK ile ilişkilidir (Höftberger ve ark., 2013; Lancaster ve ark., 2010). MRG, hastaların yaklaşık yarısında limbik ensefalit ile uyumlu bölgelerde FLAIR ve T2 hiperintens lezyonlar gösterir. BOS pleositozu ve/veya yüksek protein seviyeleri oldukça sıktır (Höftberger ve ark., 2013). İmmünomodülatör tedavi ve tümör tedavisine yanıt iyidir. Prognozu yüksek oranda belirleyen tümörün varlığıdır (Zhao ve ark., 2020).

2.5. Nöronal Hücre İçi Protein Antikor Sendromları

2.5.1. Anti-GAD65 ilişkili ensefalit

GAD, merkezi sinir sisteminde (MSS) inhibitör nörotransmitter GABA sentezinde rol alan hız kısıtlayıcı bir enzimdir (Sano ve ark., 2025). Anti-GAD antikorları sıklıkla GAD enziminin GAD65 izoformuna karşı gelişir (Conde-Blanco ve ark., 2021). Klinik belirtiler GABA sentezinin inhibisyonu sonucu ortaya çıkmaktadır (Zhu ve ark., 2020). Anti-GAD65 antikor ilk olarak tip 1 diyabetes mellitus (DM) hastalarında tanımlanmış olmakla birlikte stiff person sendromu (SPS), otoimmün ensefalit, ataksi ve miyelopati durumlarında da görülür (Sano ve ark., 2024).

Anti-GAD65 antikoru aynı zamanda otoimmün tiroidit ve diğer sistemik otoimmün hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir (Zhu ve ark., 2020). Anti-GAD ilişkili limbik ensefalit nadir görülmekle birlikte klinik bulguları arasında nöbetler, davranış değişikliği, bilişsel bozukluk, psikiyatrik belirtiler, hareket bozuklukları ve uyku bozuklukları yer almaktadır (Tsiortou ve ark., 2021). Anti-GAD antikorlarının saptanması otoimmünitenin bir göstergesi olabilir. Düşük titrede pozitiflik sağlıklı bireylerde de görülebilen (Muñoz-Lopetegi ve ark., 2020), yüksek titre anti-GAD65 serebellar ataksi, SPS ve izole temporal lob epilepsisi ile daha çok ilişkilendirilmiştir (Saiz ve ark., 2008; Dalakas, 2022). Serum ve BOS'ta çalışılabilir fakat BOS pozitifliği nörolojik hastalıklar lehine çok daha anlamlıdır. Tetyana Blinder ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, GAD antikorlarına sahip hastalarda BOS pleositozu ve protein yüksekliğinin nadir olduğu ancak OKB pozitifliğinin %50 den fazla oranda eşlik ettiği gözlenmiştir (Blinder ve Lewerenz, 2019).

Alexis Harmon ve arkadaşlarının 10 pediatrik GAD pozitif ensefalit hastası ile yaptığı çalışmada 6 hastada başvuru anında nöbet olduğu (farkındalığın bozulduğu fokal nöbetler), bu hastaların ikisinin ise status epileptikusla başvurduğu bildirildi (Harmon ve ark., 2022). GAD antikor ilişkili epilepsili hastalarda yapılan EEG çalışmasında nonspesifik bulgular elde edilmiştir. Vakaların üçte ikisinde temporal lobda iktal veya interiktal deşarjlar görülmüş. Aynı zamanda temporal bölgede zemin aktivitesinde yavaşlama da izlenmiş (Daif ve ark., 2018).

Başka bir çalışmada da sıklıkla temporal bölgede keskin-yavaş veya yavaş dalgalar gözlenmiştir (Zhu ve ark., 2020). Akut GAD ensefalitinde en sık görülen MRG bulguları, medial temporal lobda unilateral veya bilateral T2/FLAIR hiperintensite, hipokampus ve amigdalada hiperintensite ve hipokampal atrofidir. Bazı vakalarda lezyon bölgelerinde hafif kontrast tutulumu bildirilse de sıklıkla izlenmez (Hartung ve ark., 2024). Meziotemporal yapıların volüm değerlendirmesine yönelik bir çalışmada da akut evrede sağlıklı kontrollere kıyasla daha büyük hipokampus ve amigdala hacimleri görüldü. Daha sonraki evrelerde ise bunun yerini birçok hastada özellikle medial temporal lobda skleroz ve atrofi aldı. (Wagner ve ark., 2015).

Ahmed Daif ve ark. çalışmasında PET/BT incelemelerinde hipometabolizma veya hipermetabolizma olabileceği bildirilmiştir (Daif ve ark., 2018). John C Probasco ve ark. çalışmasında ise otoimmün ensefalit tanılı 61 hastada (32 seropozitif) PET/BT taraması yapılmış ve %85 hastada PET/BT anormal saptanmıştır. 42 (%69) hastada hipometabolizma, %3 hastada hipermetabolizma, %13 hastada hem hipermetabolizma hem de hipometabolizma gösterildi. Başvuru EEG'si ve MRG daha az oranda anormallik gösterdi (Probasco ve ark., 2017). Sıklıkla bilateral tutulum olmakla birlikte asimetri gözlenebilir. Nöbetlerle ilişkili olabileceğinden EEG ile korelasyonu önerilir. Geç dönemde hipometabolizma saptanabilir. Limbik bölgeler dışında kortikal bölgelerde de izlenmektedir (Probasco ve ark., 2017). Lezyonlar sadece medial temporal lobda olsa da glial aktivasyonun tüm beyni etkilediği görülmüştür. Çalışmalarda artmış glial aktivite kötü prognoz ve artmış atak riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Wang ve ark., 2025). GAD65 eşlikçi malignite nadirdir ve düşük risk (<%15 kanser riski) bildirilmiştir (Greenlee ve ark., 2021). M P Malter ve arkadaşlarının çalışmasında GAD pozitif temporal lob epilepsili 13 hastada tedavi sonrası nöbet yanıtları incelendi. Kortikosteroid ile tedavi edilen 11 hastadan 5'i yanıt verdi. Bunun dışında intravenöz immünglobulin (IVIG), aferez, natalizumab, seçici amigdala-hipokampektomi tedavileri uygulanan vakalar bildirilse de bir hasta dışında hiçbir hastada kalıcı nöbetsizlik sağlanamadı (Malter ve ark., 2015). Bir diğer çalışmada da GAD antikör pozitif hastaların takibinde hiçbirinde tam nöbetsizlik sağlanamadığı ve tüm hastaların halen antikonvülzan ilaç kullandığı bildirildi (Valinčiūtė ve ark., 2023).

2.5.2. Anti-Yo ilişkili ensefalit

Anti-Yo antikoru veya diğer adı ile Purkinje hücre sitoplazmik antikor tip 1 (PCA1) klinikte en yaygın ataksik sendrom ile gelir ve paraneoplastik serebellar dejenerasyonun en sık sebebidir (O'Brien ve ark., 1995). Anti-Yo ilişkili ensefalit nadir görülmekle beraber sıklıkla 60 yaşlarında ve kadınlarda baskın gözlenir. Ancak erkek olgular da bildirilmiştir (Xiao ve ark., 2024).

Limbik ensefalit ve periferik nöropati gibi ekstraserebellar tutulum anti-Yo'da anti-Hu sendromuna göre daha nadir gözlenir ve daha iyi seyirlidir. Özellikle hafıza kaybı ve duygusal labilite olmak üzere bilişsel ve psikiyatrik morbidite de bu hastalarda yaygındır (Key ve Root, 2013). Kraniyal MRG bulguları erken dönemde tamamen normal olabilir. İlerleyen dönemlerde limbik ensefalit semptomları ile başvuran hastalarda temporal bölge hipokampus hiperintensiteleri ve ataksik sendrom ile başvuran hastalarda ise serebellar atrofi bulguları gözlenebilir (Peterson, 1992). Paraneoplastik serebellar dejenerasyonun altta yatan mekanizması için, serebellumda bulunan ve tümör hücreleri tarafından ektopik olarak üretilen protein 2'ye karşı bir immünolojik reaksiyon olduğu bildirilmiştir. BOS bulguları sıklıkla protein yüksekliği, lenfositik pleositoz ve oligoklonal bant pozitifliğidir (Key ve Root, 2013; Venkatraman ve Opal, 2016).

Literatürde bilinç değişikliği, psikiyatrik semptomlar, ataksi ve otonom tutulum ile tetkik edilen 78 yaşında bir erkek olguda EEG'de delta brush paterni tespit edildiği, serum testinde anti-YO antikor pozitif saptandığı ve hastaya 10 seans plazmaferez uygulandığı bildirilmiştir (Xiao ve ark., 2024). Pelvis ve meme tümörleri ile birlikteliği göz önünde bulundurulmalıdır. Akciğer kanseri olan birkaç vaka bildirilmiştir (Hasadsri ve ark., 2013). Erkek hastalarda bildirilen tümörlerin çoğu gastrointestinal sistem ve prostat adenokarsinomlarıdır (Meglic ve ark., 2001). Literatürde bir erkek hastada meme adenokarsinomuna bağlı anti-Yo antikor ilişkili otoimmün ensefalit bildirilmiştir (Tosunoglu ve ark., 2024).

Tedavi protokolleri arasında steroid, IVIG ve plazmaferez yetersiz kalabilir. Dirençli hastalarda tümör cerrahisi ve kemoterapi açısından tetkik etmek gerekir. Tedavi cevabı

yetersiz hastaların sıklıkla kötü prognozlu olduğu bildirilmiştir (Rojas ve ark., 2000). Literatürde otoimmün anti-Yo ilişkili, paraneoplastik olmayan rombensefalit tanısı konulan bir erkek hastada intravenöz immünoglobulin tedavisi (5 gün boyunca 0,4 g/kg/gün) sonrası klinik durumunda (bilinç düzeyi ve nöbetler) düzelme bildirilmiştir (Renard ve ark., 2012). Hem anti-Ri hem de anti-Yo antikör varlığı ile seyreden uterin maligniteye sahip limbik ensefalit tanılı kadın hastada 5 gün boyunca metilprednizolon ile tedavi sonrası psikiyatrik semptomlarında iyileşme gözlenmiştir ancak kısa süreli olması ve dirençli seyretmesi sebebi ile plazma değişimi ve siklofosfamid ve rituksimaba kadar giden tedavi seyri bildirilmiştir (Kim ve ark., 2016).

2.5.3. Anti-Hu ilişkili ensefalit

Anti-Hu paraneoplastik sendromlarında, kortikal gri madde, temporal loblar, beyin sapı, serebellum, dorsal kök ganglionları ve/veya otonom sinir sistemi tutulumu bulguları gözlenir (Graus ve ark., 2001; Gultekin ve ark., 2000). Tutulum multifokal olabileceği gibi birçok hastada dorsal kök ganglionu ile sınırlı kalır ve subakut duyuşal nöronopatiye neden olur (Graus ve ark., 2001). Hastaların birçoğunda eşlik eden KHAK bulunur. %15 kadarında ise malignite saptanmaz. (Graus ve ark., 2001; Sillevs Smitt ve ark., 2002).

Anti-Hu ensefalomyelitinin semptomlarının kontrol altına alınabilmesi ve tedavisi için erken tanı ve tedavinin hızlı başlanması önemlidir. Tedavide immünoterapi kadar tümörün çıkarılması da büyük önem arz eder. (Graus ve ark., 2001).

Bir çalışmada immünoterapide anti-Hu antikör ilişkili ensefalit olguları için rituksimab kullanımının faydasından bahsedilmiştir (Shams'ili ve ark., 2006).

2.5.4. Anti-Ma2 ilişkili ensefalit

Anti-Ma2 ile ilişkili ensefalit daha çok izole veya kombine limbik, diensefalik veya beyin sapı ensefalopatisi ile karşımıza gelir (Dalmau ve ark., 2004). MRG görüntülemelerde bu bölgelerde hiperintens tutulum gözlenebilir. BOS sıklıkla inflamatuvarıdır. Aynı zamanda daha nadir olarak serebellar ataksi, aşırı gündüz uyku hali, vertikal bakış paralizi, atipik parkinsonizm gelişebilir (Waragai ve ark., 2006).

Ma2 ile ilişkili ensefalit ile en yaygın ilişkili tümör testis germ hücre tümörlerinden seminomdur. Ekstragonadal germ hücre tümörleri ilişkisi de tanımlanmıştır (VOLTZ ve

ark., 1999). Diğer paranoplastik ensefalomiyelit türlerine kıyasla onkolojik ve immünomodülatör tedaviye daha iyi cevap verir (Hoffmann ve ark., 2008). İyi prognostik faktörler, erkek cinsiyet, 45 yaş veya altı, tedaviye tam yanıt veren testis tümörü, anti-Ma1 antikorlarının yokluğu ve sınırlı merkezi sinir sistemi tutulumu yer alır (Blumenthal ve ark., 2006).

2.6. Seronegatif Otoimmün Ensefalitler

Otoimmün ensefalit kliniği ile başvuran hastalarda bazen anti-nöronal antikorlar negatif sonuçlanabilir. Bunun sebebi antikor testlerinin serum ve BOS'ta eksik çalışılması, canlı hücre testi yapılmaması olabileceği gibi henüz keşfedilmemiş antikorlar da olabilir. Zaman içinde yeni antikor keşifleri ile beraber seronegatif grubun giderek azalacağı beklenmektedir. Günlük pratikte yardımcı olacak seronegatif otoimmün ensefalit tanı kriterleri belirlenmiştir (Tablo 2.7.). Seronegatif ensefalit hastaları da immünsüpresif tedaviye seropozitifler kadar iyi yanıt verir (Abbatemarco ve ark., 2021; Graus ve ark., 2016).

Tablo 2.7: Seronegatif otoimmün ensefalitlerde tanı kriterleri (Graus ve ark., 2016' dan kullanılmıştır)

Aşağıdaki dört kriterin tamamının karşılanması durumunda tanı konulabilir
1. Üç aydan daha kısa sürede kötüleşen çalışma belleği bozukluğu, mental durum değişikliği veya psikiyatrik semptomlar
2. İyi tanımlanmış otoimmün ensefalitlerin dışlanması (örneğin tipik limbik ensefalit, Bickerstaff ensefalit, ADEM)
3. Serum ve BOS'ta iyi karakterize edilmiş otoantikorların olmaması ve aşağıdaki 3 kriterden en az ikisinin varlığı: a) Otoimmün ensefaliti düşündüren MRG anormallliği b) BOS'da pleositoz; oligoklonal bant veya IgG indeksi yüksekliği; veya her ikisi c) Beyin biyopsisinde inflamasyon bulunması ve diğer nedenlerin dışlanmış olması
4. Alternatif tanıların dışlanması

2.7. Otoimmün Ensefalitte Tedavi

2.7.1. Hastanın tedavi için ön değerlendirilmesi

Otoimmün ensefalit, çeşitli etyolojilere sahip (paraneoplastik, idiyopatik, ilaç kaynaklı ve postviral) heterojen bir hastalıktır. Patogenezinde anlatıldığı gibi iki temel mekanizma aracılığı ile geliştiği bilinmektedir. B hücrelerini içeren antikor aracılı (humoral) mekanizma ve T hücrelerini içeren hücre aracılı mekanizma rol alır. Uygun immünomodülatör tedaviyi seçmek için hastada öncelikle bu ayrımın yapılması önemlidir (Patel ve ark., 2022).

Otoimmün ensefalitlerin çoğunda, özellikle nöronal hücre yüzeyi ya da sinaptik proteinlere karşı gelişen antikorlarla ilişkili olanlarda, hastalık sürecinin temelinde antikor aracılı bir mekanizma yer alır. Bu antikorlar genellikle doğrudan patojeniktir ve hedef aldıkları reseptörlerin içe alınması ya da fonksiyonlarının bozulması yoluyla sinaptik işlevi sekteye uğratır. Bu tablo düşük riskli antikorlarla ilişkilidir ve genellikle tedaviye iyi yanıt verir.

Buna karşılık, hücre içi nöronal proteinleri hedef alan antikorlarda tablo farklılaşır. Bu antikorlar genellikle yüksek riskli (onkonöronal) kabul edilir ve doğrudan zararlı olmaktan çok, sitotoksik T hücrelerini aktive ederek nöronlara geri dönüşsüz zarar verir. Bu tür vakalar sıklıkla paraneoplastik olup tedaviye dirençli seyredebilir (Gole ve Anand, 2022).

Son yıllarda, immün kontrol noktası inhibitörleri tedavileri ile ilişkili gelişen ensefalit vakalarında da benzer bir durum söz konusudur. Bu ilaçlar bağışıklık sistemini aktive ettiğinden, ortaya çıkan nörolojik yan etkiler çoğunlukla T hücresi aracılı mekanizmalarla ilişkilidir ve bazen agresif seyir gösterebilir (Gao ve ark., 2022). Seronegatif otoimmün ensefalitin patogenezini bilinmemektedir. Bu grupta antikor aracılı patoloji ile T hücresi aracılı patolojinin etkisi ve mekanizması bilinmemektedir.

2.7.2. Otoimmün ensefalitte akut dönem tedavi

Otoimmün ensefalit kliniği ile başvuran hastalarda viral menenjit panel ve infektif nedenler dışlandıktan sonra gecikmeden birinci basamak immün tedavilere başlamak

gereklidir. Enfeksiyon dışlanıncaya kadar IV asiklovir ve bakteriyel menenjitte yönelik antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Erken immunoterapi ile iyi sonlanım arasındaki ilişki gösterilmiştir (Uy ve ark., 2021). LGI1 ensefalitinde nöbetlerin kontrol altına alınması ve tedavisinde immunoterapinin antiepileptik tedaviden daha etkili olduğu bildirilmiştir (Thompson ve ark., 2018). NMDAR ensefalitinde erken immunoterapinin tek başına iyi sonlanım üzerine (modifiye Rankin skoru ≤ 2) katkısının üzerine duurulmuş, >4 hafta gecikmeli tedavi başlangıcında uzun dönem sonuçlarda işlevsellikte etkilenme bildirilmiştir (Balu ve ark., 2019; Titulaer ve ark., 2013). Birinci basamak tedaviye yanıt vermeyen veya kısmi yanıt gösterip progrese olan hastalarda gecikmeden ikinci basamak tedaviye geçmenin de benzer şekilde klinik sonucu olumlu etkilediği gösterilmiştir (Abbatemarco ve ark., 2021; Graus ve ark., 2016).

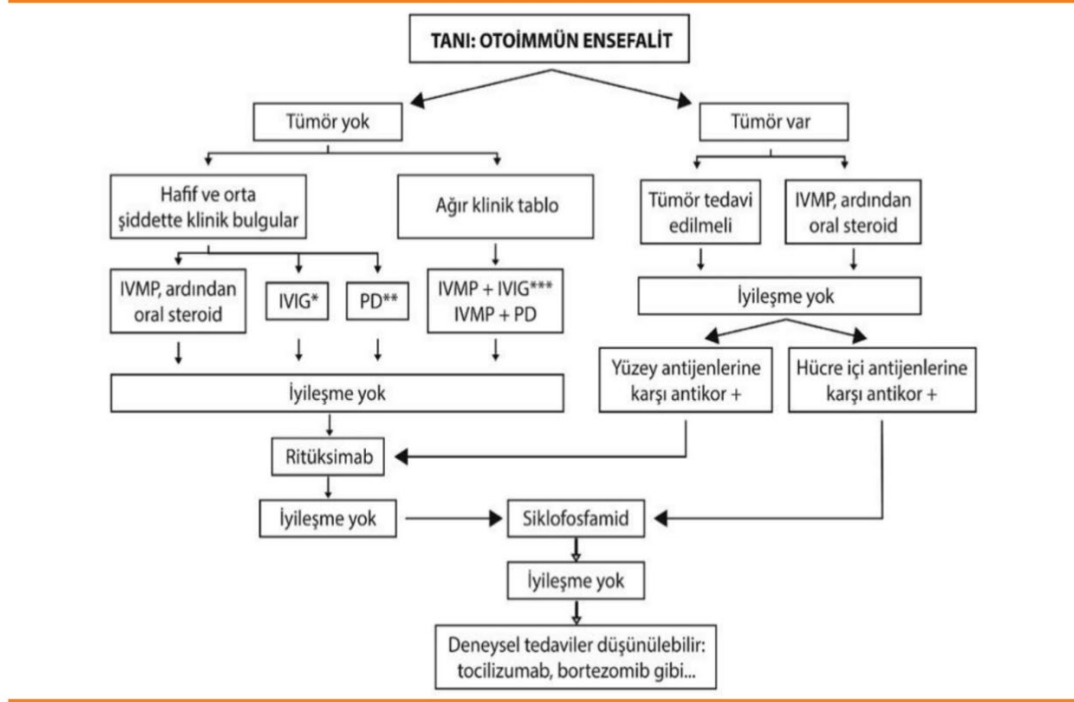
Çoğu kez, immünomodülatör tedaviye nöronal antikor panelinin sonuçları çıkmadan önce başlamak gerekir (Lancaster, 2016). Bu durumda şüpheli patojenik mekanizmaya ilişkin ipuçları kullanılmalıdır. Bilinen kanseri olan veya yüksek kanser riski taşıyan hastalarda T hücresi aracılı patoloji olabileceği düşünülebilir. Klasik paraneoplastik sendromların çoğu T hücresi aracılıdır. İmmunoterapiye başlamanın yanı sıra aynı zamanda malignite taraması gecikmemeli, varsa malignitenin erken dönemde tedavi edilmesi önemlidir. Ancak anti-Hu ve anti-Yo antikoru nöronal ölüme yol açtığından bu hasta gruplarında tedaviye rağmen ciddi bir düzelme olmayabilir (Greenlee ve ark., 2021). Kanser ve hücre içi antijenlere karşı antikoru olan paraneoplastik ensefalitlerde akut tedavide IVMP öncelikli tercihtir. Yanıt olmayan dirençli hastalarda ikinci basamak tedavide siklofosfamid tercih edilebilir. Dirençli status epileptikus, şiddetli disotonomi ve solunum yetmezliği olan riskli hastalar stabil olana kadar yoğun bakım ünitesinde izlenmelidir (Lancaster, 2016).

Birinci basamak tedavide IVMP, IVIG veya plazma değişimi kullanılabilir. Hastanın klinik durumuna göre tercih edilebilir. Herhangi bir kontrendikasyon yoksa ilk tercih genellikle IVMP'dur. Kortikosteroidler, hücre içi glukokortikoid reseptörlerine bağlanarak sitokinleri, kemokinleri, inflamatuvar enzimleri ve çok sayıda proinflamatuvar genin transkripsiyonunu baskılar (Barnes, 2006). Yaygın kullanımı yanı sıra akut dönemde enfeksiyöz ensefalitin ayırıcı tanısının iyi yapılması,

psikiyatrik bulgular ile başvuran veya kan şekeri düzeyi yüksek seyreden hastalarda dikkatli olunmalı ve uzun dönem kullanım durumunda yan etkileri açısından önlem alınması gerekmektedir (Vyas ve ark., 2016).

IVMP yanıtızsız veya kontreendike hastalarda IVIG veya plazmaferez denenebilir. Genellikle ajite hastada, kanama riski yüksekse veya disotonomi varlığında volüm şiftine sebep olabilecek plazmaferez sakıncalı olacağından tedaviye IVIG ile başlanabilir. IVIG, oantikor nötralizasyonu, komplemanların, sitokinlerin ve lökosit göçünün inhibisyonu gibi çeşitli anti-inflamatuar ve immünomodülatör etkiler sağlar (Jacob ve Wiwanitkit, 2009). Tromboemboli riski yüksek veya şiddetli hiponatremi varsa IVIG volümü arttırarak hiponatremiyi arttırabileceğinden plazmaferez öncelikli tercih olacaktır (Abboud ve ark., 2021; Uy ve ark., 2021). Ancak klinik tablo çok ağırsa birinci basamak ilaçlar kombine verilebilir. Birinci basamak tedavi tamamlandıktan sonra 2-4 hafta içinde klinik yanıt yoksa ikinci basamak tedaviye geçilmelidir (Abbatemarco ve ark., 2021; Şekil 2.3.).

En sık kullanılan ikinci basamak ajanlar rituksimab ve siklofosfamidtir. Ritüksimab, B hücrelerinin yüzeyinde bulunan glikoprotein olan CD20'ye karşı etki eden bir monoklonal antikordur. Siklofosfamid ise hücre proliferasyonunu inhibe eden hem B hem de T hücrelerini etkileyen bir ajandır (Shin ve ark., 2017). Etki mekanizmaları dikkate alındığında, rituksimab antikor aracılı, siklofosfamid ise hücre immünitenin etkili olduğu otoimmün ensefalitlerde etkilidir. Ritüksimab ile yeterli yanıt alınamayan hastalarda siklofosfamide geçilebilir. Siklofosfamid ile de düzelme olmazsa üçüncü basamak ilaçlar denenir (Tablo 2.8.). Tocilizumab, intratekal metotreksat üçüncü basamak ilaçlar arasındadır (Abbatemarco ve ark., 2021; Hebert ve ark., 2022).



Şekil 2.3: Otoimmün ensefalitlerde tedavi algoritması (Ferreira ve ark., 2024’ ten kullanılmıştır) *IVMP kontrendike ise ilk seçenek IVIG olabilir. **IVMP ve IVIG kontrendike ise. ***Başlangıçtan itibaren IVMP, IVIG veya plazma değişimi (PD) ile kombine edilebilir.

Tablo 2.8: Otoimmün ensefalit tedavi protokolü (Shine ve ark., 2017’ den kullanılmıştır)

Basamak	Tedavi	Doz / Uygulama Şekli
Birinci Basamak	Metilprednizolon	1000 mg/gün, 5-10 gün IV; ardından oral steroid başlanır (prednizon 1 mg/kg/gün); 3-6 ayda doz azaltılarak kesilir
	IVIG	0.4 mg/kg/gün, 5 gün
	Plazma değişimi	Gün aşırı 5-7 seans
İkinci Basamak	Ritüksimab	1. ve 15. günlerde 1000 mg veya haftada bir 375 mg/m ² IV, 4 hafta
	Siklofosfamid	750 mg/m ² IV, 3-6 ay boyunca aylık
Üçüncü Basamak	Tosilizumab	Ayda bir 4-8 mg/kg/gün (maksimum 800 mg)
	İntratekal metotreksat	Haftada bir 10-12 mg, 3-4 hafta
	Bortezomib	Deneyisel tedavi

Satralizumab, rozanolixizumab, bortezomib, inebilizumab ve natalizumab gibi yeni otoimmün ensefalite özgü ilaçlar geliştirilme aşamasındadır (Dinoto ve ark., 2021). Akut dönemde birinci basamak immün tedavilerin yanı sıra nöbet önleyici doğru ilaç seçimi önemlidir. LG11 ensefalitinde Na kanal blokerleri daha etkilidir. Temporal lob pilomotor nöbetleri eşlik ediyorsa tedaviye asetazolamid eklenebilir (de Bruijn ve ark.,

2019; Feyissa ve ark., 2017). Psikiyatrik semptomların tedavisinde benzodiazepin, antipsikotikler, duygudurum stabilizatörleri kullanılabilir (Bost ve ark., 2016). Hareket bozuklukları hafif düzeyde ise immunmodülatör tedavi yeterli olabilir. Şiddetli düzeyde ise antikolinerjikler, benzodiazepinler, tetrabenazin verilebilir (Baizabal-Carvallo ve Jankovic, 2018).

2.7.3. Otoimmün ensefalitte idame tedavi

Otoimmün ensefalitte idame tedavinin genel amaçları başlıca otoimmüniteyi baskılamak, nöksleri önlemektir. Aynı zamanda iyileşme sürecini destekler ve uzun vadeli nörolojik hasarı önlemede katkı sağlar. Tedavide ana hedeflerden biri olan otoimmün yanıtı baskılamının erken kesilmesi, otoimmün ensefalitin erken tekrarlamasına neden olabilir. Bu nedenle, hastalar en iyi klinik yanıtı ulaştığında immünomodülatör tedavi azaltılmaya başlanır. Süre kişiye özel olmak üzere sıklıkla iki ila altı aylık bir periyoda yayılır. Burada stratejinin belirlenmesi birinci basamak tedavide kullanılan tedavinin etkisi büyüktür (Abboud ve ark., 2021).

Bir çalışma, rituksimabın idame tedavide kullanımı sonrası Modifiye Rankin Skalası (mRS)'nda daha fazla iyileşmeye katkıda bulunduğunu dair sonuçlar bildirilmiştir (Lee ve ark., 2016). Rituksimaba iyi yanıt veren hastalarda, düzenli olarak 6 aylık aralıklarla veya serum B hücreleri sayısına bağlı olarak aralıklı uygulanması seçenekler arasında düşünülebilir (Shin ve ark., 2017). Oral kortikosteroidler, aylık IVIG veya plazmaferez idame tedavide seçenekler arasındadır. Azatioprin ve mikofenolat mofetil (MMF) idame tedavide kullanılabilecek ajanlar arasında olsa da oral ajanlarla uzun süreli immünosüpresyonun nöks oranını azaltmada etkili olup olmadığı net değildir. İdame tedaviye ne kadar süre devam edilmesi konusu net olmamakla beraber hastanın klinik durumuna ve klinisyenin görüşüne bağlı olarak 6 aydan birkaç yıla kadar değişmektedir (Shin ve ark., 2017; Tablo 2.9.). Örneğin paraneoplastik ensefalitlerde tümörün tedavi edilmesi ve önce IVMP, buna yanıt görülürse ardından 3-6 ay oral steroid verilmesi genelde yeterli olur (Li ve ark., 2023). NMDAR ensefalitinde Rituksimab veya MMF, bazen azatioprin tercih edilir (Hao ve ark., 2020; Wang ve ark., 2017). LGI1 ve CASPR2'de relaps riski düşüktür. Bazen idame gerekmez, gerekirse azatioprin veya MMF tercih edilebilir (Liu ve ark., 2023).

GAD65 pozitif vakalar sıklıkla tedaviye dirençlidir, idame gerekebilir. İntranöronal antikorlar ilişkili ensefalitler de genelde tedaviye dirençli seyreder ve hatta idame etkisiz olabilir. Paraneoplastik neden saptanırsa altta yatan malignitenin tedavisi esastır (Kanter ve ark., 2008). Tümör saptanmayan hastalarda veya tümör tedavisi mümkün olmadığında, idame tedavi kesildiğinde atak görülürse tedaviye yeniden başlanması doğru bir yaklaşım olur. Genellikle idame tedaviye 1-2 yıl devam edilmesi önerilmektedir (Hebert ve ark., 2022; Patel ve ark., 2022).

Tablo 2.9: Otoimmün ensefalit idame tedavi protokolü (Shine ve ark., 2017’ den kullanılmıştır)

Tedavi	Doz / Uygulama Şekli
Rituksimab, IV	375 mg/m ² veya 1000 mg, 6 ayda bir (veya CD27+ B-hücre oranı >%0.05 olunca)
IVIG	0.4 g/kg, 2-4 haftada bir
Azatioprin	Başlangıçta günde bir kez 1–1,5 mg/kg veya günde iki kez bölünerek, hedef 2–3 mg/kg/gün
Siklofosfamid, oral	1-2 mg/kg/gün
Mikofenolat mofetil	Başlangıçta günde iki kez 500 mg, hedef günde iki kez 1000 mg

2.7.4. Tedavi yanıtını değerlendirme

Genellikle nöronal membran antikor ensefalitlerinde, paraneoplastik hücre içi antikor ensefalitlerine göre tedaviye yanıt daha iyidir (Dalmau ve Graus, 2018). İmmün tedavilere yanıt yavaş çıkabileceğinden esas olarak klinik muayene ile takip edilmeli ve mümkünse objektif testler kullanılmalıdır. Nöropsikolojik testler bilişsel hasarın derecesini ve tedaviye yanıtı belirlemede değerlidir (Finke ve ark., 2012). Serum ve BOS antikor titreleri tedavi sonrası dahi pozitif kalabileceğinden tedavi yanıtını değerlendirmede yeri yoktur. Uygun tedavi ve klinik iyileşmeye rağmen beyin MRG’de kalıcı fokal veya yaygın atrofi gelişebilir (Hebert ve ark., 2022).

Otoimmün ensefalitte klinik değerlendirme ölçeği (Clinical assessment scale for autoimmune encephalitis-CASE), otoimmün ensefalitteki şiddeti değerlendirmek için özel olarak tasarlanmış bir ölçektir ve tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılabilir. Otoimmün ensefalit hastaları için yaşam kalitesi veya klinik sonuç ölçütlerinin

türlerinin araştırıldığı bir çalışmada %15,56 ile en sık kullanılan ikinci ölçek olduğu tespit edilmiştir (Lee ve ark., 2025). Ölçek dokuz maddeden oluşmaktadır: nöbet, bellek bozukluğu, psikiyatrik semptomlar, bilinç, dil sorunları, diskinezi/distoni, yürüyüş dengesizliği ve ataksi, beyin sapı hasarı bulguları ve kas güçsüzlüğü. Her bir madde için 0-3 alt madde puanı vardır ve maksimum 27 puanı vardır (Tablo 2.10.). CASE puanının prognostik faktör olarak kullanılması için standart yöntemde aralıklar şu şekilde belirlendi: 0-4'ü mükemmel sonuç, 5-9'u orta ve 10-27'yi kötü sonuç. Olumlu sonuç için CASE puanı ≤ 2 olarak tanımlandı (Zhang ve ark., 2021).

Tablo 2.10: Otoimmün ensefalitte klinik değerlendirme ölçeği (Zhang ve ark., 2021' den kullanılmıştır)

Ana semptom	Ölçek	Puan
Nöbet	Yok	0
	Kontrollü nöbetler	1
	Tedaviye dirençli nöbetler	2
	Status epileptikus	3
Bellek Bozukluğu	Yok	0
	Hafif (günlük yaşamı etkilemez)	1
	Orta (günlük yaşamı etkiler)	2
	Ağır (yakın bellek yok veya iletişim kuramıyor)	3
Psikiyatrik Belirtiler	Yok	0
	Hafif (günlük yaşamı etkilemediği için müdahale gerekmez)	1
	Orta (müdahale gerektirir, günlük yaşamı etkiler)	2
	Ağır (sürekli bakım gerekir veya iletişim kuramıyor)	3
Bilinç	Uyanık (kendiliğinden göz açar)	0
	Somnolans (sese göz açar)	1
	Stupor (ağrıya göz açar)	2
	Koma (göz açmaz)	3
Dil Problemi	Yok	0
	Hafif (yavaş ama cümle kurabiliyor)	1
	Orta (tam cümle kuramıyor)	2
	Ağır (iletilim kuramıyor)	3
Diskinezi/Distoni	Yok	0
	Hafif (günlük yaşamı etkilemez)	1
	Orta (günlük yaşamı etkiler)	2
	Ağır (ikincil tıbbi probleme neden olur)	3
Yürüme/Ataksi	Normal	0
	Hafif (desteksiz yürür)	1
	Orta (yardımlı yürür)	2
	Ağır (yürüyemez)	3

Tablo 2.10: Otoimmün ensefalitte klinik değerlendirme ölçeği (Zhang ve ark., 2021’den kullanılmıştır) (Devamı)

Beyinsapı Disfonksiyonu	Yok	0
	Bakış felci	1
	Tüp ile beslenme	2
	Santral hipoventilasyon nedeniyle ventilatör desteği	3
Kas Gücü	Normal (Grade V)	0
	Hafif (Grade IV)	1
	Orta (Grade III)	2
	Ağır ($\leq$ Grade II)	3

Otoimmün ensefalitte tedavi yanıtı ve prognozu ön görmeye kullanılabilecek bir diğer skala ise Modifiye Rankin Skorudur (Tablo 2.11.). İnmede kullanımı önerilmiştir ve inmenin şiddeti ile körele olduğu gösterilmiştir (Özdemir ve ark., 2020). Otoimmün ensefalit ile yapılan çalışmalarda da mRS sıklıkla kullanılmıştır ancak CASE skorunun mRS’ye kıyasla daha hassas sonuçlar verdiğini gösteren çalışmalar da vardır (Kvam ve ark., 2024).

Tablo 2.11: Modifiye Rankin Skalası (Özdemir ve ark., 2020’den kullanılmıştır)

Modifiye Rankin Skalası	Özürlülük Dereceleri
0	Normal
1	Şikayetlere rağmen iş kaybı yok
2	Hafif iş gücü kaybı: Tüm aktiviteleri yapamaz fakat yardım olmadan yaşayabilir.
3	Orta iş gücü kaybı: Destek olmadan yürüyebilir ancak diğer aktivitelerde yardıma ihtiyaç duyabilir.
4	Orta-Ağır iş gücü kaybı: Destek olmadan yürüyemez ve diğer aktivitelerde yardıma ihtiyaç duyar.
5	Ağır iş gücü kaybı: Yatağa tam bağımlı, sürekli bakıma muhtaçtır.
6	Ölüm

Otoimmün ensefalitte tedavi yanıtını göstermede yol gösterecek bir diğer ölçekler ise bilişsel değerlendirme ölçekleridir. En sık kullanılan testlerden biri Mini Mental Durum İncelemesi (MMSE) testidir. MMSE, Folstein ve diğerlerine göre, bilişsel bozukluğu taramak ve şiddetini tahmin etmek, bir bireydeki bilişsel değişikliklerin zaman içindeki seyrini takip etmek ve bir bireyin tedaviye verdiği yanıtı belgelemek için kullanılabilir. Dikkat, dil, bellek, yönelim, görsel-uzaysal yeterlilik gibi bilişsel

durumun farklı alt kümelerini değerlendirir. Mini-mental durum muayenesi 0-30 arasında puanlanır ve > 25 puan normal bilişsel durum olarak yorumlanır. Sıklıkla 0-17 puan şiddetli bilişsel bozukluk, 18-23 puan hafif bilişsel bozukluk ve 24-30 puan bilişsel bozulma yok olarak yorumlanır (Morgan ve ark., 2024). MMSE, otoimmün ensefalit hastalarında çalışmaların %5,29'unda kullanıldığı gösterilmiştir. Başvuru anında, çalışmada belirlenen periyodik aralıklarda veya taburculuk anında test edildiği belirtilmiş (Lee ve ark., 2025). MMSE'nin tanımlanan ölçütleri çalışmalarda değişkenlik gösterdi. Bilişsel bozulma MMSE'ye göre kimi çalışmada < 26, kimisinde < 24 ve ≤ 21 olarak tanımlandı. Du ve ark. 2022 çalışmasında MMSE'ye göre olumlu sonuç için ≥ 27 veya ≥ 10 puanlık bir iyileşme olarak tanımlandı (Du ve ark., 2022).

Otoimmün ensefalitte sıklıkla kullanılan başağrısı değerlendirme ölçeği Görsel Analog Skala (VAS), ilk kez 1921 yılında Hayes ve Patterson tarafından kullanılan ağrı derecelendirme ölçeklerinden biridir ve 0 "semptom yok" ile 10 "çok şiddetli semptomlar" arasında semptomların şiddetini temsil eden, 10 cm'lik uzunluğunda yatay bir çizgidir (Delgado ve ark., 2018). Hasta, çizgi üzerinde kendi mevcut algısına uygun noktayı işaretler. Otoimmün ensefalitte prodromal dönem bulgularından baş ağrısının rolünü araştıran çalışma sayısı sınırlıdır. NMDAR ensefaliti tanısı almış 28 hastanın prodromal dönem baş ağrısı semptomları incelenmiş %68'inde şiddetli ağrı tespit edilmiştir (VAS 10 üzerinden 4-7 puan alan). Hastaların %64'ünde zonklayıcı karakterde ağrı mevcuttu ve %18'inde kusma eşlik ediyordu. Baş ağrısı %50'sinde frontal lobunda, %43'ünde temporal lobunda olduğu gözlemlendi (Ma ve ark., 2019).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Aralık 2021- Aralık 2024 tarihleri arasında Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran ve nöroloji servisinde ya da nöroloji yoğun bakımında otoimmün ensefalit ön tanısı ile yatarak tedavi gören hastalar üzerinde gerçekleştirildi. Hastaların öncelikle otoimmün ensefalit tanısını doğrulamak amacıyla rutin olarak uygulanan anamnez ve nörolojik/sistemik muayeneleri, ilgili laboratuvar, radyolojik ve elektrofizyolojik verileri incelendi. Bu çalışma 01.12.2021 tarihinde 16214662-050.01.04-81716-207 karar sayı numarası ile etik kurul onayı alınarak yapıldı. Onay alındıktan sonra uygun görülen hastaların kayıtları hasta ve hasta yakınlarının onamı alınarak prospektif olarak çalışmaya dahil edildi.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- 1-18-75 yaş aralığında olmak
- 2-Otoimmün ensefalit tanısı almış olmak
- 3-Viral bakteriyel menenjit panel negatifliği
- 4-Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak olarak belirlenmiştir.

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri ise:

- 1-18-75 yaş dışındakiler
- 2- Viral bakteriyel menenjit panel pozitifliği
- 3- Otoimmün ensefalit öncesinde bilinen epileptik sendrom varlığı (Juvenil myoklonik epilepsi, epileptik ensefalopatiler vb.)
- 4- EEG bulgularını etkileyebilecek boyutta ensefalitten farklı kökenli serebral lezyon (tümör, geniş enfarkt vb.) varlığı olarak belirlendi.

Otoimmün ensefalit tanısı doğrulanan 21 hastanın yaş, cinsiyet, boy, kilo, meslek, sigara alkol veya madde kullanımı, hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı (KAH), diabetes mellitus (DM), serebrovasküler hastalık (SVH) ve malignite öyküsü olup olmadığı kaydedildi. Vücut kitle indeksinin (VKİ) 30 kg/m^2 'nin üzerinde olması obezite olarak kabul edildi. Prodromal döneme yönelik ateş, gribal belirti, ishal ve baş

ağrısı varlığı sorgulandı. Klinik semptomların süresi, bilinç bozukluğu, bellek bozukluğu, nöbet, psikoz, davranış problemi ve halüsinasyon varlığı da not edildi. Aynı zamanda eşlik eden uyku bozukluğu, otonom fonksiyon bozukluğu ve kilo kaybı olup olmadığı da sorgulandı.

Başvuru esnasında nöbet varlığı veya takip esnasında ortaya çıkan nöbetlerin tipi, süresi, karakteri ILAE 2017 epilepsi kriterlerine göre sınıflandırıldı. Hastaların yatış dönemindeki EEG'si ve takipleri esnasında çekilen 1. 3. ve 6. aylardaki kontrol EEG'leri karşılaştırıldı. EEG'nin klinik prognozu öngörmedeki etkinliği araştırıldı. EEG'de ensefalopatiye bağlı zemin ritmi yavaşlaması hafif, orta ve ağır olarak derecelendirildi. Hafif düzey yavaşlama alfa ritmi gözlenmesi ve frekansın <8 Hz olması durumu, orta düzey yavaşlama teta (4-8 Hz) dalgalarının ve hatta aralıklı kısa süreli (<%80 kayıt boyunca) delta (<4 Hz) dalgalarının görülmesi ve ağır düzey yavaşlamada ise zemin ritmi çoğunlukla delta aktivitesi olması, polimorfik veya ritmik delta aktivitesinin sürekli ve yaygın (>%80 kayıt boyunca) olması, posterior alfa dalgasının tamamen kaybolması olarak tanımlandı. Hastaların başvuru esnasında çekilen Kranial MRG bulguları ve takiplerinde çekilen kontrol kranial MRG bulguları karşılaştırıldı.

Laboratuvar bulgularından hemogram parametrelerinden hemoglobin, lökosit, platelet, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil ile biyokimyasal parametrelerden glukoz, üre, kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), sodyum, albümin, KISA C-reaktif protein (CRP), sedimentasyon değerleri, laktat, menenjit panel kaydedildi. Gerekli hastalarda bos hücre, bos protein, bos tüberküloz, bos kültür, Tiroit Stimulating Hormon (TSH), T3, T4, tiroit otoantikorları, HbA1C, B12, amonyak tetkikleri yapıldı.

Malignite taramaya yönelik serumda tümör markerları ölçüldü, torax ve batin BT çekildi. Gerek görülen hastalarda prostat spesifik antijen, tiroid ultrason, smear ve PET-CT çekimleri yapıldı.

Hastaların başvuruda başlanan ve güncel antinöbet tedavileri, başvuru ve kontrolde yapılan mini mental durum testi, uygulanan immünmodölatör tedavilerin dozları ve seansları, otoimmün ensefalit ve paraneoplazi panel sonuçları, başvuruda ve 1.ay kontrollerinde hesaplanan CASE skoru ve skorun prognoz ile ilişkisi, başvuruda ve 1.ay kontrollerinde hesaplanan mRS skoru kaydedildi.

EEG, MRG ve laboratuvar verileri açısından kontrol grubu olarak acil servisimize hayatının ilk epileptik nöbeti ile başvuran hastalar alındı. Kontrol grubu ile otoimmün ensefalit hastaları grubu arasında demografik, laboratuvar, EEG ve MRG verileri karşılaştırıldı. Yanısıra bu veriler, otoimmün ensefalit grubunda yer alan hastaların alt grupları olarak oluşturan, hayatta kalan ve ölen hastalar, otoimmün antikor saptanan ve saptanmayan hastalar, ilk başvuruda status epileptikus tablosu olanlar ve olmayanlar ve hayatta kalan hastalardan subakut evre sonunda epileptik nöbetleri devam eden ve etmeyenler grupları arasında da kıyaslandı.

3.1. İstatistiksel yöntem

Hastalara ait demografik, laboratuvar, radyolojik, elektrofizyolojik veriler hastaların kimlik bilgileri gizli tutularak SPSS ortamına numaralandırılarak aktarılmıştır.

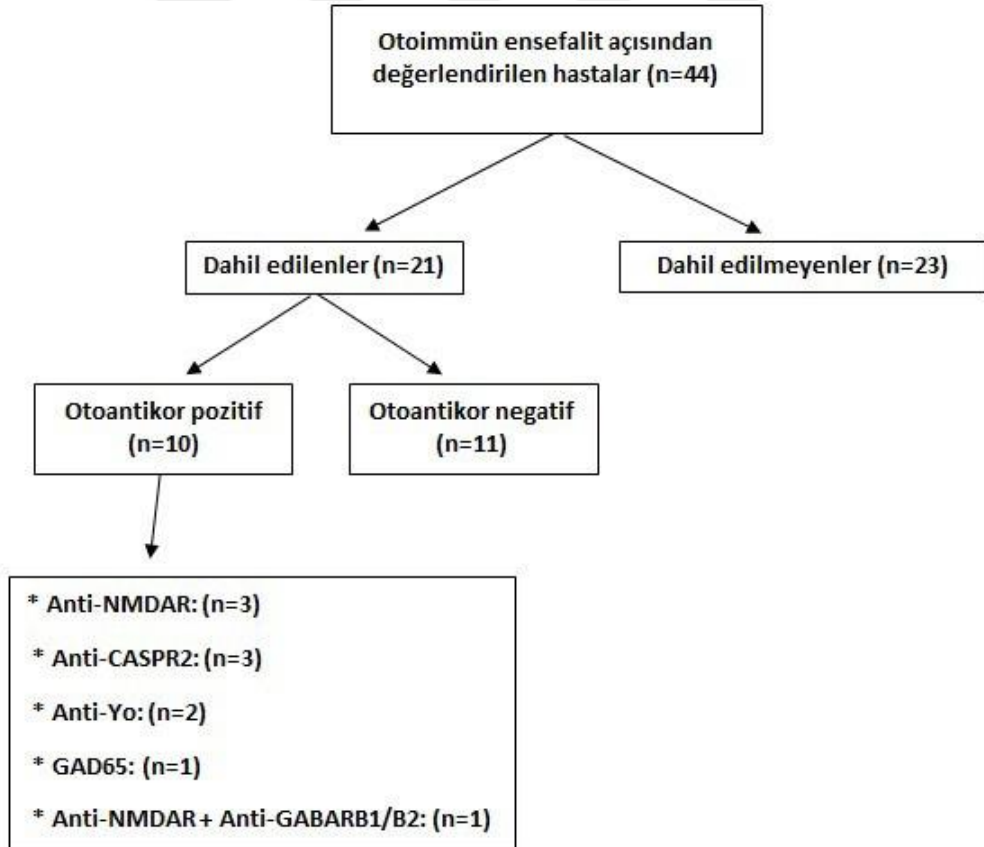
Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analiz için statistical package for social sciences for Windows 23.0 SPSS 23.0 İnc programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (normal dağılımı sağlayanlar ortalama $\pm$ standart sapma, sağlamayanlar median (minimum-maximum) kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında, ki-kare / Fischer's testi kullanılmıştır. Nicel veriler analiz edilmeden önce Kolmogorov-Smirnov testi / Shapiro-Wilk testi yardımıyla normal dağılım gösterip göstermediği test edilmiştir. Normal dağılım gösteren veriler Levene testi ile homojenitesi değerlendirilmiştir. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında homojeniteyi sağlayan veriler student t testi, sağlamayan veriler Mann-Whitney U testi yardımıyla değerlendirilmiştir. İki'den fazla grubun karşılaştırılmasında normal dağılımı ve homojeniteyi sağlayan verileri ANOVA, homojeniteyi sağlamayan verilerde Welch testi kullanılmış, normal dağılımı sağlamayan verilerde ise Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Korelasyon analizleri için

parametrik değişkenlerde pearson korelasyon analizi, non parametrik değişkenlerde Spearman testi kullanacaktır. $p < 0,05$ düzeyindeki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir.



4. BULGULAR

Hastanemize akut gelişen bilinç bulanıklığı ve bellek bozukluğu ile başvuran ve başvuru esnasındaki erken dönem tetkiklerinde mevcut bulguları açıklayacak toksik, metabolik, enfektif patoloji saptanmayan ve nörogörüntüleme yöntemleri ile de iskemi, kanama veya yer kaplayıcı lezyonlar dışlanan toplam 44 hasta otoimmün ensefalit açısından değerlendirildi. Toplam 23 hasta farklı tanılarına ulaşıldığından dolayı çalışma dışı bırakıldı. Dışlanan 7 hastada demans (1'inde demans ve epilepsi birlikteliği, 2'sinde demans zemininde gelişen deliryum, 1'inde frontotemporal demans tespit edildi), 2 hastada toksikasyon, 2 hastada serebral tümör, 4 hastada iskemik SVH, 3 hastada menenjit, 1 hastada nöromiyelitis optika hastalığı, 1 hastada wernicke ensefalopatisi, 1 hastada binswanger hastalığı, 1 hastada deliryum, 1 hastada da metabolik ensefalopati ve semptomatik nöbet tanısı olması üzerine dahil edilmedi.



Şekil 4.1: Akış şeması

Dahil edilen 21 hastanın yaşları 18-75 arasında değişmekte olup ortalama yaş 50.2 ± 17.4 idi. Hastaların %61,90'ı (13) kadın, %38,10'u (8) erkek cinsiyetti. 21 hastanın %33,33'ü (7) öldü, %66,67'si (14) takip edildi. Kontrol grubunu oluşturan 33 hastanın %57,57'si (19) erkek cinsiyet, %42,42'si (14) kadın cinsiyetti ve ortalama yaş 48.1 ± 19.9 idi. HT öyküsü olanların oranı %33,33 (7), olmayanların oranı %66,67 idi (14). DM olanların oranı %28,57 (6), olmayanlar ise %71,43'dü (15). KAH olanların oranı %19,05 (4), olmayanların ise %80,95 (17) saptandı. Daha önce geçirilmiş serebrovasküler hastalık (SVH) veya malignite öyküsü olan hasta oranı %14,29 (3) idi. Hastaların %19,05'inde (4) obezite saptanmış olup, %80,95'inde (17) obezite yoktu. Sigara kullanıcısı hasta oranı %47,62 (10) olup kullanmayan ise %52,38'i idi (11). 1 hastanın (%4,76) alkol kullanımı mevcuttu. Otoimmün ensefalit hasta grubu ile ilk nöbet ile başvurusu olan kontrol grubu hastalarının demografik verileri karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet dağılımı, hipertansiyon varlığı, DM varlığı, SVH öyküsü varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Hastaların demografik bilgileri Tablo 4.1.'de yer almıştır.

Tablo 4.1: Demografik verilerin otoimmün ensefalit ve kontrol grupları arasındaki dağılımı

Veri	Otoimmün Ensefalit (n=21)	Kontrol (n=33)	Toplam (n=54)	p değeri
Cinsiyet (K/E)	13/8	14/19	27/27	0,163 [#]
Yaş	$50,2 \pm 17,4$	$48,1 \pm 19,9$	$48,9 \pm 18,9$	0,694 [§]
HT	7/21 (%33,3)	8/33 (%24,2)	15/54 (%27,8)	0,467 [#]
DM	6/21 (%28,6)	4/33 (%12,1)	10/54 (%18,5)	0,129 [#]
SVH öyküsü	3/21 (%14,3)	8/33 (%24,1)	11/54 (%20,4)	0,375 [#]

[#] Chi-Square Test, [§] Student-T Test

Klinik belirtilerin %76,19 oranda (16) <4 hafta, %19,05 (4) 4 hafta-3 ay arasında ve %4,76 (1) ise 4-5 aylık sürede başladığı görüldü. Hastaların tümünde bilişsel işlev bozukluğu ve bellek bozukluğu görülmekte idi. Davranış bozuklukları %90,48'inde (19), halüsinasyonlar ve nöbet benzer şekilde %80,95'inde (17), psikoz ise %52,38'inde (11) görüldü. Hastaların %57,14'ü (12) yaşadıkları uyku bozukluklarından (gece uykusuzluk, gündüz aşırı uyuklama, kabus bozukluğu) şikayetçiydi. %9,52 (2) oranda otonom fonksiyon bozukluğu saptandı. Hastaların %14,29'unda (3) belirgin kilo kaybı mevcuttu. Prodromal dönem belirtileri analiz

edildiğinde; %52,38'inde (11) baş ağrısı, %42,86'sında (9) ateş, %28,57'sinde (6) gribal belirti, %4,76'sında (1) ishal tespit edildi. %33,33'ünde (7) covid öyküsü ve %76,19'unda (16) covid aşısı olduğu öğrenildi.

Otoimmün ensefalit hasta grubunda kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında ilk başvuru esnasında status epileptikus varlığı, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, daha sık olmaya meyilliydi (sırasıyla % 38,1 ve % 15,2; $p=0.054$). Otoimmün ensefalit hasta grubunda kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında başvuru anında beyin MRG'de ve EEG'de anormal bulgu saptanması anlamlı derecede daha yüksekti (sırasıyla; $p=0.0052$, $p<0.001$). Beyin MRG'de anormallik saptanan 17 hastadan 11'inde (%64.7) temporal bölge tutulumu, 6'sında (%35.29) ekstratemporal bölge tutulumu görüldü. Başvuru beyin MRG normal olup takip MRG'lerinde lezyon saptanan tek hastada iskemik periventriküler nonspesifik lezyonlar görüldü. Başvuru MRG'de anormallik saptanan 17 hastanın 2'sinde takip MRG'lerinde tedavi sonrası gerileme izlendi.

Başvuru EEG'de zemin ritmi bozukluğu OE hastalarının %85.7'si (18/21) kontrol grubunun %21.2'sinde (7/33) görüldü ve OE grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. Epileptik aktivite OE hastalarının %52.3'ü (11/21) kontrol grubunun %12.1'i (4/33), zemin ritm bozukluğu ve epileptik aktivite birlikteliği OE'te %47.6 (10/21) kontrol grubunda %9.1 (3/33) oranında görüldü ve her iki bulgu da OE grubunda anlamlı olarak yüksekti. Ağır zemin aktivitesi bozukluğu OE grubunda %38.1 (8/21) oranında görülürken kontrol grubunda hiç karşılaşılmadı ve OE grubunda anlamlı olarak daha yüksekti.

EEG zemin ritmi bozuklukları incelendiğinde %23.8'inde (5/21) fokal yavaş dalgalar, %14.3'ünde (3/21) tek taraflı hemisferde daha belirgin bilateral yavaş dalgalar ve %47.6'sında (10/21) bilateral yaygın yavaş dalgalar şeklinde izlendi. Yavaş dalgalar hastaların %23.8'inde (5/21) tek taraflı hemisferde ve %61.9'unda (13/21) bilateral hemisferlerde yer alıyordu. İki fokal tek hemisferde sınırlı 6 bilateral hemisferlerde yavaşlama gözlenen toplam 8 hastada (8/21, %38.1) delta aktivitesi veya ritmi görüldü. Anti-NMDAR ensefaliti olan 1 hastada ekstreme delta brush paterni görüldü. İmmunoterapi sonrası önceki traseye kıyasla EEG' de delta brush aktivitesinin azaldığı

ancak devam ettiği gözlemlendi. Çekim boyunca epileptik aktivite gözlenmemesine rağmen hastada epilepsi devam ettiği görüldü. İnteriktal epileptiform deşarjlar hastaların %52.38'inde (11/21) tespit edildi ve ağırlıklı olarak temporal bölgedeydi (%33.3, 7/21). İntermittan delta aktivitesi toplam 6 (%28,57) hastada gözlemlendi ve hepsi seronegatifti. 2 hasta mortal seyretti (birinde aynı zamanda PLED aktivitesi görüldü), 4 hastanın takibi devam etti. Takibi devam eden 4 hastadan birinde epilepsi devamı görülmezken üçünde devam etti. Periyodik lateralize epileptiform deşarj (PLED) toplam 4 hastada gözlemlendi. 3 hasta seronegatifti ve mortal seyretti, 1 hastada anti-Yo pozitifliği saptandı ve epilepsi devam etti.

İntermittan delta aktivitesi görülen ilk hastada frontalde intermittan ritmik delta aktivitesi (FIRDA) gözlemlendi ve IVIG sonrası 3. Ay kontrol EEG'de azaldığı 6.ay kontrol EEG'de kaybolduğu ve zemin ritminin normale döndüğü görüldü. Ancak hastada epilepsi devam etti. İkinci hastada 6-10 saniye aralıklarla çoğunlukla 1 saniye süreli ama nadiren de 2 saniye sürdüğü yaygın intermittan delta aktivitesi görüldü ve bu aktivite pulse steroid tedavisi sonrası 6.ay kontrol EEG'de kayboldu ve EEG normal sınırlarda gözlemlendi. Hastada mRS 2 ve takiplerinde nöbet gözlenmedi. Üçüncü hastada aralıklı bilateral senkron ritmik delta aktivitesi ve iktal kayıt gözlemlendi. İktal aktivite öncesi 1 dakikada 6-7 kez sık aralıklı delta aktivitesi gözlenirken, iktal aktivite sonrası sıklığı azalarak 1 dakikada 1-2 kez gözlemlendiği tespit edildi. Hasta immunoterapiyi reddetti ve antinöbet ilaçlarını düzensiz kullandığı öğrenildi. 6.ay kontrol EEG'de aralıklı tüm derivasyonlarda yaygın intermittan delta aktivitesi ve çekim boyunca yer yer solda daha belirgin her iki frontal derivasyonlarda keskin dalga aktivitesi izlendi. Hastada epilepsi ve kognitif disfonksiyon devam etti.

Dördüncü hastanın status epileptikus ile yoğun bakış yatışı oldu ve EEG'de her iki fronto-sentro-temporal bölgede yer yer 1-3 cy/sn intermittan delta aktiviteleri görüldü. Pulse steroid sonrası 1.ay kontrol EEG normal sınırlardaydı. Hastada monoterapi ile nöbetsiz seyir gözlemlendi. Beşinci hastada EEG'de sol fronto temporalde daha belirgin her iki hemisferde 8 saniyede bir gözlenen intermittan delta aktivitesi sol derivasyonlarda ortalama 2-3 saniye, sağ derivasyonlarda 1 saniye süreliydi. Pulse steroid tedavisine rağmen kötü klinik gidiş gözlenen hastada çekilen kontrol EEG'de

8 saniyede bir olan ve 3 saniye süren intermittan delta aktivite sayısında artış gözleendiği saptandı. Hasta yoğun bakım takibine alındı ve IVIG verilmesine rağmen mortal seyretti. Altıncı hastada EEG’de ağır zemin ritmi bozukluğu ve sağ frontotemporal bölgeye lokalize intermittan delta aktivitesi (TIRDA) görüldü. 2 hafta sonra kontrol EEG’de önceki EEG’ye kıyasla belirgin düzelme izlendi. 3 hafta sonra çekilen kontrol EEG’de yaygın psödoperiyodik LED’lar izlendi. 1.ay EEG’de trasenin tamamına yayılmış, ortalama 1-2 saniye aralıklarla psödoperiyodik olarak gözlenen, her iki frontotemporal bölgede daha yüksek amplitüdlü keskin dalga morfolojisinde paroksizmal epileptiform deşarjlar görüldü. Bir önceki EEG’ye göre PLED’lerin periyodisitesinde artış görüldü. Pulse steroid ve ıvıg sonrası 3.ayda çekilen kontrol EEG’de zemin ritminde düzelme izlenirken çekim boyunca epileptik aktivite izlenmedi. Ancak hastada dirençli nöbetler devam etti, üçlü antiepileptik tedaviye geçildi ancak mortal seyretti.

PLED aktivitesi gözlenen ikinci hastada başvuru EEG’sinde görülmezken 3. Ay kontrol EEG’de her iki fronto-santralde daha belirgin saniyede 1 gözlenen yaygın PLED aktivitesi görüldü. 6. Ay kontrol EEG’de oldukça sık ve psödoperiyodik, yer yer periyodik olarak ortaya çıkan, sağ hemisfer ön-mid temporal bölgesinde ve daha seyrek sol frontal bölgesinde, yer yer senkron yer yer asenkron, izole keskin dalga aktiviteleri izlendi. Bu PLED aktiviteleri sıklıkla aynı hemisferin diğer derivasyonlarına ve karşı hemisfere yayılım gösterdi. Pulse steroid ve IVIG tedavisine rağmen kontrol EEG’de bir önceki EEG’ye göre PLED sıklığında ve amplitüdünde belirgin artış görüldü ve mortal seyretti. Üçüncü hastada psödoperiyodik lateralize epileptiform deşarjlar, kimi zaman F7 kimi zaman F8’de asenkron-senkron gözleendi. Pulse steroid sonrası hasta yoğun bakımdan servise çıktı ve üçlü antiepileptik tedavisi ikili tedaviye düşürüldü. 4 gün sonra çekilen EEG’de öncekine göre düzelme görüldü. 1. Ay EEG’de PLED aktivitesi görülmez iken hasta mortal seyretti. Dördüncü ve anti-Yo pozitif olan hastada sağda zemin ritmi asimetrisi ve 2.5 cy/sn delta ritmi ile beraber PLED görüldü. İkili antinöbet ilaç ile takip edilirken hasta bir süre kontrollerine gelmedi ve 6.ay eeg’de sağda zemin ritmi asimetrisi yanı sıra sağ frontotemporalde keskin-yavaş dalga aktivitesi görüldü, fokal nöbetleri devam etti.

3 hastada (3/21, %14.3) iktal kayıt elde edildi ve biri GABAB-R antikor pozitif, diğeri GAD65 pozitif ve biri de seronegatif gruptaydı. Hastaların üçünde de nöbetler dirençli seyretti ve biri vefat etti. 17 hastada (17/21, %80.9) jtk nöbetler, 7 hastada (7/21, %33.3) fokal farkındalığın korunduğu veya bozulduğu nöbetler görüldü. Beyin MRG ve EEG bulgularının otoimmün ensefalit grubu ve ilk epileptik nöbet hasta grubu (kontrol) arasındaki dağılımı Tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2: İlk başvuruda status epileptikus varlığı, Beyin MRG ve EEG bulgularının otoimmün ensefalit ve kontrol grupları arasındaki dağılımı

Bulgu	Otoimmün Ensefalit (n=21)	Kontrol (n=33)	Toplam (n=54)	p değeri
Status epileptikus ile başvuru	8/21 (%38,1)	5/33 (%15,2)	13/54 (%24,1)	0,054
Anormal MRG	17/21 (%81,0)	14/33 (%42,4)	31/54 (%57,4)	0,005 [#]
Anormal EEG	19/21 (%90,5)	8/33 (%24,2)	27/54 (%50,0)	<0,001 [#]
EEG'de zemin ritmi bozukluğu	18/21 (%85,7)	7/33 (%21,2)	25/54 (%46,3)	<0,001 [#]
EEG'de ağır zemin ritmi bozukluğu	8/21 (%38,1)	0/33 (%0,0)	8/54 (%14,8)	<0,001*
EEG'de epileptik aktivite	11/21 (%52,3)	4/33 (%12,1)	15/54 (%27,8)	0,001 [#]
EEG'de zemin ritmi bozukluğu ve epileptik aktivite birlikteliği	10/21 (%47,6)	3/33 (%9,1)	13/54 (%24,1)	0,001 [#]

[#] Chi-Square Test, * Fisher Exact Test

Otoimmün ensefalit ile kontrol grubu arasında serum kreatinin değeri ($p = 0.012$) dışındaki tüm laboratuvar ölçümleri istatistiksel olarak benzerdi ($p > 0.05$). Gruplar arasındaki laboratuvar sonuçlarının kıyaslanmasına dair veriler Tablo 4.3.'te gösterilmektedir.

Tablo 4.3: Laboratuvar sonuçlarının otoimmün ensefalit ve kontrol grupları arasındaki dağılımı

Parametre	Otoimmün Ensefalit (n=21)	Kontrol (n=33)	p değeri
Hemoglobin (g/dl)	12,6±1,9	13,2±1,8	0,255 [§]
Beyaz Küre (K/uL)	10,38±5,68	8,51±3,28	0,130 [§]
Nötrofil (K/uL)	7,6±4,73	5,79±3,02	0,092 [§]
Lenfosit (K/uL)	1,91±916	2,03±936	0,642 [§]
Monosit (K/uL)	0,54±0,23	0,54±0,26	0,892 [§]
Eozinofil (K/uL)	0,08±0,06	0,12±0,11	0,120 [§]
Platelet (K/uL)	257,81±74,92	245,75±80,02	0,582 [§]
Glukoz (mg/dl)	134,7±61,3	123,4±52,5	0,475 [§]
Üre (mg/dl)	30,7±18,4	33,3±13,6	0,557 [§]
Kreatinin (mg/dl)	0,65±0,18	0,82±0,26	0,012 [§]
Sodyum (mmol/L)	136,9±5,2	138,0±3,5	0,375 [§]
ALT (U/L)	24,1±17,6	19,9±10,4	0,275 [§]
AST (U/L)	30,2±22,0	24,7±11,1	0,235 [§]
CK (U/L)	350,7±564,3	192,1±282,0	0,324 [§]
CRP (mg/L)	23,3±24,9	11,1±21,7	0,096 [§]

[§] Student-T Test

Mortalite üzerine yapılan istatistiksel çalışmalara bakıldığında ölen hastaların yaş ortalaması ve VKİ daha yüksek tespit edildi (her iki kıyaslama için de $p=0.004$). Demografik verilerin mortalite üzerine etkilerinin gruplar arasındaki dağılımı Tablo 4.4’de gösterilmektedir.

Tablo 4.4: Demografik verilerin sağkalım grupları arasındaki dağılımı

Veri	Ölen Hastalar (n=7)	Hayatta Kalan Hastalar (n=14)	Tüm Popülasyon (n=21)	p değeri
Cinsiyet (K/E)	5/2	8/6	13/8	0,422*
Yaş	55 (52-75)	46 (18-69)	53 (18-75)	0,004 [¥]
VKİ	27,8 (21,5-32,9)	24,5 (15,6-38,5)	27,3 (15,6-38,5)	0,004 [¥]
Sigara kullanımı	2/7 (%28,6)	8/14 (%57,1)	10/21 (%47,6)	0,221*
Alkol kullanımı	0/7 (%0,0)	1/14 (%7,1)	1/21 (%4,8)	0,666*
HT	4/7 (%57,1)	3/14 (%21,4)	7/21 (%33,3)	0,126*
DM	1/7 (%14,3)	5/14 (%35,7)	6/21 (%28,6)	0,313*
Malignite öyküsü	2/7 (%28,6)	1/14 (%7,1)	3/21 (%14,3)	0,247*
SVH öyküsü	1/7 (%14,3)	2/14 (%14,3)	3/21 (%14,3)	0,726*

* Fisher Exact Test, [¥] Man Withney U Test

Başvuru esnasındaki klinik belirtiler ile mortalite ilişkisi değerlendirildi. Bellek bozukluğu ve bilişsel işlev bozukluğu tüm hastalarda mevcut olması sebebi ile

kıyaslamaya dahil edilmedi. Diğer klinik bulgular ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Başvuru CASE ve mRS ölen hasta grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla; $p=0,005$ ve $p=0,013$). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da ölen hastaların başvuru esnasındaki VAS skoru ortancası da, tedavi sonrasındaki kontrol VAS skoru ortancası da yaşayan hasta grubuna kıyasla yüksek olmaya meyilliydi. Klinik belirtiler, başvuru ve kontrol CASE ve mRS ile mortalite arasındaki ilişki Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5: Başvuru esnasındaki klinik belirtilerin sağkalım grupları arasındaki dağılımı

Veri	Ölen Hastalar (n=7)	Hayatta Kalan Hastalar (n=14)	Tüm Popülasyon (n=21)	p değeri
Epileptik nöbet Varlığı	7/7 (%100)	10/14 (%71,4)	17/21 (%81)	0,167*
Status Epileptikus Varlığı	3/7 (%42,9)	5/14 (%35,7)	8/21 (%38,1)	1,000*
Psikoz	5/7 (%71,4)	6/14 (%42,9)	11/21 (%52,4)	0,221*
Başağrısı	4/7 (%57,1)	7/14 (%50)	11/21 (%52,4)	0,561*
Bellek Bozukluğu	7/7 (%100)	14/14 (%100)	21/21 (%100)	N/A
Bilişsel İşlev Bozukluğu	7/7 (%100)	14/14 (%100)	21/21 (%100)	N/A
Ateş	4/7 (%57,1)	5/14 (%35,7)	9/21 (%42,9)	0,318*
Davranış Bozukluğu	7/7 (%100)	12/14 (%85,7)	19/21 (%90,5)	0,433*
Halüsinasyon	7/7 (%100)	10/14 (%71,4)	17/21 (%81)	0,167*
Grip benzeri Semptomlar	1/7 (%14,3)	5/14 (%35,7)	6/21 (%28,6)	0,313*
Uyku Bozukluğu	4/7 (%57,1)	8/14 (%57,1)	12/21 (%57,1)	0,681*
İshal	1/7 (%14,3)	0/14 (%0,0)	1/21 (%4,8)	0,333*
Otonom Fonksiyon Bozukluğu	1/7 (%14,3)	1/14 (%7,1)	2/21 (%9,5)	0,566*
Kilo Kaybı	3/7 (%42,9)	1/14 (%7,1)	4/21 (%19,1)	0,087*
Başvuru CASE	18 (12-22)	7 (2-19)	13 (2-22)	0,005 [¥]
Kontrol (1.ay) CASE	N/A	4 (1-24)	N/A	N/A
Başvuru mRS	5 (4-5)	3 (1-5)	4 (1-5)	0,013 [¥]
Kontrol (1.ay) mRS	N/A	1 (1-6)	N/A	N/A
Hastalık öncesi VAS skoru	6,5 (0-8)	3 (0-8)	4 (0-8)	0,092 [¥]
Hastalık sonrası VAS skoru	8 (0-10)	4 (0-8)	5 (0-10)	0,058 [¥]

* Fisher Exact Test, [¥] Man Withney U Test

Ölen hastalarda ilk EEG’de ağır zemin ritmi bozukluğu gözlenme oranı hayatta kalanlara kıyasla daha yüksekti ($p=0.003$). İlk EEG’de epileptik aktivite, hafif zemin ritmi anormallığı, epileptik aktivite ve herhangi bir zemin ritmi anormallığı birlikteliği saptananlar ve saptanmayanlar arasında mortalite sıklığı değişmiyordu. Başvuru anında beyin MRG’de anormallik olanlar ve olmayanlar arasında mortalite sıklığı değişmiyordu. Benzer şekilde, otoimmün antikor pozitifliği saptanan ve saptanmayan hastalar arasında da mortalite sıklığı değişmiyordu. İlk ay sonundaki kontrol EEG bulguları incelendiğinde ölen hasta grubunda EEG’de ağır zemin ritmi bozukluğu, epileptik aktivite görülmesi, zemin ritmi bozukluğu ve epileptik aktivite birlikteliği saptanması anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Üçüncü ve altıncı ay EEG bulguları ile sağkalım grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. Beyin MRG, EEG bulguları ve antikor pozitifliği ile sağkalım grupları arasındaki dağılımı Tablo 4.6’da gösterilmiştir.

Tablo 4.6: Başvuru esnasındaki beyin MRG, EEG ve ensefalit antikor pozitifliği bulgularının sağkalım grupları arasındaki dağılımı

Bulgu	Ölen Hastalar (n=7)	Hayatta Kalan Hastalar (n=14)	Tüm Popülasyon (n=21)	<i>p</i> değeri
Ensefalit antikor Pozitifliği	1/7 (%14,2)	9/14 (%64,3)	10/21 (%47,6)	0,064*
Anormal MRG	6/7 (%85,7)	11/14 (%78,5)	17/21 (%81)	0,592*
İlk EEG’de anomali (zemin ritmi bozukluğu veya epileptik aktivite)	7/7 (%100)	12/14 (%85,7)	19/21 (%90,5)	0,533*
İlk EEG’de zemin ritmi bozukluğu	7/7 (%100)	11/14 (%78,5)	18/21 (%85,7)	0,521*
İlk EEG’de ağır zemin ritmi bozukluğu	6/7 (%85,7)	2/14 (%14,3)	8/21 (%38,1)	0,003*
İlk EEG’de epileptik Aktivite	5/7 (%71,4)	6/14 (%42,8)	11/21 (%52,4)	0,361*
İlk EEG’de zemin ritmi bozukluğu ve epileptik aktivite birlikteliği	5/7 (%71,4)	5/14 (%35,7)	10/21 (%47,6)	0,182*
1.ay EEG’de anomali (zemin ritmi bozukluğu veya epileptik aktivite)	6/6 (%100,0)	8/13 (%61,5)	14/19 (%73,7)	0,127*
1.ay EEG’de zemin ritmi bozukluğu	6/6 (%100,0)	7/13 (%53,8)	13/19 (%68,4)	0,109*
1.ay EEG’de ağır zemin ritmi bozukluğu	5/6 (%83,3)	1/13 (%7,7)	6/19 (%31,6)	0,003*

Tablo 4.6: Başvuru esnasındaki beyin MRG, EEG ve ensefalit antikor pozitifliği bulgularının sağkalım grupları arasındaki dağılımı (Devam)

1.ay EEG'de Epileptik Aktivite	4/6 (%66,7)	2/13 (%15,4)	6/19 (%31,6)	0,046*
1.ay EEG'de zemin ritmi bozukluğu ve epileptik aktivite birlikteliği	4/6 (%66,7)	1/13 (%7,7)	5/19 (%26,3)	0,017*
3.ay EEG'de anomaly (zemin ritmi bozukluğu veya epileptik aktivite)	2/2 (%100,0)	5/11 (%45,5)	7/13 (%53,9)	0,461*
3.ay EEG'de zemin ritmi bozukluğu	2/2 (%100,0)	5/11 (%45,5)	7/13 (%53,9)	0,461*
3.ay EEG'de ağır zemin ritmi bozukluğu	1/2 (%50,0)	0/11 (%0,0)	1/13 (%7,7)	0,153*
3.ay EEG'de Epileptik Aktivite	1/2 (%50,0)	1/11 (%9,1)	2/13 (%15,4)	0,294*
3.ay EEG'de zemin ritmi bozukluğu ve epileptik aktivite birlikteliği	1/2 (%50,0)	1/11 (%9,1)	2/13 (%15,4)	0,294*
6.ay EEG'de anomaly (zemin ritmi bozukluğu veya epileptik aktivite)	1/1 (%100,0)	7/13 (%53,9)	8/14 (%57,1)	1,000*
6.ay EEG'de zemin ritmi bozukluğu	1/1 (%100,0)	6/13 (%46,2)	7/14 (%50,0)	0,999*
6.ay EEG'de ağır zemin ritmi bozukluğu	1/1 (%100,0)	0/13 (%0,0)	1/14 (%7,1)	0,071*
6.ay EEG'de Epileptik Aktivite	1/1 (%100,0)	4/13 (%30,8)	5/14 (%35,7)	0,357*
6.ay EEG'de zemin ritmi bozukluğu ve epileptik aktivite birlikteliği	1/1 (%100,0)	3/13 (%23,1)	4/14 (%18,6)	0,285*

* Fisher Exact Test

Not: Bir erkek hasta ilk ay içerisinde, 3 kadın ve 1 erkek toplam 4 hasta 1-3 ay arası dönemde, 1 kadın hasta 4.ayda öldü. Bir kadın hasta 1. Ve 3.ay eeg kontrollerine gelmedi, 1 kadın hasta 3.ay sonrası dış merkeze sevk oldu, 1 kadın hasta 3.ay eeg kontrolüne gelmedi

Laboratuvar verileri incelendiğinde ölen hasta grubunda başvuru anındaki üre, sodyum, 30. dakika ve 60.dakika sedimentasyon değeri hayatta kalan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Serum albumin düzeyi ex olanlarda hayatta kalan hastalara göre anlamlı olarak daha düşük saptandı. Ortanca anti-tiroglobulin antikor (anti-TG) değeri hayatta kalanlara kıyasla ölen hastalarda anlamlı düzeyde yüksekti. Ancak antikor yüksekliği olan hasta oranları kıyaslandığında ölen hastalar ve hayatta kalan hastalar arasında anlamlı farklılık yoktu. Ölen ve hayatta kalan hastaların ortanca anti-Tiroit Peroksidaz Antikoru (anti-TPO) değerleri birbirine benzerdi. Aynı zamanda antikor yüksekliği olan hasta oranları kıyaslandığında ölen hastalar ve hayatta kalan

hastalar arasında anlamlı farklılık yoktu. Laboratuvar verilerinin mortalite üzerine önemi Tablo 4.7’de belirtilmiştir.

Tablo 4.7: Laboratuvar sonuçlarının sağkalım grupları arasındaki dağılımı

Parametre	Ölen Hastalar (n=7)	Hayatta Kalan Hastalar (n=14)	p değeri
Hemoglobin (g/dl)	12,6 (8,7-13,6)	12,95 (9,1-15,8)	0,217 [¥]
Beyaz Küre (K/uL)	9,85 (3,1-20,79)	8,875 (3,52-24,0)	0,881 [¥]
Nötrofil (K/uL)	7,47 (3,17-18,83)	6,38 (1,41-19,9)	0,654 [¥]
Lenfosit (K/uL)	1,21 (0,7-2,82)	1,88 (0,68-3,54)	0,117 [¥]
Monosit (K/uL)	0,77 (0,23-1,0)	0,47 (0,25-0,82)	0,411 [¥]
Eozinofil (K/uL)	0,11 (0,0-0,2)	0,055 (0,01-0,19)	0,654 [¥]
Platelet (K/uL)	251 (142-425)	262,5 (168-381)	0,551 [¥]
Glukoz (mg/dl)	109 (93-153)	122 (72-364)	0,881 [¥]
Üre (mg/dl)	40 (16-100)	22 (14-39)	0,036 [¥]
Kreatinin (mg/dl)	0,69 (0,48-0,84)	0,56 (0,37-1,12)	0,218 [¥]
Sodyum (mmol/L)	142 (134-145)	136 (124-141)	0,033 [¥]
ALT (U/L)	9 (8-64)	17,5 (11-66)	0,313 [¥]
AST (U/L)	18 (12-84)	23,5 (10-86)	0,455 [¥]
CK (U/L)	65 (7-1830)	1235 (42-2034)	0,179 [¥]
TSH	0,49 (0,022-29,8)	1,145 (0,47-2,13)	0,296 [¥]
T3	2,61 (1,23-3,58)	2,99 (2-5,1)	0,062 [¥]
T4	1,42 (0,62-15,3)	1,48 (0,89-15,56)	0,370 [¥]
Anti-TPO	10,6 (0,51-1000)	28 (0,23-1300)	0,410 [¥]
Anti-TPO yüksekliği (var/yok)	2/5	3/11	1,000 *
Anti-TG	16 (1,3-4000)	1,495 (1,3-15,5)	0,026 [¥]
Anti-TG yüksekliği (var/yok)	5/2	6/8	0,361 *
CRP (mg/L)	40,8 (0,05-61,0)	4,28 (0,05-52,1)	0,067 [¥]
Sedim 30. Dk	5 (3-22)	2 (1-46)	0,042 [¥]
Sedim 60. Dk	30 (11-61)	5,5 (1-87)	0,009 [¥]
Albumin	31,9 (25-39,6)	40,45 (32,7-44,5)	0,004 [¥]

§ Man Withney U Test * Fisher Exact Test

Otoimmün ensefalit tanısı alan hastalardan 10'unda (%47,6) serum otoantikor test sonucu pozitif saptandı. Otoantikor pozitifliği saptanan hastaların 4'ünde (%42,9) anti-NMDAR, 3'ünde (%42,9) anti-CASPR2 sonucu pozitif. Anti-NMDAR pozitif olan hastalardan birinde eş zamanlı olarak anti-GABARB1/B2 antikor da pozitif. Paraneoplazi panel %80,95 (17) oranında incelenebildi ve incelenen hastaların %17,65'inde (3) antikor pozitifliği saptandı. Paraneoplazi panel pozitif saptanan 3 hastanın 2'sinde (%66,67) anti-Yo antikor pozitif, birinde (%33,33) anti-GAD65 otoantikor pozitifliği saptandı. Hem otoimmün ensefalit panel hem de paraneoplazi panel sonucu pozitif saptanan hasta bulunmuyordu. Antikor saptanabilen ve saptanamayan hasta grupları arasında demografik verilerin dağılımı Tablo 4.8'de incelenmiştir. Her iki grup hastalarının demografik verileri karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet dağılımı, hipertansiyon varlığı, DM varlığı, SVH öyküsü ve malignite varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 4.8: Demografik verilerin antikor saptanabilen ve saptanamayan hasta grupları arasındaki dağılımı

Veri	Antikor pozitif (n=10)	Antikor negatif (n=11)	Toplam (n=21)	p değeri
Cinsiyet (K/E)	5/5	8/3	13/8	0,386*
Yaş	46,0 (18-69)	53,0 (25-75)	53 (18-75)	0,159 [¥]
HT	3/10 (%30)	4/11 (%36,4)	7/21 (%33,3)	1,000*
DM	3/10 (%30)	3/11 (%27,3)	6/21 (%28,6)	1,000*
SVH öyküsü	0/10 (%0,0)	3/11 (%27,3)	3/21 (%14,3)	0,214*
Malignite öyküsü	1/10 (%10)	2/11 (%18,9)	3/21 (%14,3)	1,000*

* Fisher Exact Test, [¥] Man Withney U Test

Antikor saptanabilen ve saptanamayan hasta grupları arasında bakılan klinik belirtiler, CASE skoru, mRS, VAS skoru açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Başvuru esnasındaki klinik belirtilerin antikor saptanabilen ve saptanamayan hasta grupları arasındaki dağılımı Tablo 4.9'da incelenmektedir.

Tablo 4.9: Başvuru esnasındaki klinik belirtilerin antikor saptanabilen ve saptanamayan hasta grupları arasındaki dağılımı

Veri	Antikor pozitif (n=10)	Antikor negatif (n=11)	p değeri
Epileptik Nöbet Varlığı	8/10 (%80)	9/11 (%81,8)	1,000*
Status Epileptikus Varlığı	4/10 (%40)	4/11 (%36,4)	1,000*
Psikoz	4/10 (%40)	7/11 (%63,6)	0,279 [#]
Başağrısı	6/10 (%60)	5/11 (%45,4)	0,505 [#]
Bellek Bozukluğu	10/10 (%100)	11/11 (%100)	N/A
Bilişsel İşlev Bozukluğu	10/10 (%100)	11/11 (%100)	N/A
Ateş	4/10 (%40)	5/11 (%45,5)	1,000*
Davranış Bozukluğu	8/10 (%80)	11/11 (%100,0)	0,214*
Halüsinasyon	7/10 (%70)	10/11 (%90,9)	0,310*
Grip benzeri Semptomlar	3/10 (%30)	3/11 (%27,3)	1,000*
Uyku Bozukluğu	5/10 (%50)	7/11 (%63,6)	0,669*
İshal	1/10 (%10)	0/11 (%0,0)	0,476*
Otonom Fonksiyon Bozukluğu	1/10 (%10)	1/11 (%9,1)	1,000*
Kilo Kaybı	2/10 (%20)	2/11 (%18,2)	1,000*
Başvuru CASE	6,5 (2-22)	13 (6-21)	0,192 [¥]
Kontrol (1.ay) CASE	3,5 (2-6)	4 (1-6)	0,941 [¥]
Başvuru mRS	2,5 (1-5)	5 (3-5)	0,109 [¥]
Kontrol (1.ay) mRS	1 (1-6)	6 (1-6)	0,064 [¥]
Hastalık öncesi VAS skoru	2 (0-8)	6 (0-8)	0,137 [¥]
Hastalık sonrası VAS skoru	4 (0-8)	7 (0-10)	0,129 [¥]

* Fisher Exact Test, [#] Chi-Square Test, [¥] Man Withney U Test.

Antikor pozitif ve negatif hasta grupları arasında EEG bulguları incelenmiş ve her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Gruplar arasında EEG bulgularının dağılımı Tablo 4.10'da gösterilmiştir.

Tablo 4.10: Antikor saptanabilen ve saptanamayan hasta grupları arasında EEG bulgularının dağılımı

Parametre	Antikor pozitif (n=10)	Antikor negatif (n=11)	p değeri
İlk EEG’de anomali (zemin ritmi bozukluğu veya epileptik aktivite)	9/10 (%90)	10/11 (%90,9)	1,000*
İlk EEG’de zemin ritmi bozukluğu	8/10 (%80)	10/11 (%90,9)	0,586*
İlk EEG’de ağır zemin ritmi bozukluğu	2/10 (%20)	6/11 (%54,5)	0,182*
İlk EEG’de epileptik aktivite	5/10 (%50)	6/11 (%54,5)	1,000*
İlk EEG’de zemin ritmi bozukluğu ve epileptik aktivite birlikteliği	4/10 (%40)	6/11 (%54,5)	0,505 #
1.ay EEG’de anomaly (zemin ritmi bozukluğu veya epileptik aktivite)	7/10 (%70)	7/9 (%77,8)	1,000*
1.ay EEG’de zemin ritmi bozukluğu	7/10 (%70)	6/9 (%66,7)	1,000*
1.ay EEG’de ağır zemin ritmi Bozukluğu	2/10 (%20)	4/9 (%44,4)	0,349*
1.ay EEG’de Epileptik Aktivite	3/10 (%30)	3/9 (%33,3)	1,000*
1.ay EEG’de zemin ritmi bozukluğu ve epileptik aktivite birlikteliği	2/10 (%20)	3/9 (%33,3)	0,628*
3.ay EEG’de anomali (zemin ritmi bozukluğu veya epileptik aktivite)	4/7 (%57,1)	3/6 (%50)	1,000*
3.ay EEG’de zemin ritmi bozukluğu	4/7 (%57,1)	3/6 (%50)	1,000*
3.ay EEG’de ağır zemin ritmi Bozukluğu	0/7 (%0,0)	1/6 (%16,7)	0,461*
3.ay EEG’de Epileptik Aktivite	1/7 (%14,3)	1/6 (%16,7)	1,000*
3.ay EEG’de zemin ritmi bozukluğu ve epileptik aktivite birlikteliği	1/7 (%14,3)	1/6 (%16,7)	1,000*
6.ay EEG’de anomaly (zemin ritmi bozukluğu veya epileptik aktivite)	6/8 (%75)	2/6 (%33,3)	0,277*
6.ay EEG’de zemin ritmi bozukluğu	5/8 (%62,5)	2/6 (%33,3)	0,592*
6.ay EEG’de ağır zeminritmi bozukluğu	0/8 (%0,0)	1/6 (%16,7)	0,428*
6.ay EEG’de Epileptik Aktivite	3/8 (%37,5)	2/6 (%33,3)	1,000*
6.ay EEG’de zemin ritmi bozukluğu ve epileptik aktivite birlikteliği	2/8 (%25)	2/6 (%33,3)	1,000*

* Fisher Exact Test, # Chi-Square Test.

Antikor pozitif ve negatif hasta gruplarının laboratuvar verileri incelendiğinde TSH, antikor pozitif olan grupta negatif olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0.013$). Sedimentasyonun 60.dakika değeri antikor negatif olan grupta anlamlı olarak daha yüksekti. Diğer laboratuvar parametlerinde antikor pozitif ve negatif gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Laboratuvar sonuçlarının antikor saptanabilen ve saptanamayan hasta grupları arasındaki dağılımı Tablo 4.11’de gösterilmiştir.

Tablo 4.11: Laboratuvar sonuçlarının antikor saptanabilen ve saptanamayan hasta grupları arasındaki dağılımı

Parametre	Antikor pozitif (n=10)	Antikor negatif (n=11)	p değeri
Hemoglobin (g/dl)	13,4 (8,7-15,8)	12,1 (8,7-14,9)	0,112 [¥]
Beyaz Küre	9,81 (4,1-24)	9,62 (3,1-20,79)	0,622 [¥]
Nötrofil	7,42 (1,41-19,9)	6,02 (2,13-18,83)	0,438 [¥]
Lenfosit	1,85 (0,68-3,54)	1,7 (0,7-3,43)	0,398 [¥]
Monosit	0,53 (0,25-0,8)	0,46 (0,23-1,0)	0,887 [¥]
Eozinofil	0,07 (0,01-0,19)	0,06 (0,0-0,2)	0,943 [¥]
Platelet	263,5 (168-373)	257,0 (142-425)	0,860 [¥]
Glukoz (mg/dl)	111,0 (72-185)	133,0 (93-364)	0,205 [¥]
Üre	22,0 (16-39)	28,0 (14-100)	0,139 [¥]
Kreatinin	0,56 (0,46-1,12)	0,69 (0,37-0,85)	0,417 [¥]
Sodyum	137,6 (124-141)	136,0 (127-145)	0,832 [¥]
ALT	14,5 (8-66)	28,0 (8-64)	0,621 [¥]
AST	21,5 (17-86)	18,0 (10-84)	0,503 [¥]
CK	112,5 (55-2034)	94,0 (7-1830)	0,526 [¥]
TSH	1,39 (0,50-29,8)	0,83 (0,02-1,43)	0,013 [¥]
T3	3,08 (1,43-5,1)	2,7 (1,23-3,87)	0,121 [¥]
T4	1,44 (0,62-15,56)	1,48 (0,86-15,3)	0,971 [¥]
Anti-TPO	26,23 (0,23- 1000)	28 (0,51-1300)	0,887 [¥]
Anti-TPO yüksekliği (var/yok)	2/8	3/8	1,000*

Tablo 4.11: Laboratuvar sonuçlarının antikor saptanabilen ve saptanamayan hasta grupları arasındaki dağılımı (Devam)

Anti-TG	7,13 (1,3-4000)	6,2 (1,3-25,3)	0,886 [¥]
Anti-TG yüksekliği (var/yok)	5/5	6/5	1,000*
CRP	4,59 (0,05-54,9)	17,5 (0,05-61)	0,359 [¥]
Sedim 30. Dk	2 (1-22)	4 (1-46)	0,145 [¥]
Sedim 60. Dk	5,5 (1-61)	18 (3-87)	0,034 [¥]
Albumin	40,85 (25-44,5)	36,4 (27,4-41,29)	0,078 [¥]

[¥] Man Withney U Test. * Fisher Exact Test

Antikor pozitif hastaların verileri Tablo 4.12’de verilmiştir.

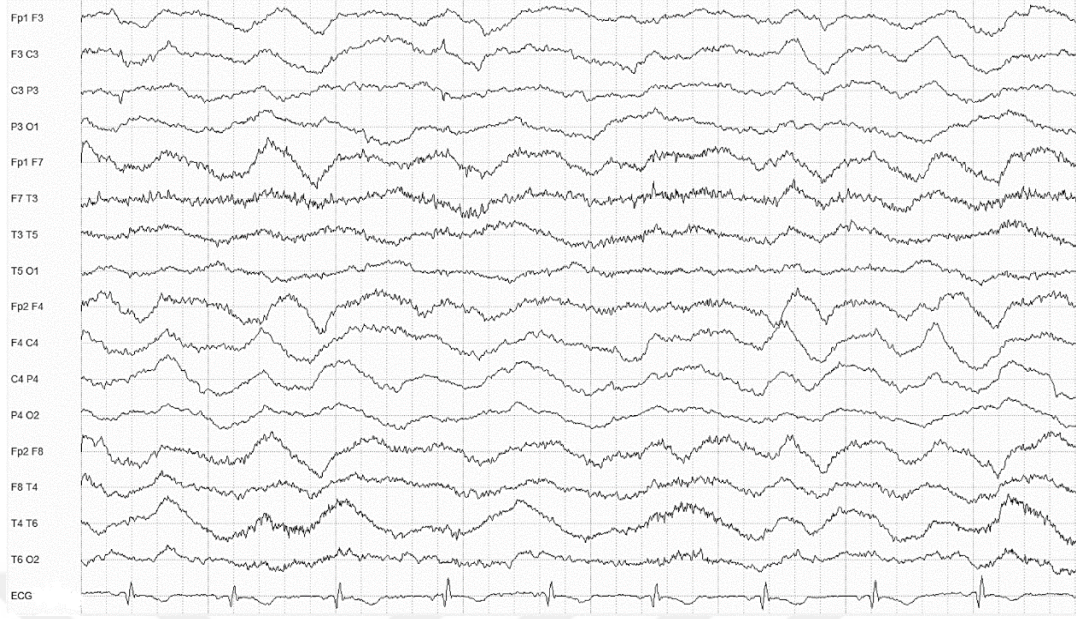
Tablo 4.12: Antikor pozitif olan hastaların verileri

NO	CİNSİYET	YAŞ	ANTİKOR	BAŞVURU EEG	BAŞVURU MRG	TEDAVİ	SONLANIM
1	K	30	ANTI-NMDAR	Z.R.; yaygın ileri düzey yavaşlama ve delta brush. Ep.Ak.; izlenmedi.	sol mezyal temporal sol hipokampal hiperintens lezyon	Steroid Ivıg Plazmaferez Rituximab	Hayatta, Mrs:5
2	K	31	ANTI-NMDAR	Z.R.; solda belirgin orta düzey yavaşlama. Ep.Ak.; izlenmedi.	NORMAL	Steroid Ivıg Rituximab	Hayatta, nm:normal
3	K	60	ANTI-NMDAR	Z.R.: sağda asimetrik hafif düzey yavaşlama Ep.Ak.; izlenmedi.	Bilateral periventriküler milimetrik nonspesifik T2-hiperintens lezyonlar, bilateral talamik hiperintensitede, sağ frontal kemikte litik lezyon	İmmunoterapi Verilmedi	Hayatta, nm:normal
4	E	60	ANTI-GABARB1/B2 ve ANTI-NMDAR	Z.R.; yaygın ağır düzey yavaşlama Ep. Ak.; en uzun 70 sn süreli, sol sentro-temporal bölgeden başlayıp evolusyon gösteren iktal aktivite	bilateral sentrum semiovale iskemik lezyon, sağ medial temporal sol medial ve lateral temporal bölgede tutulum	Ivıg Plazmaferez	Eksitus
5	K	18	ANTI-GAD65	Z.R.; Yaygın hafif yavaşlama Ep.Ak.; sağ frontotemporal (F8,T4,T6) keskin dalga aktiviteleri	bilateral medial temporal lob hiperintensitede	Ivıg	Hayatta, epilepsi devam ediyor

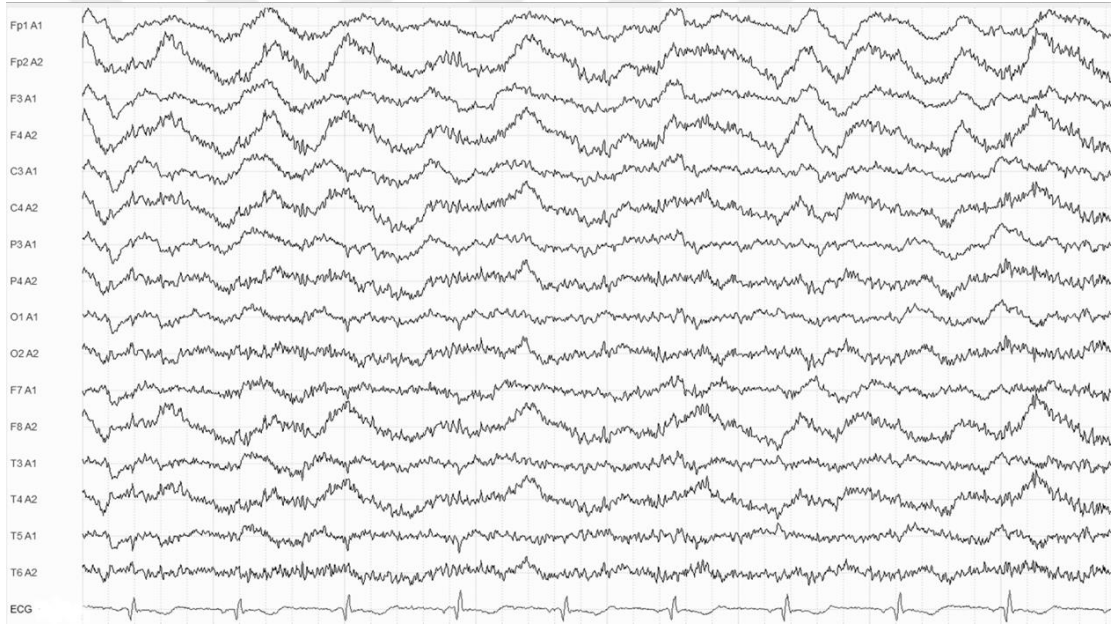
Tablo 4.12: Antikor pozitif olan hastaların verileri (Devam)

6	K	41	ANTI-YO	Z.R.; sola lateralize orta-ileri düzey yavaşlama ve FIRDA. Ep. Ak.; sağ fronto-temporal (F8) den faz karşılaşması yapan yer yer komşu derivasyonlara ve karşı hemisfer frontal derivasyonlara yansıyan aktif epileptik anomali.	Normal	İmmunoterapi almadı	Hayatta, epilepsi devam ediyor
7	E	24	ANTI-YO	Z.R.; sağ lateralize hafif yavaşlama, PLED Ep. Ak.; sağ frontotemporal (f4-F8-T4-T6) keskin-yavaş dalga aktiviteleri, yer yer C4-P4'e yayılım	sağ temporal hiperintensitede	İmmunoterapi almadı	Hayatta, epilepsi devam ediyor
8	E	69	ANTI-CASPR2	Z. R.; yaygın hafif düzey yavaşlama Ep. Ak.; izlenmedi.	Sol temporal lob 7x3x2 cm boyutlu hiperintens ensefalomalazık alan, sol frontal bölgede araknoid kist	Steroid	Hayatta, hafif kognitif tutulum
9	E	54	ANTI-CASPR2	Z.R.; sol hemisfer ön ve yan derivasyonlarda hafif düzey yavaşlama. Ep. Ak.; sol fronto-santral keskin dalga aktiviteleri.	sol frontotemporal aryetal hiperintens	İvıg	Hayatta, epilepsi devam ediyor, hafif kognitif tutulum
10	E	51	ANTI-CASPR2	Z.R.; Normal uyanıklık + uyku evre 1, 2 Ep. Ak.; izlenmedi	bilateral mezyo temporal hiperintens, kontrast tutmuyor	İmmunoterapi almadı	Hayatta, epilepsi devam ediyor

Not: Z.R: zemin ritmi, Ep.Ak: epileptik aktivite

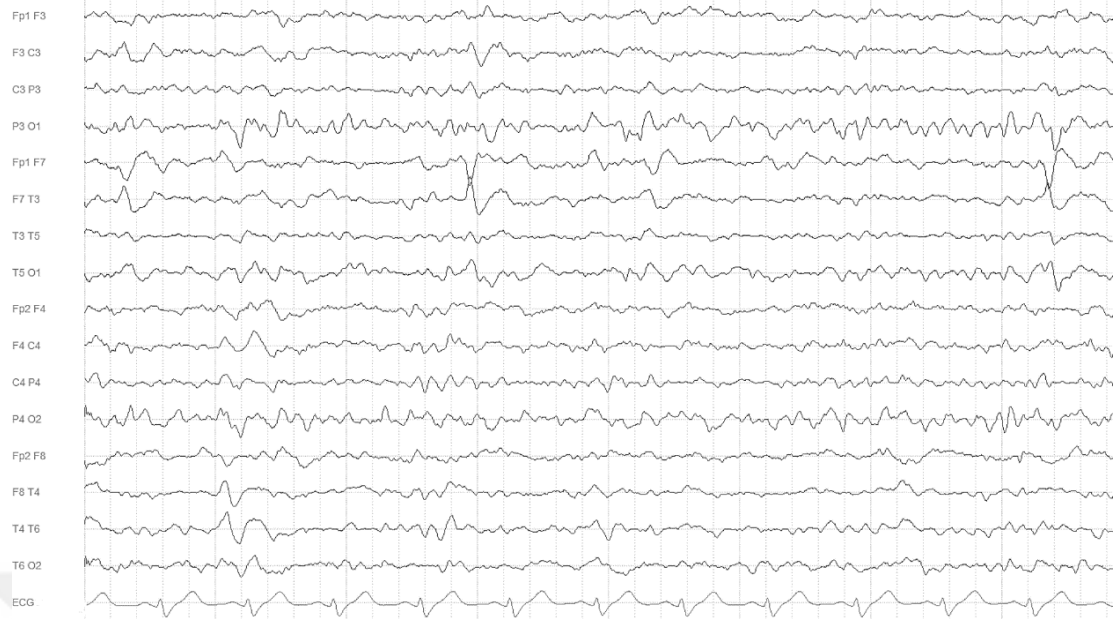


Double banane montaj



Monopolar montaj

Şekil 4.2: Antikor pozitif 1 nolu hastaya ait EEG’de delta brush aktivitesi

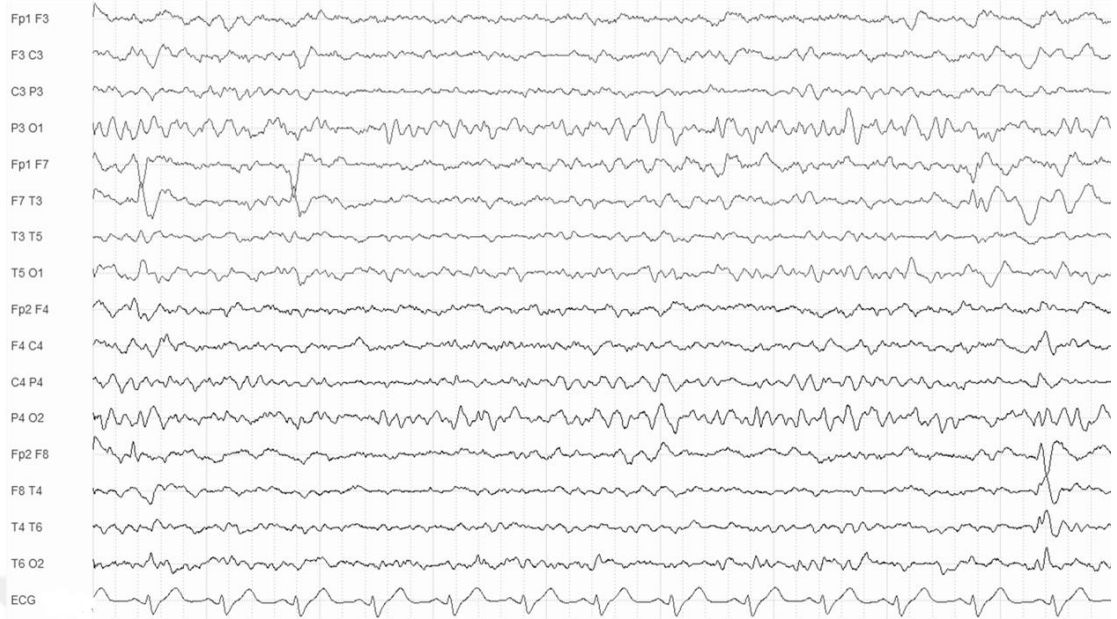


Double banana montaj

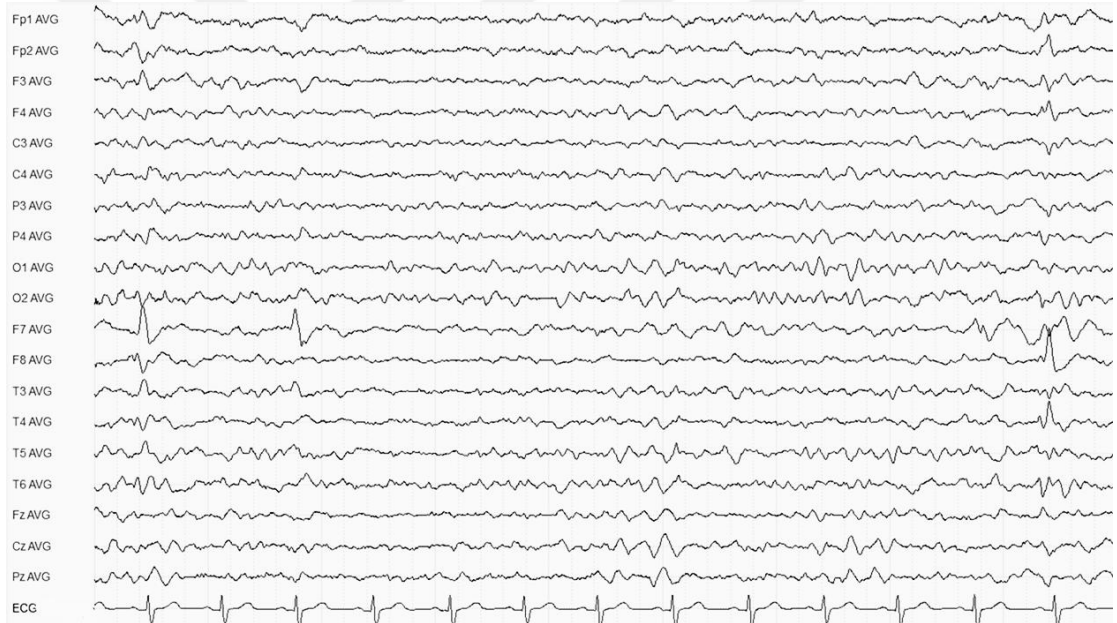


Common average montaj

Şekil 4.3: Antikor pozitif 5 nolu hastaya ait EEG’de senkron-asenkron sol ön temporal ve sağ ön temporalde keskin dalga aktiviteleri

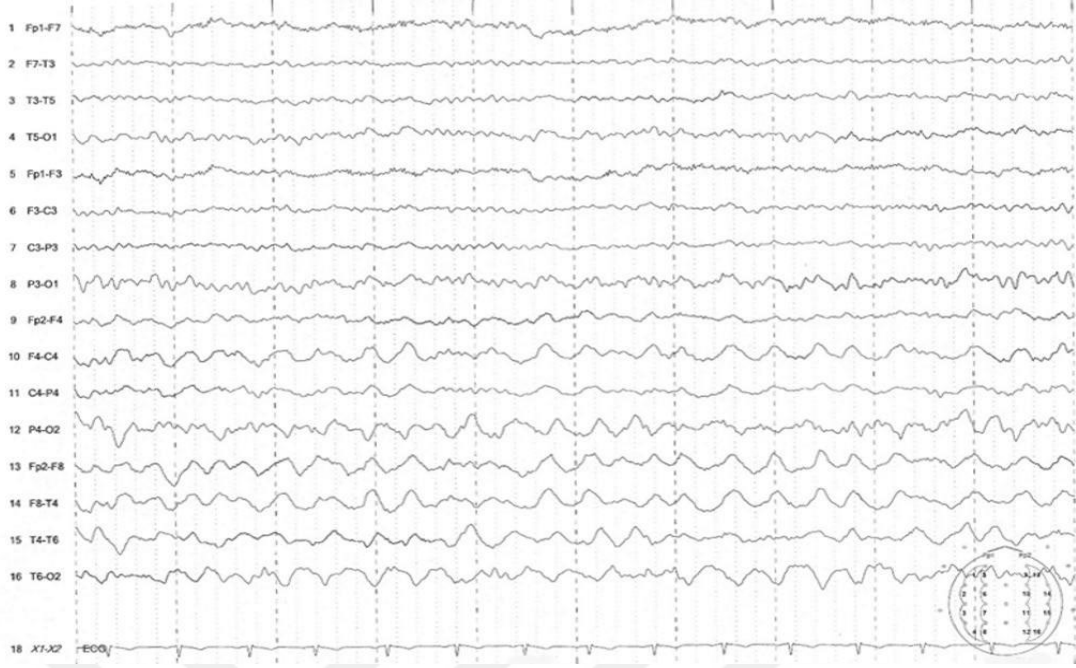


Duoble banana montaj

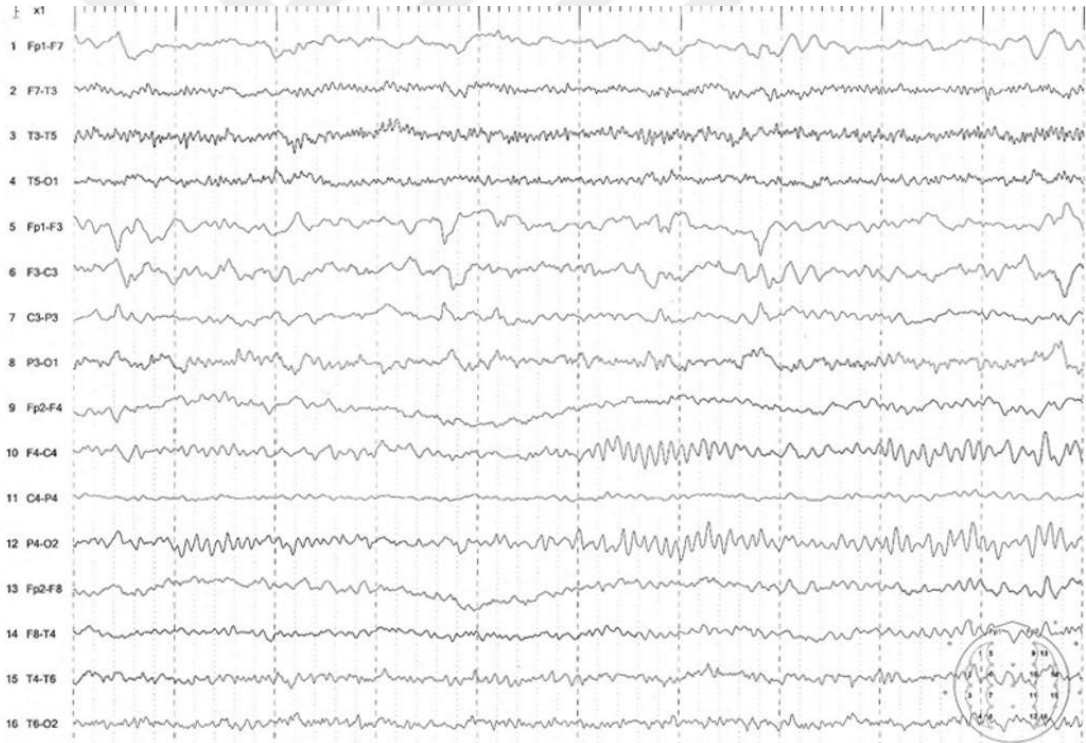


Common average montaj

Şekil 4.4: Antikor pozitif 7 nolu hastaya ait EEG’de sağda zemin ritmi asimetrisi ve 2.5 cy/sn delta ritmi



Duoble banana montaj

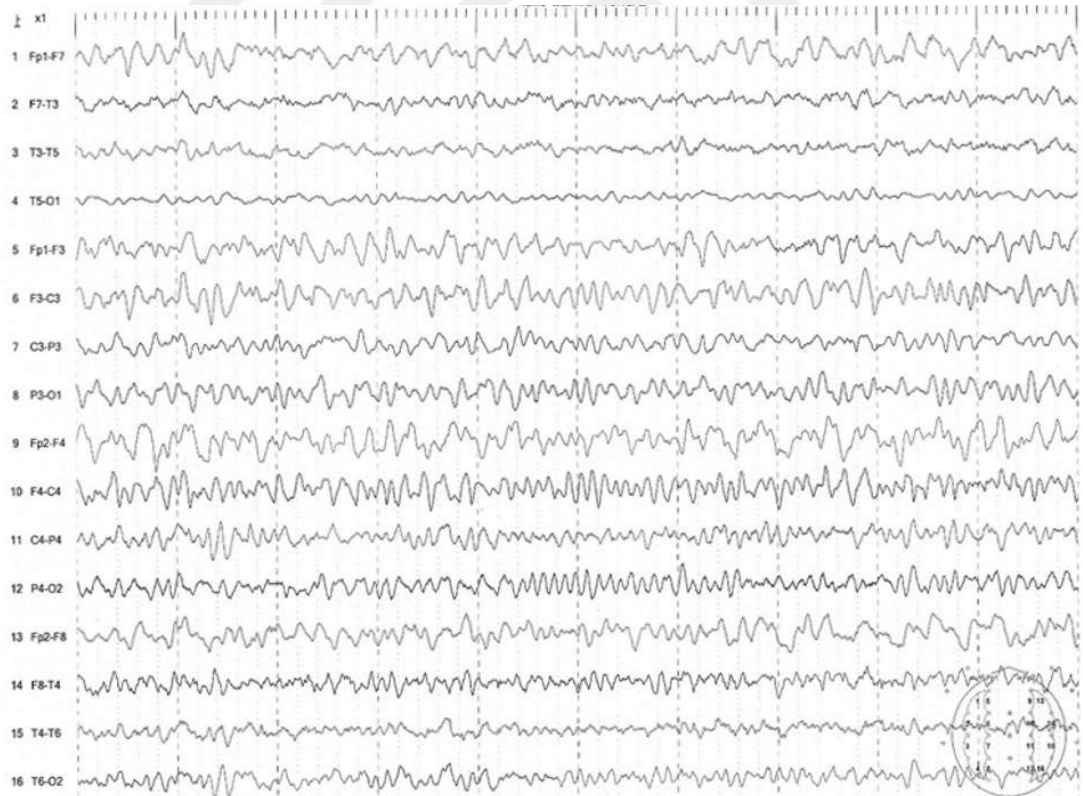


Duoble banana montaj, başvuru EEG'sinde sol ön ve yan derivasyonlarda zemin ritminde yavaşlama ve sol frontosantral keskin dalga aktivitesi

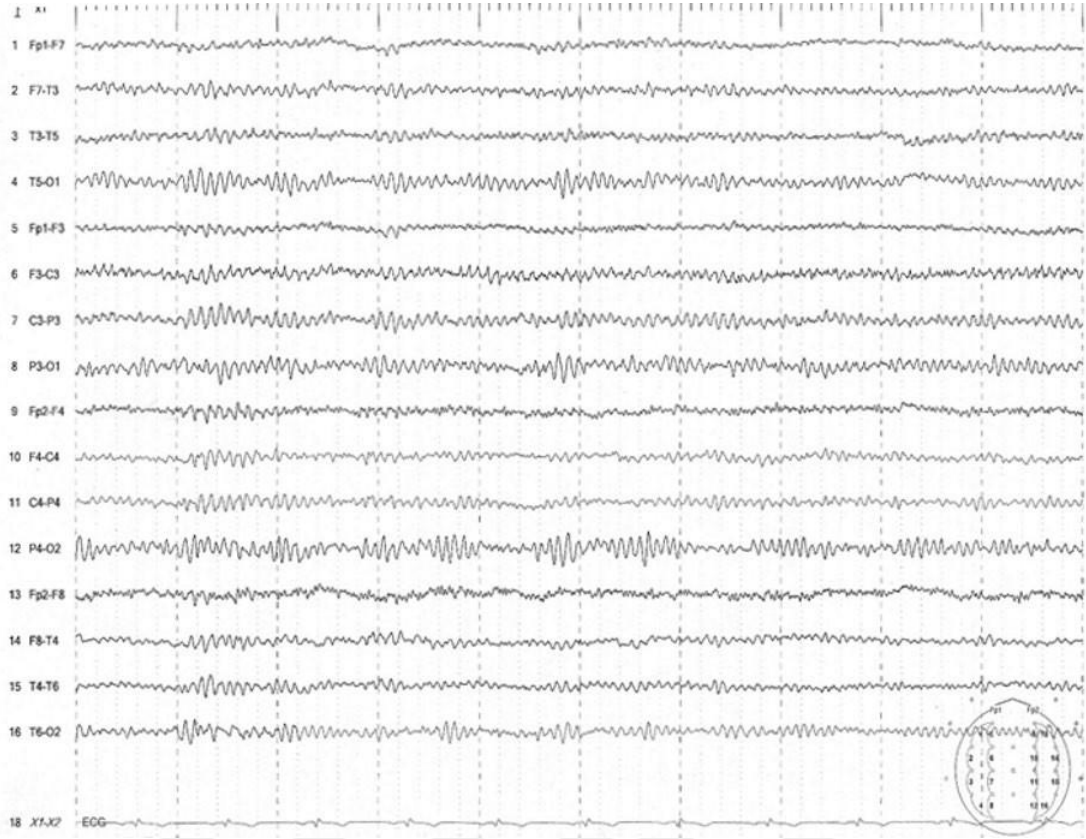
Şekil 4.5: Antikor pozitif 9 nolu hastaya ait tedavi öncesi ve sonrası EEG örnekleri



Monopolar montaj



Duoble banana montaj, 1.ay EEG'sinde sol yan derivasyonlara lokalize zemin ritminde yavaşlama görülürken, epileptik aktivite gözlenmedi.



Duoble banana montaj, 6.ay EEG'si normal sınırlarda gözlemlendi.

Antikor negatif hastaların verileri Tablo 4.13'te verilmiştir.

Tablo 4.13: Antikor negatif olan hastaların verileri

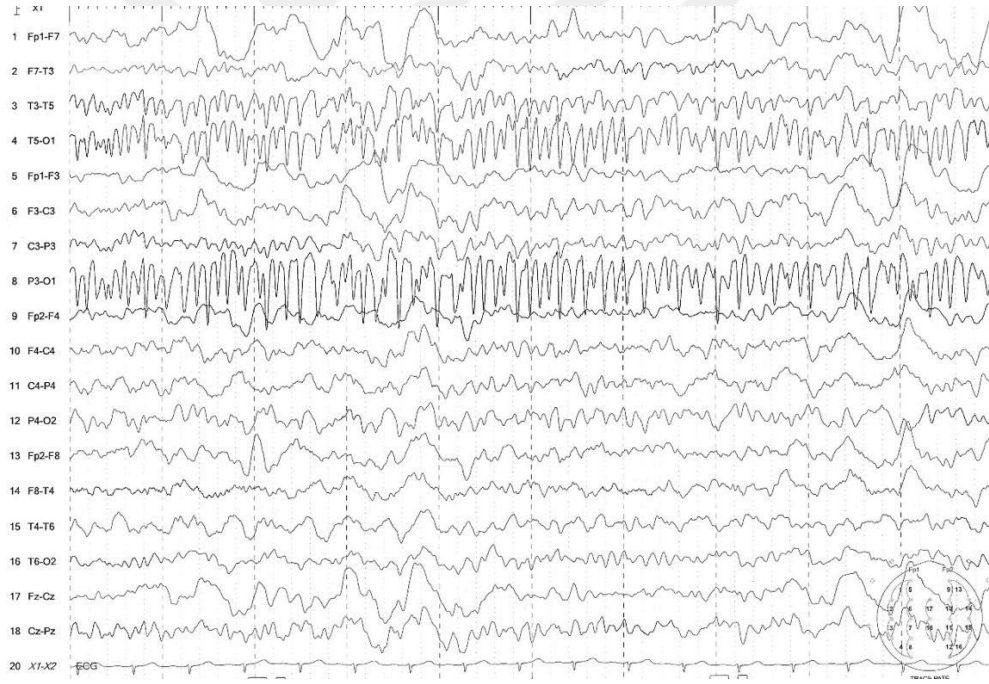
NO	CİNSİYET	YAŞ	ANTİKOR	BAŞVURU EEG	BAŞVURU MRG	TEDAVİ	SONLANIM
1	K	25	Negatif	Z.R.; sol fronto-santr-paryetal lateralize orta-ileri derece yavaşlama ve FIRDA Ep. Ak.; yer yer f3'te faz karşılaşması yapan keskin dalga, yer yer c3'te faz sönmesi yapan diken-yavaş dalga	sol frontoparyetal 30x22 mm kontrast tutmayan hiperintens lezyon	İvıg	Hayatta, epilepsi devam ediyor
2	E	50	Negatif	Z.R.; Normal uyanklık Ep.Ak.; izlenmedi	bilateral mezyo temporal hiperintens	İvıg	Hayatta, kognitif tutulum, psikiyatrik semptomlar
3	E	67	Negatif	Z.R.; 6-10 SN aralıklarla yaygın intermittan delta aktivitesi, çoğunlukla 1 sn süreli. nadir olarak 2 sn sürüyor. Ep.Ak.; izlenmedi	sol frontal, paryeto-okspital ensefalomalazık alan, pv iskemik lezonlar	Steroid	Hayatta, kognitif tutulum

Tablo 4.13: Antikor negatif olan hastaların verileri (Devamı)

4	K	62	Negatif	Z.R.; yaygın orta derece yavaşlama Ep.Ak.; 1 kez sol temporo oksipitalde başlayıp sol hemisfere yayılan yaklaşık 155 sn süreli iktal kayıt	sol temporal ve hipokampüste hiperintens tutulum, minimal kontrastlanma	İmmuno terapi almadı	Hayatta, epilepsi devam ediyor
5	K	42	Negatif	Z.R.; Yaygın ağır derece yavaşlama Ep.Ak.; izlenmedi	normal	Steroid	Hayatta, epilepsi devam ediyor
6	K	53	Negatif	Z.R.; Yaygın ağır derece yavaşlama Ep. Ak.; sol paryetalde keskin dalga birkaç defa sekonder jeneralize epileptik özellikte, birkaç defa kısa süreli (tek atımlık) jeneralize keskin dalga aktivitesi şeklinde jeneralize olmakta	bilateral paryetotemporal kortikal hiperintens	Steroid İvıg PD Rituximab	Eksitus
7	K	55	Negatif	Z.R.; solda daha belirgin asimetrik hafif yavaşlama, intermitten delta aktivitesi. Ep.Ak: izlenmedi	normal	Steroid İvıg	Eksitus
8	E	53	Negatif	Z. R.; yaygın ağır düzey yavaşlama, düşük amplitüdü trase Ep. Ak.; izlenmedi.	sol paryeto-temporal kortikal hiperintens	İvıg	Eksitus
9	K	52	Negatif	Z.R.; yaygın ağır düzey yavaşlama Ep.Ak.;sol fronto-santro-paryetalde (F3-C3-P3) ama her iki tarafa da yansıyan keskin dalga aktv	Yaygın kortikal, bg ve temporal hiperintens	Steroid İvıg	Eksitus
10	K	75	Negatif	Z.R.; yaygın ağır düzey yavaşlama Ep.Ak.; psödoperiyodik lateralize epileptiform deşarjlar, kimi zaman F7 (en sık) kimi zaman F8'de asenkron-senkron diken dalga aktivitesi	atrofik, bilateral periventrikuler ıskemık lezyonlar	Steroid	Eksitus
11	K	75	Negatif	Z.R.; sağ frontotemporel lokalize ağır düzey yavaşlama ve intermitten delta aktivitesi Ep.Ak.; sağ frontotemporal (Fp2 'den başlayan f4-f8-p4-t4-t6 yayılım gösteren ara ara karşı hemisfere yayılan yer yer homolog derivasyonlara da yansıyan oldukça aktif keskin dalga aktivitesi	yaygın periventriküler hiperintensitide, atrofi	Steroid İvıg	Eksitus

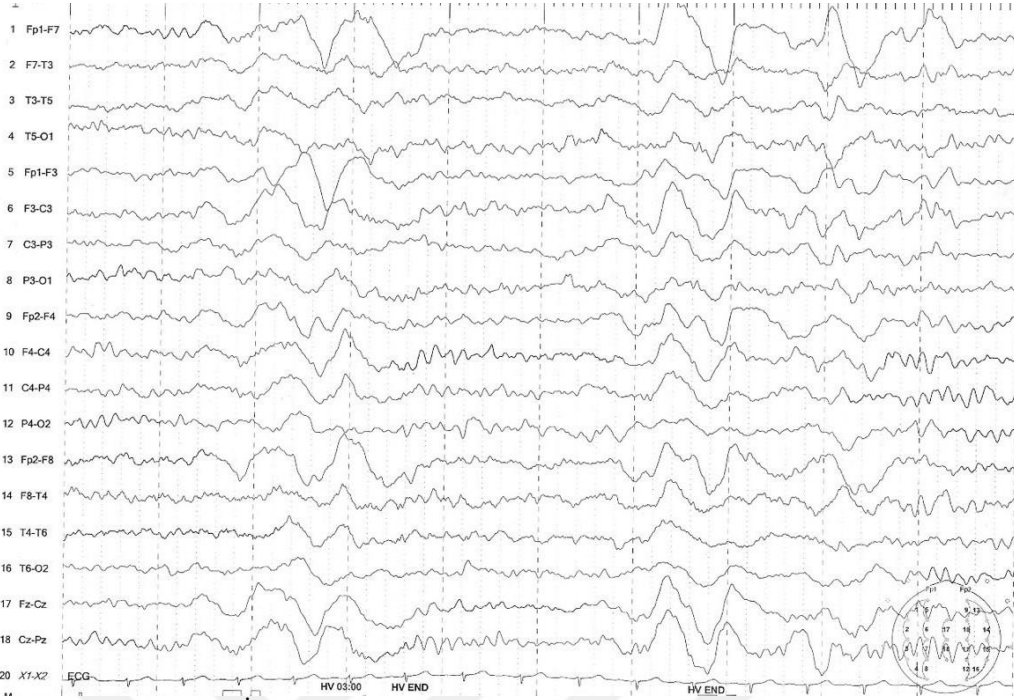


Duoble banana montaj, iktal kayıt

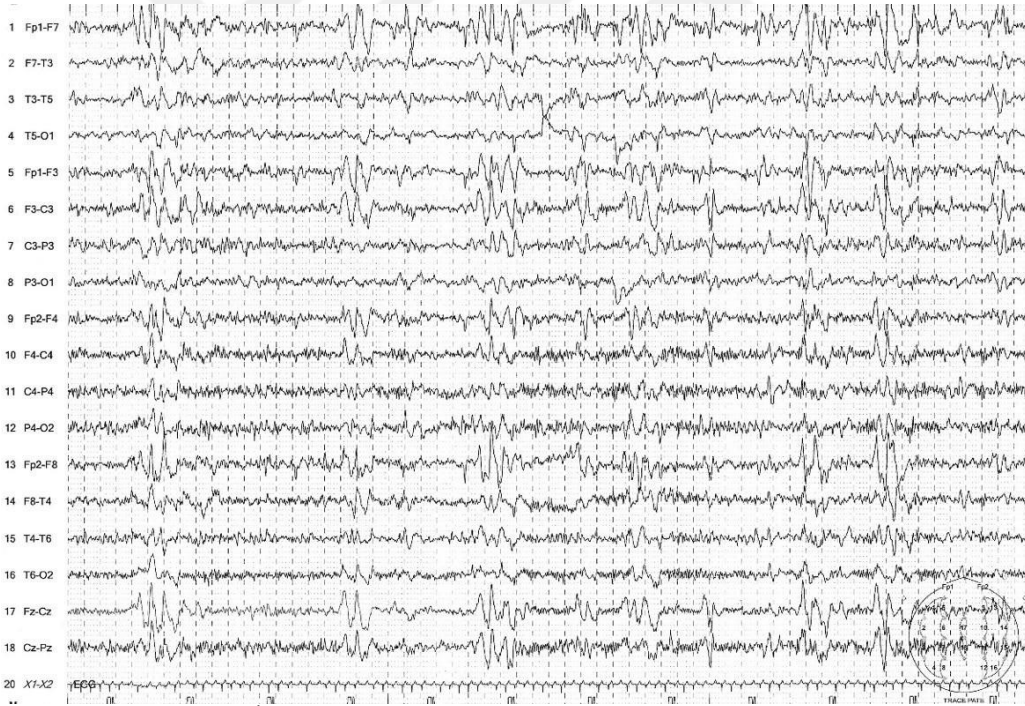


Duoble banana montaj, iktal kayıt devamı

Şekil 4.6: Antikor negatif 4 nolu hastaya ait EEG’de iktal kayıt ve intermitten delta aktivitesi örneği

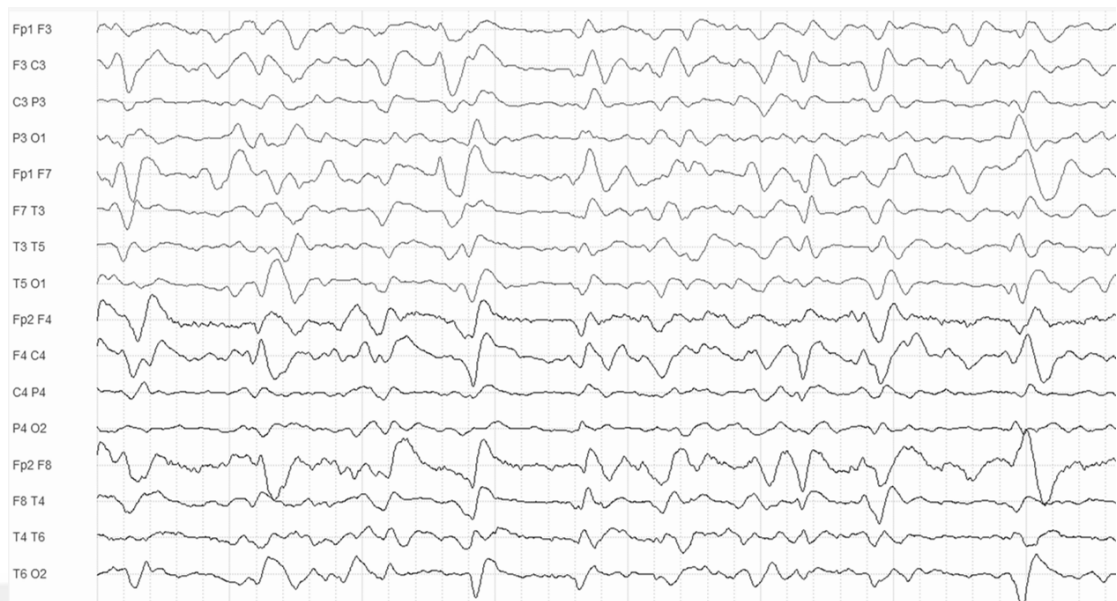


Duoble banana montaj, İntermittan delta aktivitesi



Duoble banana montaj, İntermittan delta aktivitesi, 60 saniyelik sıkıştırılmış

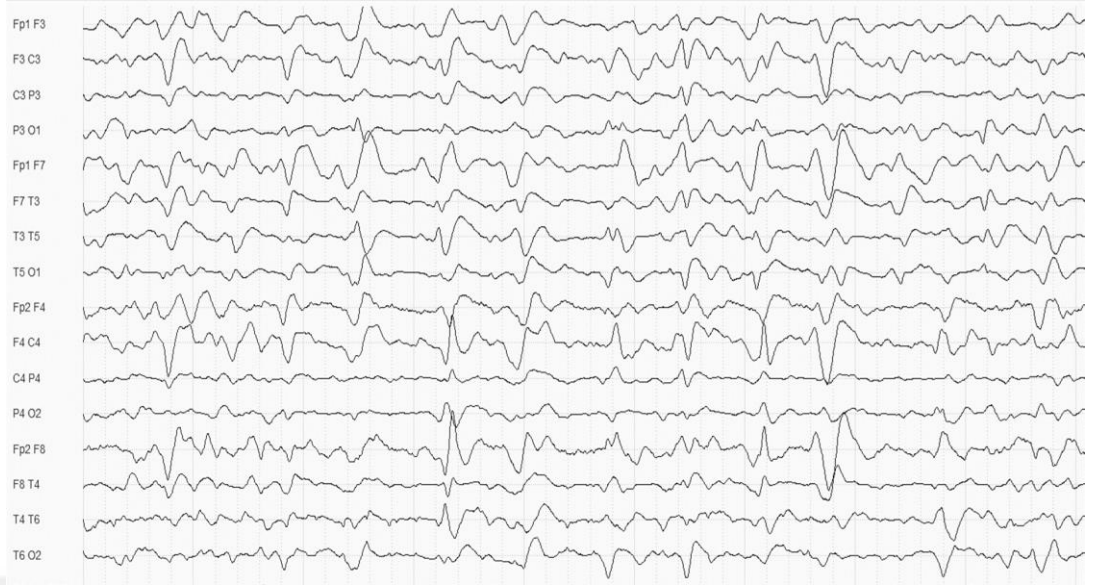
Şekil 4.7: Antikor negatif 11 nolu hastaya ait EEG’de PLED örneği



Double banana montaj



Common average montaj



Duoble banana montaj



Common average montaj

Başvurusunda status epileptikus tablosu ile gelen ve başvuruda status epileptikus tablosu gözlenmeyen hasta grupları arasında cinsiyet, yaş, VKİ, sigara ve alkol kullanımı, HT varlığı, DM varlığı, malignite öyküsü, SVH öyküsü varlığı açısından anlamlı fark bulunmadı. Demografik verilerin başvuruda status epileptikus tablosu olan ve olmayan hasta grupları arasındaki dağılımı Tablo 4.14'te gösterilmiştir.

Tablo 4.14: Demografik verilerin başvuruda status epileptikus tablosu olan ve olmayan hasta grupları arasındaki dağılımı

Veri	Başvuruda status epileptikus var (n=8)	Başvuruda status epileptikus yok (n=13)	P değeri
Cinsiyet (K/E)	6/2	7/6	0,399*
Yaş	47,5 (25-75)	53,0 (18-75)	0,514 [¥]
VKİ	25,9 (17,3-38,5)	27,5 (15,6-33,2)	0,446 [¥]
Sigara kullanımı	4/8 (%50)	6/13 (%46,2)	1,000*
Alkol kullanımı	1/8 (%12,5)	0/13 (%0,0)	0,380*
HT	1/8 (%12,5)	6/13 (%46,2)	0,173*
DM	2/8 (%25)	4/13 (%30,8)	1,000*
Malignite öyküsü	1/8 (%12,5)	2/13 (%15,4)	1,000*
SVH öyküsü	1/8 (%12,5)	2/13 (%15,4)	1,000*

* Fisher Exact Test, [¥] Man Withney U Test

Başvurusunda status epileptikus tablosu ile gelen ve başvuruda status epileptikus tablosu gözlenmeyen hasta grupları arasında klinik belirtiler açısından anlamlı fark bulunmadı. Başvuru CASE ve mRS skoru status epileptikus ile başvuran hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti.

Kontrol CASE ve mRS değerleri, hastalık öncesi ve sonrası VAS skorları arasında status epileptikus ile başvuran ve başvurmeyen hasta gruplarında anlamlı fark gözlenmedi. Başvuru esnasındaki klinik belirtilerin status epileptikus tablosu olan ve olmayan hasta grupları arasındaki dağılımı Tablo 4.15'te gösterilmiştir.

Tablo 4.15: Başvuru esnasındaki klinik belirtilerin status epileptikus tablosu olan ve olmayan hasta grupları arasındaki dağılımı

Veri	Başvuruda status epileptikus var (n=8)	Başvuruda status epileptikus yok (n=13)	P değeri
Epileptik nöbet Varlığı	8/8 (%100)	9/13 (%69,2)	0,131*
Psikoz	6/8 (%75)	5/13 (%38,5)	0,182*
Başağrısı	6/8 (%75)	5/13 (%38,5)	0,182*
Bellek Bozukluğu	8/8 (%100)	13/13 (%100)	N/A
Bilişsel İşlev Bozukluğu	8/8 (%100)	13/13 (%100)	N/A
Ateş	5/8 (%62,5)	4/13 (%30,8)	0,203*
Davranış Bozukluğu	8/8 (%100)	11/13 (%84,6)	0,504*
Halüsinasyon	8/8 (%100)	9/13 (%69,2)	0,131*
Grip benzeri Semptomlar	3/8 (%37,5)	3/13 (%23,1)	0,631*
Uyku Bozukluğu	4/8 (%50)	8/13 (%61,5)	0,673*
İshal	1/8 (%12,5)	0/13 (%0,0)	0,380*
Otonom Fonksiyon Bozukluğu	1/8 (%12,5)	1/13 (%7,7)	1,000*
Kilo Kaybı	2/8 (%25)	2/13 (%15,4)	0,498*
Başvuru CASE	16,5 (13-22)	7 (2-20)	0,002 ‡
Kontrol (1.ay) CASE	4 (1-24)	4 (2-6)	0,946 ‡
Başvuru mRS	5 (4-5)	3 (1-5)	0,005 ‡
Kontrol (1.ay) mRS	4 (1-6)	2 (1-6)	0,681 ‡
Hastalık öncesi VAS skoru	5 (0-8)	3 (0-8)	0,707 ‡
Hastalık sonrası VAS skoru	4 (3-8)	6 (0-10)	0,771 ‡

* Fisher Exact Test, ‡ Man Withney U Test

Başvuruda status epileptikus tablosu olan ve olmayan hasta grupları arasında ensefalit antikor pozitifliği, başvuru anındaki beyin MRG ve EEG anormalliği açısından anlamlı fark saptanmadı. Başvuruda status epileptikus tablosu olan ve olmayan hasta grupları arasında ensefalit antikor pozitifliği, beyin MRG ve EEG bulgularının dağılımı Tablo 4.16’da gösterilmiştir.

Tablo 4.16: Başvuruda status epileptikus tablosu olan ve olmayan hasta grupları arasında ensefalit antikor pozitifliği, beyin MRG ve EEG bulgularının dağılımı

Parametre	Başvuruda status epileptikus var (n=8)	Başvuruda status epileptikus yok (n=13)	P değeri
Ensefalit antikor	4/8 (%50,0)	6/13 (%46,2)	1,000*
Beyin MRG	6/8 (%75,0)	11/13 (%84,6)	0,498*
İlk EEG'de anomali (zemin ritmi bozukluğu veya epileptik aktivite)	8/8 (%100)	11/13 (%84,6)	0,504*
İlk EEG'de zemin ritmi bozukluğu	8/8 (%100)	10/13 (%76,9)	0,257*
İlk EEG'de ağır zemin ritmi bozukluğu	5/8 (%62,5)	3/13 (%23,1)	0,163*
İlk EEG'de epileptik aktivite	5/8 (%62,5)	6/13 (%46,2)	0,659*
İlk EEG'de zemin ritmi bozukluğu ve epileptik aktivite birlikteliği	5/8 (%62,5)	5/13 (%38,5)	0,386*
1.ay EEG'de anomaly (zemin ritmi bozukluğu veya epileptik aktivite)	7/8 (%87,5)	7/11 (%63,6)	0,337*
1.ay EEG'de zemin ritmi bozukluğu	7/8 (%87,5)	6/11 (%54,5)	0,176*
1.ay EEG'de ağır zemin ritmi Bozukluğu	4/8 (%50,0)	2/11 (%18,2)	0,318*
1.ay EEG'de Epileptik Aktivite	2/8 (%25)	4/11 (%36,4)	0,659*
1.ay EEG'de zemin ritmi bozukluğu ve epileptik aktivite birlikteliği	2/8 (%25)	3/11 (%27,3)	1,000*
3.ay EEG'de anomaly (zemin ritmi bozukluğu veya epileptik aktivite)	3/5 (%60,0)	4/8 (%50)	1,000*
3.ay EEG'de zemin ritmi bozukluğu	3/5 (%60,0)	4/8 (%50)	1,000*
3.ay EEG'de ağır zemin ritmi Bozukluğu	0/5 (%0,0)	1/8 (%12,5)	1,000*
3.ay EEG'de Epileptik Aktivite	0/5 (%0,0)	2/8 (%25)	0,487*
3.ay EEG'de zemin ritmi bozukluğu ve epileptik aktivite birlikteliği	0/5 (%0,0)	2/8 (%25)	0,487*
6.ay EEG'de anomaly (zemin ritmi bozukluğu veya epileptik aktivite)	2/4 (%50)	6/10 (%60)	1,000*
6.ay EEG'de zemin ritmi bozukluğu	2/4 (%50)	5/10 (%50)	1,000*
6.ay EEG'de ağır zemin ritmi bozukluğu	0/4 (%0,0)	1/10 (%10)	1,000*
6.ay EEG'de Epileptik Aktivite	0/4 (%0,0)	5/10 (%50)	0,220*
6.ay EEG'de zemin ritmi bozukluğu ve epileptik aktivite birlikteliği	0/4 (%0,0)	4/10 (%40)	0,250*

* Fisher Exact Test

Başvuruda status epileptikus tablosu olan ve olmayan hasta grupları arasında laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılmasında anlamlı bir fark çıkmadı. Laboratuvar sonuçlarının başvuruda status epileptikus tablosu olan ve olmayan hasta grupları arasındaki dağılımı Tablo 4.17'de gösterilmiştir.

Tablo 4.17: Laboratuvar sonuçlarının başvuruda status epileptikus tablosu olan ve olmayan hasta grupları arasındaki dağılımı

Parametre	Başvuruda status epileptikus var (n=8)	Başvuruda status epileptikus yok (n=13)	P değeri
Hemoglobin (g/dl)	12,35 (8,7-15,8)	13,4 (8,7-15,3)	0,119 [¥]
Beyaz Küre	10,88 (7,88-24)	8,01 (3,1-20,79)	0,059 [¥]
Nötrofil	7,35 (5,29-19,9)	6,01 (1,41-18,83)	0,147 [¥]
Lenfosit	1,85 (0,68-3,54)	1,7 (0,7-3,43)	0,398 [¥]
Monosit	0,67 (0,26-0,82)	0,46 (0,23-1)	0,218 [¥]
Eozinofil	0,07 (0,01-0,19)	0,06 (0,0-0,2)	0,944 [¥]
Platelet	267,5 (151-373)	257 (142-425)	0,828 [¥]
Glukoz (mg/dl)	122 (103-154)	104 (72-364)	0,515 [¥]
Üre	21,5 (14-41)	26 (17-100)	0,425 [¥]
Kreatinin	0,59 (0,37-0,69)	0,73 (0,46-1,12)	0,137 [¥]
Sodyum	135 (124-144)	138 (132-145)	0,095 [¥]
ALT	23 (8-66)	15 (9-64)	0,690 [¥]
AST	26 (12-86)	20,6 (10-84)	0,277 [¥]
CK	261 (26-2034)	94 (7-813)	0,192 [¥]
Laktat	1,65 (0,9-4,63)	1,8 (0,7-12)	0,405 [¥]
B12	561 (235-1111)	378 (151-2000)	0,277 [¥]
D vitamini	11,41 (6,13-64,6)	13,84 (5,2-178)	0,673 [¥]
Hba1C	5,85 (5,1-10)	5,8 (4,2-13,2)	0,828 [¥]
Bakır	120,2 (60-127,3)	106 (87-212,1)	1,000 [¥]
Seruloplazmin	0,32 (0,18-0,46)	0,3 (0,19-39,7)	0,707 [¥]
Amonyak	44,41 (32,1-122)	37,84 (17,55-82,7)	0,218 [¥]
TSH	0,94 (0,205-29,8)	1,21 (0,022-2,13)	0,664 [¥]
T3	3,19 (1,43-4,75)	2,96 (1,23-5,1)	0,612 [¥]
T4	6,28 (0,62-15,56)	1,39 (0,86-13,11)	0,059 [¥]
Anti-TPO	37,82 (0,51-1300)	28 (0,23-230)	0,364 [¥]
Anti-TPO yüksekliği (var/yok)	3/5	2/11	0,325*
Anti-TG	12,83 (1,3-4000)	1,3 (1,3-25,3)	0,174 [¥]
Anti-TG yüksekliği (var/yok)	6/2	5/8	0,182*
CRP	7,86 (0,05-54,9)	4,89 (0,05-61)	0,404 [¥]
Sedim 30. Dk	3,5 (1-46)	4 (1-12)	0,942 [¥]
Sedim 60. Dk	14,5 (3-87)	11 (1-61)	0,469 [¥]
Albumin	39,15 (25-41,34)	36,7 (27,4-44,5)	0,885 [¥]
Fibrinojen	392,5 (220-650)	317 (258-377)	0,106 [¥]

[¥] Man Withney U Test. * Fisher Exact Test

Tedavide hastaların %76,19'una (16) birinci basamak immunomodülatuar tedavi başlandı. Sadece pulse steroid alan hasta oranı %19,05 (4), sadece IVIG alan %23,81 (5) iken, sadece plazmaferez uygulanan hasta bulunmamaktaydı. En az iki adet birinci basamak tedavi uygulanan hasta oranı ise %33,33 (7) idi. İkinci basamak tedavide sadece rituximab uygulanmış olup, hasta oranı %14,29'du (3) ve bu hastaların

%66,67'si (2) ex oldu, %33,33 (1) tedaviye olumlu yanıt alındı. Tedaviye iyi yanıt veren hastada semptom başlangıcı ile hastane başvuru arasındaki süre 5 gün iken diğer iki hastada 10 ve 15 gün olmak üzere daha uzun olduğu gözlemlendi.

Kontrolleri devam eden 13 hastanın mini mental durum incelemesi puanlarına bakıldığında %46,15'inde (6) hafif bilişsel bozukluk saptandığı, %46,15'inde (6) bilişsel bozukluk olmadığı görüldü. 1 hasta ise takipten çıktığı için değerlendirilemedi. Hafif bilişsel bozukluk saptanan 6 hastanın %83,33'ünde (5) tedavi sonrası mini mental durum inceleme puanı yükselerek bilişsel bozukluk olmadığı saptandı.

Başvuru anında antiepileptik ilaç tedavisi başlanan hasta oranı %80,95 (17) iken, başlanmayan hasta oranı %19,05'di (4). İlaç başlanan 17 hastada en sık (%70,58'inde) levetirasetam başlandığı gözlemlendi. Diğer antiepileptik ajanlar ise valproik asit, fenitoin, topiramet ve karbamazepin idi. Ölen hastaların tamamında başvuru anında antiepileptik ilaç başlanma ihtiyacının olduğu görüldü.

Çalışmamızda hayatta kalan 14 hastanın %57,14'ünde (8) antiepileptik ilaç tedavi ihtiyacı devam etmekte iken, %42,85'inde (6) tedavi sonlandırılmıştı. Tedavisi devam eden hastalardan 4'ü (%50) tekli, 2'si (%25) ikili, 2'si (%25) üçlü antiepileptik tedavi almaktaydı. Üçlü antiepileptik tedavi alan hastalardan biri GAD65 antikor pozitif, diğeri seronegatif. İkili antiepileptik tedavi alanlardan biri anti-Yo pozitif diğeri CASPR2 antikor pozitif.

Akut/subakut evre (3 ay) bittikten sonra epileptik nöbetleri devam eden ve etmeyen hasta grupları arasında cinsiyet, yaş, HT varlığı, DM varlığı, malignite ve SVH öyküsü varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Subakut evre bittikten sonra epileptik nöbeti devam eden ve etmeyen hasta grupları arasında demografik verilerin dağılımı Tablo 4.18'de incelenmiştir.

Tablo 4.18: Demografik verilerin subakut evre (3 ay) bittikten sonra epileptik nöbetleri devam edenler ve etmeyenler arasındaki dağılımı

Parametre	Epileptik nöbet devam eden	Epileptik nöbet devam etmeyen	Hayatta Kalan Hastalar	p değeri
-----------	----------------------------	-------------------------------	------------------------	----------

	(n=8)	(n=6)	(n=14)	
Cinsiyet (K/E)	6/2	2/4	8/14	0,156*
Yaş	41,5 (17-62)	57 (31-69)	46 (18-69)	0,071 [¥]
VKİ	23,7 (15,6-33,2)	29,4 (23,7-38,5)	24,5 (15,6-38,5)	0,061 [¥]
Sigara kullanımı	5/8 (%62,5)	3/6 (%50)	8/14 (%57,1)	1,000*
Alkol kullanımı	0/8 (%0,0)	1/6 (%16,7)	1/14 (%7,1)	0,428*
DM	2/8 (%25)	2/6 (%33,3)	4/14 (%28,6)	0,594*
HT	2/8 (%25)	2/6 (%33,3)	4/14 (%28,6)	0,594*
Malignite öyküsü	1/8 (%12,5)	1/6 (%16,7)	2/14 (%14,3)	1,000*
SVH öyküsü	0/8 (%0,0)	2/6 (%33,3)	2/14 (%14,3)	0,164*

* Fisher Exact Test, [¥] Man Withney U Test

Başvuruda epileptik nöbet varlığı olan hastalarda subakut evre bittikten sonra epilepsi hastası olarak kalma olasılıkları anlamlı olarak daha fazla saptandı. Subakut evre bittikten sonra epilepsi devam eden hasta grubunda devam etmeyen hasta grubuna göre başvuru CASE ve mRS anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Başvuru esnasındaki klinik belirtilerin subakut evre (3 ay) bittikten sonra epileptik nöbetleri devam edenler ve etmeyenler arasındaki dağılımı Tablo 4.19'da gösterilmiştir.

Tablo 4.19: Başvuru esnasındaki klinik belirtilerin subakut evre (3 ay) bittikten sonra epileptik nöbetleri devam edenler ve etmeyenler arasındaki dağılımı

Veri	Epileptik nöbet devam eden (n=8)	Epileptik nöbet devam etmeyen (n=6)	Hayatta Kalan Hastalar (n=14)	p değeri
Epileptik Nöbet Varlığı	8/8 (%100)	2/6 (%33,3)	10/14 (%71,4)	0,014*
Status Epileptikus Varlığı	3/8 (%37,5)	2/6 (33,3)	5/14 (%35,7)	1,000*
Psikoz	3/8 (%37,5)	3/6 (%50)	6/14 (%42,9)	1,000*
Başağrısı	4/8 (%50)	2/6 (33,3)	6/14 (%42,9)	0,627*
Bellek Bozukluğu	8/8 (%100)	6/6 (%100)	14/14 (%100)	N/A
Bilişsel İşlev Bozukluğu	8/8 (%100)	6/6 (%100)	14/14 (%100)	N/A
Ateş	1/8 (%12,5)	3/6 (%100)	4/14 (%28,6)	0,244*
Davranış Bozukluğu	6/8 (%75)	6/6 (%100)	12/14 (%85,7)	0,472*

Tablo 4.19: Başvuru esnasındaki klinik belirtilerin subakut evre (3 ay) bittikten sonra epileptik nöbetleri devam edenler ve etmeyenler arasındaki dağılımı (Devam)

Halüsinasyon	7/8 (%87,5)	3/6 (%50)	10/14 (%71,4)	0,244*
Grip benzeri	2/8 (%25)	3/6 (%50)	5/14 (%35,7)	0,580*

Semptomlar				
Uyku Bozukluğu	4/8 (%50)	4/6 (%66,7)	8/14 (%57,1)	0,627*
İshal	0/8 (%0,0)	0/6 (%0,0)	0/14 (%0,0)	N/A
Otonom Fonksiyon Bozukluğu	1/8 (%12,5)	0/6 (%0,0)	1/14 (%7,1)	1,000*
Kilo Kaybı	2/8 (%25)	0/6 (%0,0)	2/14 (%14,3)	0,472*
Başvuru CASE	18 (12-22)	7 (2-19)	13 (2-22)	0,005 [¥]
Kontrol (1.ay) CASE	N/A	4 (1-24)	N/A	N/A
Başvuru mRS	5 (4-5)	3 (1-5)	4 (1-5)	0,013 [¥]
Kontrol (1.ay) mRS	N/A	1 (1-6)	N/A	N/A
Hastalık öncesi VAS skoru	4 (0-8)	0,5 (0-7)	4 (0-8)	0,220 [¥]
Hastalık sonrası VAS skoru	4 (0-8)	3,5 (0-7)	5 (0-10)	0,517 [¥]

* Fisher Exact Test, [¥] Man Withney U Test

EEG bulguları subakut evre bittikten sonra epilepsi devam eden ve etmeyen gruplar arasında incelendiğinde anlamlı fark saptanmadı. Subakut evre (3 ay) bittikten sonra epileptik nöbetleri devam edenler ve etmeyenler arasında ensefalit antikor varlığı, beyin MRG anormalliği varlığı ve EEG bulgularının dağılımı Tablo 4.20’de gösterilmektedir.

Tablo 4.20: Subakut evre (3 ay) bittikten sonra epileptik nöbetleri devam edenler ve etmeyenler arasındaki ensefalit antikor varlığı, beyin MRG anormalliği varlığı ve EEG bulgularının dağılımı

Parametre	Epileptik nöbet devam eden (n=8)	Epileptik nöbet devam etmeyen (n=6)	Hayatta Kalan Hastalar (n=14)	p değeri
Ensefalit antikor	4/8 (%50,0)	4/6 (%66,6)	9/14 (%64,3)	0,659*
Beyin MRG	6/8 (%75,0)	5/6 (%83,3)	11/14 (%78,5)	1,000*
İlk EEG’de anormali (zemin ritmi bozukluğu veya epileptik aktivite)	7/8 (%87,5)	5/6 (%83,3)	12/14 (%85,7)	1,000*
İlk EEG’de zemin ritmi bozukluğu	6/8 (%75,0)	5/6 (%83,3)	11/14 (%78,5)	1,000*
İlk EEG’de ağır zemin ritmi bozukluğu	2/8 (%25,0)	0/6 (%0,0)	2/14 (%14,2)	0,472*
İlk EEG’de epileptik aktivite	5/8 (%62,5)	1/6 (%16,6)	6/14 (%42,9)	0,137*

Tablo 4.20: Subakut evre (3 ay) bittikten sonra epileptik nöbetleri devam edenler ve etmeyenler arasındaki ensefalit antikor varlığı, beyin MRG anormalliği varlığı ve EEG bulgularının dağılımı (Devamı)

İlk EEG’de zemin ritmi bozukluğu ve epileptik aktivite birlikteliği	4/8 (%50)	1/6 (%16,6)	5/14 (%35,7)	0,301*
1.ay EEG’de anomaly (zemin ritmi bozukluğu veya epileptik aktivite)	5/7 (%71,4)	3/6 (%50,0)	8/13 (%61,5)	0,592*
1.ay EEG’de zemin ritmi bozukluğu	4/7 (%57,1)	3/6 (%50,0)	7/13 (%53,8)	1,000*
1.ay EEG’de ağır zemin ritmi Bozukluğu	1/7 (%14,3)	0/6 (%0,0)	1/13 (%7,7)	1,000*
1.ay EEG’de Epileptik Aktivite	2/7 (%28,6)	0/6 (%0,0)	2/13 (%15,4)	0,461*
1.ay EEG’de zemin ritmi bozukluğu ve epileptik aktivite birlikteliği	1/7 (%14,3)	0/6 (%0,0)	1/13 (%7,7)	1,000*
3.ay EEG’de anomaly (zemin ritmi bozukluğu veya epileptik aktivite)	3/5 (%60,0)	2/6 (%33,3)	5/11 (%45,5)	0,567*
3.ay EEG’de zemin ritmi bozukluğu	3/5 (%60,0)	2/6 (%33,3)	5/11 (%45,5)	0,567*
3.ay EEG’de ağır zemin ritmi Bozukluğu	0/5 (%0,0)	0/6 (%0,0)	0/11 (%0,0)	N/A
3.ay EEG’de Epileptik Aktivite	1/5 (%20)	0/6 (%0,0)	1/11 (%9,1)	0,454*
3.ay EEG’de zemin ritmi bozukluğu ve epileptik aktivite birlikteliği	1/5 (%20)	0/6 (%0,0)	1/11 (%9,1)	0,454*
6.ay EEG’de anomaly (zemin ritmi bozukluğu veya epileptik aktivite)	4/7 (%57,1)	3/6 (%50,0)	7/13 (%53,8)	1,000*
6.ay EEG’de zemin ritmi bozukluğu	3/7 (%42,9)	3/6 (%50,0)	6/13 (%46,2)	1,000*
6.ay EEG’de ağır zemin ritmi bozukluğu	0/7 (%0,0)	0/6 (%0,0)	0/13 (%0,0)	N/A
6.ay EEG’de Epileptik Aktivite	4/7 (%57,1)	0/6 (%0,0)	4/13 (%30,8)	0,069*
6.ay EEG’de zemin ritmi bozukluğu ve epileptik aktivite birlikteliği	3/7 (%42,9)	0/6 (%0,0)	3/13 (%23,1)	0,192*

* Fisher Exact Test ^{xy} Man Withney U Testkont

Not: Hayatta kalan hastalar arasında epilepsi devam eden grupta 1 kadın hasta 1. Ve 3. Ay eeg kontrolüne gelmemiştir. Aynı grupta 1 kadın hasta 3.ay itibari ile dış merkeze sevk olmuş, 1 kadın hasta ise 3.ay eeg kontrolüne gelmemiştir.

Subakut evre (3 ay) bittikten sonra epileptik nöbetleri devam edenler ve etmeyenler arasında laboratuvar parametleri incelendiğinde CRP ve amonyak epileptik nöbet devam etmeyen grupta anlamlı yüksek saptandı. Diğer laboratuvar parametrelerinde anlamlı fark saptanmadı.

Laboratuvar sonuçlarının subakut evre (3 ay) bittikten sonra epileptik nöbetleri devam edenler ve etmeyenler arasındaki dağılımı Tablo 4.21’de gösterilmektedir.

Tablo 4.21: Laboratuvar sonuçlarının subakut evre (3 ay) bittikten sonra epileptik nöbetleri devam edenler ve etmeyenler arasındaki dağılımı

Parametre	Epileptik nöbet devam eden (n=8)	Epileptik nöbet devam etmeyen (n=6)	p değeri
Hemoglobin (g/dl)	13,1 (9,1-15,3)	12,9 (12,1-15,8)	0,605 [§]
Beyaz Küre (K/uL)	9,7 (4,1-20)	8,1 (3,52-24)	0,698 [§]
Nötrofil (K/uL)	6,9 (1,41-11,43)	6,0 (2,13-19,9)	0,897 [§]
Lenfosit (K/uL)	1,9 (1,45-3,43)	1,5 (0,68-3,54)	0,245 [§]
Monosit (K/uL)	0,5 (0,25-0,82)	0,5 (0,26-0,8)	0,698 [§]
Eozinofil (K/uL)	0,06 (0,03-0,16)	0,04 (0,01-0,19)	0,300 [§]
Platelet (K/uL)	263,5 (168-312)	239 (168-381)	0,846 [§]
Glukoz (mg/dl)	121,5 (72-364)	110,5 (84-198)	1,000 [§]
Üre (mg/dl)	21,5 (14-25)	36,5 (19-39)	0,120 [§]
Kreatinin (mg/dl)	0,5 (0,37-0,92)	0,7 (0,55-1,12)	0,052 [§]
Sodyum (mmol/L)	136,6 (127-141)	136 (124-140,2)	0,650 [§]
ALT (U/L)	13,25 (9-43)	17,5 (13-34)	0,301 [§]
AST (U/L)	21,3 (10-48)	23 (12-47)	0,698 [§]
CK (U/L)	165 (42-2034)	113 (44-813)	0,698 [§]
Laktat	1,7 (0,9-12)	1,3 (0,7-2,9)	0,301 [§]
TSH	1,2 (0,50-2,13)	1,1 (0,47-1,41)	0,366 [§]
T3	2,9 (2-5,1)	3,1 (2,7-4,75)	0,272 [§]
T4	1,4 (0,89-10,98)	6,1 (1,23-15,56)	0,155 [§]
Anti-TPO	32,7 (9-1300)	28 (0,23-51,2)	0,517 [§]
Anti-TPO yüksekliği (var/yok)	3/8	0/6	0,208*
Anti-TG	9,7 (1,3-15,5)	1,3 (1,3-12,56)	0,142 [§]
Anti-TG yüksekliği (var/yok)	5/8	1/6	0,137*
B12	504 (211-2000)	539 (299-1111)	0,605 [§]
D vitamini	11,4 (5,3-64,6)	16,6 (5,2-45,41)	0,775 [§]
Hba1C	5,5 (4,4-13,2)	5,9 (5,4-9,6)	0,301 [§]
Amonyak	39,5 (17,55-60,1)	57,9 (45,34-82,7)	0,020 [§]
Bakır	115,4 (60-212,1)	114,7 (92-127,3)	0,518 [§]
Seruloplazmin	0, (0,18-29,71)	0,3 (0,24-39,7)	0,561 [§]
CRP (mg/L)	0,8 (0,05-52,1)	5,9 (4,89-18,2)	0,020 [§]
Sedim 30. Dk	2 (1-46)	2,5 (1-5)	0,741 [§]
Sedim 60. Dk	4,5 (1-87)	7,5 (4-13)	0,605 [§]
Albumin	40,1 (39,6-40,4)	38, (34,5-42,9)	1,000 [§]
Fibrinojen	377 (220-451)	317 (306-360)	0,654 [§]

§ Man Withney U Test, * Fisher Exact Test

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Otoimmün ensefalit erken müdahale edilmezse işlevsellikte kayıp ve mortaliteye kadar giden kötü sonlanım ile ilişkili nörolojik bir hastalıktır. Erken immünoterapinin prognoz üzerine olumlu yanıtı düşünüldüğünde başvuru anında tanıda yol gösterecek klinik bulgular ve yardımcı testlere ihtiyaç artmaktadır (Graus ve ark., 2016).

Otoimmün ensefalit karşımıza status epileptikus tablosu ile gelebilir. Status epileptikus, uzun süren epileptik aktivitenin tedavi edilmezse belirli bir zaman dilimi sonrası nöronal hasara, nöronal ağlarda değişikliğe, komaya ve hatta ölüme sebep olduğu nörolojik acil durumdur. Konvülsif status epileptikus klinik özellikler ile teşhis edilebilirken, non-konvülsif status epileptikus hafif klinik belirtiler ve hatta klinik belirti olmadan da ortaya çıkabilir. EEG özellikle NKSE tanısını doğrulama, zemin ritmi ve epileptiform anomalilerinin tespiti, prognozu öngörme ve tedavi yanıtını değerlendirmede önemli rol oynar (Trinka ve Leitinger, 2022).

Otoimmün ensefalit tanısı konulmadan önce, benzer klinik tabloya yol açabilecek geniş spektrumlu nörolojik ve sistemik hastalıklar titizlikle dışlanmalıdır. Çalışmalarda OE ön tanısı ile değerlendirilen hastaların ortalama %77'sinin farklı tanıları olduğu tespit edilmiştir. Bu alternatif tanıları arasında sıklıkla fonksiyonel nörolojik bozukluk, nörodejeneratif hastalık, primer psikiyatrik hastalık, malignite ve komorbiditelerden kaynaklı bilişsel bozulmalar yer almaktadır (Flanagan ve ark., 2023). Çalışmamızda 45 hasta OE ön tanısı ile takibe alınmış ve %53,3'ü farklı tanıları almaları sebebiyle dışlanmıştır. Dışlanan hastaların tanıları arasında serebrovasküler hastalık, deliryum, serebral tümör, prion hastalığı ve frontotemporal demans gibi çeşitli hastalıklar yer almaktadır.

Otoimmün ensefalit tanılı 39 hasta ile yapılan bir çalışmada, semptomlar %87,2 oranında nöbet, %28,2 davranış bozuklukları, %15,4 bilinç değişikliği ve %10,3 anormal hareketlerdi (Joob ve Wiwanitkit, 2016). Çalışmamız verilerinde de literatür ile uyumlu olarak nöbet, bilinç değişikliği ve bellek bozuklukları ön planda gözlemlendi.

Almanya Charité Nöroloji Kliniği'nde 100 otoimmün ensefalit hastasında yapılan bir çalışmada psikiyatrik bulguların gözlenme sıklığı sırasıyla %56 oranında akut davranış değişiklikleri, %25 halüsinasyonlar (görsel, işitsel), %22 retro ve anterograd amnezi, %18 saldırganlık, %17 paranoyak sanrılar, %13 depresif ruh hali, %10 katatoni olarak belirlenmiştir. NMDAR ensefaliti tanısı alan olguların tamamında davranış değişiklikleri, halüsinasyon, bellek bozuklukları veya sanrılar görüldüğü belirtildi (Herken ve Prüss, 2017).

Çalışmamızda literatür verilerine göre daha yüksek oranda %90,5 davranış bozuklukları, %80,9 halüsinasyon, %52,4 psikoz tablosu ve saldırganlık görüldü. Akut dönemde tüm hastalarda bellek bozukluğu mevcuttu. Bu bulgular OE'in ilk döneminde psikiyatrik bulguların genellikle ön planda olması ve bahsedilen çalışmada tanı için geçen sürenin belirli yıllar arasında değişkenlik gösterdiği belirtilmekle beraber ortalama 74 ila 483 gün iken, çalışmamızda ortalama 21 gün olması ile açıklanabilir.

Otoimmün ensefalit hastalarında uyku bozuklukları bildirilmektedir. Bir çalışmada 26 OE tanısı ile takip edilen hastaların %73'ünde yeni gelişen uyku şikayetleri bildirildi. Bunlar arasında sıklıkla horlama, insomni, hipersomni, parasomniler ve konfüzyonel durum yer alıyordu (Blattner ve ark., 2019). Bizim verilerimizde hastaların %57,1'inde yeni gelişen uyku bozukluğu tespit edildi ve literatür ile benzerdi. Bunlar arasında sıklıkla insomni, hipersomni, parasomni yer alıyordu. Ancak polisomnografi verileri olmadığından uyku bozukluklarının detaylı incelemesi yapılamadı ve çalışmamızın kısıtlılıklarındandı.

Otoimmün ensefalit hastalarında prodromal dönemde ateş, baş ağrısı, üst solunum yolu semptomları ve gastrointestinal sistem bozuklukları gibi klinik belirtiler görülebilir. Çalışmalarda prodromal dönem bulguların görülme sıklığı %20 ila %70 arasında oranlarda bildirilmiştir (Cellucci ve ark., 2020; Ford ve ark., 2022). Çalışmamızda ise hastaların %71,4'ünde prodromal dönem bulguları görülmektedir ve literatür ile benzerdir.

Çalışmalarda OE hasta grubunda başvuru kranial MRG bulgularının varlığı üzerine durulmuş ancak OE şüphesi ile başvuran hastalarda beyin MRG normal olmasının OE tanısını dışlamayacağı da belirtilmiştir. Otoimmün ensefalit tanılı 85 hastanın incelendiği bir çalışmada hastaların %61'inde semptomların başlangıcında anormal beyin MRG bulgularının varlığı tespit edilmiş ve bu bulguların %53,8'inin limbik bölgede olduğu gözlenmiştir (Gillon ve ark., 2023).

Başka bir çalışmada ise 37 OE vakası dahil edilmiş ve otoimmün ensefalit alt tiplerine göre beyin MRG tutulum farklılıklarına dikkat çekilmiştir. Hücre yüzeyi antikor sendromları limbik bölge tutulumu klinik bulguları ile, hücre içi antikor sendromlarında daha geç dönem ekstralimbik bölge anormallikleri gösterdiği bildirilmiştir (Abunada ve ark., 2024). Aynı zamanda hastaların takiplerinde kontrol beyin MRG verilerinde yeni anormal bulguların saptanabileceği veya başlangıçta olan anormal MRG bulgularının tedavi ile gerileyebileceği ve hatta kaybolabileceği bilinmektedir (Abunada ve ark., 2024; Bacchi ve ark., 2018).

Çalışmamızda OE hastalarının başvuru beyin MRG anormallik oranı literatürdekine benzer hatta daha yüksek oranda %81 idi. Anormallik saptanan hastaların %64,7'sinde temporal bölge tutulumu, %35,3'ünde ekstrapetal bölge tutulumu görüldü ve literatür ile uyumluydu. Başvuru beyin MRG normal olup takipte bulgu geliştiren tek hastada iskemik periventriküler nonspesifik lezyonlar görülmesi dışında yeni gelişen MRG bulgusu olmadı. Başvuru MRG bulgusu saptanan hastaların %11,8'inde tedavi sonrası kontrol beyin MRG'lerinde anormal bulgularda gerileme gözlemlendi.

Otoimmün ensefalit hastalarında yapılan çalışmalarda başvuru anında %85 oranında EEG anormallikleri sergilenmiştir ve genellikle non-spesifik difüz veya fokal yavaş dalgalar, temporal lobda veya ekstrapetal bölgede bulunan interiktal epileptik deşarjlar, bazı hastalarda ekstreme delta brush aktivitesi veya PLED'lerdir. Fokal epileptik aktiviteler %69,6 oranında frontal, temporal, santral ve parietal bölgeler dahil çeşitli bölgelerde gösterilmiştir (Tong ve ark., 2020; Yeshokumar ve ark., 2021).

Yapılan bir çalışmada OE tanılı 60 hastanın (22'si anti-LGI1 ensefaliti, 12'si anti-NMDAR ensefaliti, 7'si anti-GABA-B-R ensefaliti, 4'ü anti-Caspr2 ensefaliti, 6'sı anti-

GAD65 ensefaliti, 7'si MOG-IgG ilişkili kortikal ensefalit (FLAMES) ve 2'si GFAP-A ensefaliti) akut fazda çekilen EEG'sinde %96,7'sinde anormallikler tespit edilmiştir. Bu oran %66,7 olan MRG anormalliklerinden çok daha yüksekti.

EEG anormalliklerinin detaylı incelemesinde %86,7'sinde fokal yavaş dalgalar, %10'unda yaygın yavaş dalgalar ve %5'inde tek taraflı yaygın yavaş dalgalar şeklinde izlendi. Yavaş dalgalar hastaların %25'inde tek taraflı hemisferde ve %71,7'sinde bilateral hemisferlerde yer alıyordu. %30'unda delta aktivitesi veya ritmi görüldü ve yalnızca anti-NMDAR ensefaliti olan 1 hastada ekstreme delta brush paterni görüldü. İnteriktal epileptiform deşarjlar hastaların %61,7'sinde tespit edildi ve ağırlıklı olarak %46,7 oranında temporal bölgedeydi (Sun L ve ark., 2025).

Çalışmamızda da anti-NMDAR ensefaliti olan 1 hastada ekstreme delta brush paterni görüldü. İnteriktal epileptiform deşarjlar hastaların %52.38'inde tespit edildi ve ağırlıklı olarak temporal bölgedeydi ve bulgular literatür ile benzerdi. Aynı zamanda çalışmamızda hastaların %28,6'sında intermittan delta aktivitesi görüldü ve hepsi seronegatifti. Hastaların %33,3'ü mortal seyretti ve bu hastalardan birinde eşlik eden PLED gözlemlendi. Takibi devam eden hastaların %75'inde epilepsi devamı tespit edildi. Tüm OE hastalarının %19'unda PLED aktivitesi görüldü, %14,3'ü seronegatifti, %4,8'i otoantikör pozitif. Seronegatif OE hasta grubunda PLED ve intermittan delta aktivitesinin çok daha sık gözlemlendiği ve bu açıdan takip edilmesinin önemini göstermektedir.

Çalışmalarda antikör alt tipine göre nöbet özellikleri değişkenlik göstermekle beraber otoimmün ensefalit hastalarında sıklıkla JTK nöbetlerin görüleceği vurgulanmış, fokal nöbetlerin JTK nöbetlere dönebileceği ve hatta GABAB-R ensefalitinde status epileptikus tablosu ile karşımıza çıkacağı üzerinde durulmuştur (Dalmau ve ark., 2014; Graus ve ark., 2016).

Çalışmamızda da 17 hastada JTK nöbet, 7 hastada fokal farkındalığın korunduğu veya bozulduğu nöbetler görüldü ve literatür ile uyumlu olarak JTK nöbet sıklığı yüksek bulundu. Aynı zamanda çalışmamızda 3 hastada iktal kayıt elde edildi ve biri GABAB-

R antikor pozitif, diğeri GAD65 pozitif ve biri de seronegatif gruptaydı. Hastaların üçünde de nöbetler dirençli seyretti ve biri vefat etti.

Acile ilk nöbetle gelen hastalarda yapılan çalışmalarda ise ilk EEG’de yaklaşık %30-50 oranında anormallik saptandığı, bunun EEG’nin çekildiği saatle yakından ilişkili olduğu belirtildi. İlk 24 saatte çekilen EEG’de %30-48 arasında iken 24-48 saat aralığında %29’a düşmektedir. İlk kez provoke edilmemiş nöbet geçiren ve nörolojik muayenesi, laboratuvar ve nörogörüntüleme bulguları normal olan 19 hastanın dahil edildiği çalışmada ilk 24 saatte video-EEG kayıtlarının %74’ü anormaldi, %26’sı normaldi. Anormal bulgular incelendiğinde hastaların %47’sinde epileptojenik aktivite izlendi. Anormal EEG kaydı izlenen hastaların %58’inde video-EEG anomalileri 20. dakikadan önce ve %42’sinde 20. dakikadan sonra kaydedildi (Hernando-Requejo ve ark., 2023). Video EEG uzun çekim yanı sıra rutin EEG’de bildirilen epileptiform aktivite saptanma olasılığı %12 ile %27 arasında değişmektedir. Uyku EEG çekimi ile bu oranın %50’ye yükseldiğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Delil ve ark., 2015). Çalışmamızda OE ve kontrol grubu EEG ve beyin MRG verileri literatür ile uyumludur fakat her hastanın başvuru EEG’sinin ilk 24 saatte ve video EEG ile çekilememiş olması çalışmanın kısıtlılıklarındandır.

EEG bulgularının otoimmün ensefalit tanısı almış hastalar üzerinde mortalite ve morbidite ile olan ilişkisini ve epileptik nöbetlerin prognozunu öngörmedeki etkinliğini değerlendirmek amacıyla hazırlanan bu çalışmada OE hasta grubunda kontrol grubuna göre başvuru anında EEG’de anormal bulgu saptanma olasılığı anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Başvuruda anormal EEG bulgusu saptanma olasılığı OE hasta grubunda %90,5’ti ve literatür ile uyumlu olarak başvuru MRG anormalliğinden daha yüksek oranda görüldü.

Otoimmün ensefalit hasta grubunda başvuru EEG’de %85,7 zemin ritmi bozukluğu, %52,3 epileptik aktivite, %47,6 zemin ritm bozukluğu ve epileptik aktivite birlikteliği saptandı ve literatür ile benzerdi. Tüm bulguların görülme oranı OE hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksekti. Başvuru EEG’de ağır zemin

ritmi bozukluğu kontrol grubunda hiç görülmezken, OE hasta grubunda %38,1 oranında görüldü ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti.

EEG’de zemin ritmi bozuklukları incelendiğinde %23,8’inde fokal yavaş dalgalar, %14,3’ünde tek taraflı hemisferde daha belirgin bilateral yavaş dalgalar ve %47,6’sında bilateral yaygın yavaş dalgalar şeklinde izlendi. Yavaş dalgalar hastaların %23,8’inde tek taraflı hemisferde ve %61,9’unda bilateral hemisferlerde yer alıyordu. Delta aktivitesi %38,1 oranında literatür ile benzer oranda gözlemlendi ve %25’i fokal tek hemisferde sınırlı, %75’i ise bilateral hemisferlerdeydi.

Otoimmün ensefalit hastalarında EEG bulguları ile mortalite arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma sayısı azdır. Yapılan çalışmalarda EEG’de yavaş dalga sıklığının artması (>%50) ve özellikle NMDAR ensefalitinde delta brush aktivitesinin gözlenmesi ile mortalite arasında ilişki bildirilmiştir (Mo ve ark., 2020). EEG’de ağır ensefalopati halinin (ağır zemin ritmi bozukluğu) mortalite ile ilişkisini sepsiste, yoğun bakım hastalarında veya kardiyak arrest sonrasında bildiren çalışmalar mevcuttur ancak OE hastalarında benzer bulgular doğrudan tanımlanmamıştır (Ferlini ve ark., 2023; Shivji ve ark., 2024). Çalışmamızda başvuru EEG’de epileptik aktivite, hafif zemin ritmi anormalliği, epileptik aktivite ve zemin ritmi anormalliği birlikteliği ile mortalite arasında anlamlı ilişki tespit edilememişken, başvuru EEG’sinde ağır zemin ritmi bulunan hastalarda mortalite sıklığı anlamlı düzeyde yüksekti. Bu bulgular başvuru anında EEG’de ağır zemin ritmi anormalliği tespit edilen hastalarda daha agresif tedavi düşünülmesi gerektiğini ortaya koyabilir.

Başvuru anında beyin MRG bulgusu varlığı veya ensefalit antikor pozitifliği ile mortalite arasında anlamlı ilişki tespit edilememiştir ve bu durum OE hastalarının başvuruda beyin MRG normal olabileceğinden ve literatürde mortal seyrettiği bildirilen hücre içi antikor grubu veya GABA ensefaliti gibi ensefalit alt tiplerinin çalışmamızda sayısının az olmasından kaynaklanabileceğini düşündürdü.

Takibi yapılan hastalarda 1.ay kontrol EEG’lerinde ağır zemin ritmi bozukluğu, epileptik aktivite, zemin ritmi bozukluğu ve epileptik aktivite birlikteliği ile mortalite

arasında anlamlı ilişki tespit edilmiş ve bu durum OE hastalarında kontrol EEG'lerde anlamlı bulguların tespit edilebileceğini ve kontrol EEG'lerin prognoz ve tedavi yanıtı açısından önemini ortaya koymaktadır. Kontrollerinde hastaların 3. Ve 6. Ay EEG bulguları ile mortalite arasında anlamlı ilişki tespit edilememiştir. Mortal seyreden hastaların ilk 3 aylık dönemde ölmesi ve kontrol EEG veri sayısının az olması ile açıklanabilir. Aynı zamanda bir çalışmada anti-NMDAR ensefalit hastalarının çeşitli evrelerdeki EEG anormallikleri incelendi. Zemin ritmindeki yavaşlama oranı zamanla düzelme eğilimi göstermekte, akut dönemde EEG anormallik oranı %92 iken, uzun vadede bu oran %30'a düşmekteydi. Bu çalışma ile de OE hastalarında başvuru ve ilk kontrol EEG'lerinin önemini göstermektedir (Pan ve ark., 2025).

Otoimmün ensefalit ile kontrol grubu arasında karşılaştırılan laboratuvar parametrelerine göre sadece kreatinin değeri istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiş ve kontrol grubunda yüksek bulunmuştur. Kontrol grubunun tamamının epileptik nöbet ile ve sıklıkla jeneralize tonik klonik nöbetler ile acil servise başvuran hastalardan oluşması, ek hastalık öyküsü ve literatürde de nöbet sonrası rabdomiyolize ve hatta akut oligürik böbrek yetmezliğine kadar giden vakaların bildirilmiş olması bize buna bağlı olabileceğini düşündürdü (Ascoli ve ark., 2021; Mishra ve Dave, 2013).

Anti-NMDAR, anti-LGI1 ve anti-GABAB-R ensefaliti olan toplam 100 hastanın dahil edildiği bir çalışmada mortalite için potansiyel risk faktörleri değerlendirildi. Hastaların %15'i 18 aylık ortanca takip süresi boyunca öldü. Anti-NMDAR ensefaliti için ölüm oranları %10, anti-LGI1 ensefaliti için %2,8 ve anti-GABABR ensefaliti için %41,7 idi. Başlangıçtaki ileri yaşın bağımsız olarak artmış ölüm riskiyle ilişkili olduğu gösterildi. Antikor tipi de mortalite ile ilişkiliydi ve anti-GABABR ensefaliti olan hastaların mortalite riski diğer antikorlara göre yüksek bulundu (Zhong ve ark., 2022). Anti-NMDAR ensefaliti olan 60 hastanın retrospektif analizinde, hastaların taburcu oldukları dönemdeki mRS skorları incelendi ve mRS skorları kullanılarak hastalar iki gruba ayrıldı. mRS skoru 3-6 kötü prognoz olarak tanımlandı. Çalışma sonuçlarında %38,3 oranında iyi, %61,7 oranında kötü prognoza sahip olduğu tespit edildi. Yaş, başvuru anındaki bilinç bozukluğu ve EEG'de $\geq$ %50 yavaş dalga varlığı, kötü prognoz

için bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi (Mo ve ark., 2020). İleri yaşın mortalite üzerine etkisi çalışmamızda da literatür ile benzer sonuçlandı.

Ayrıca çalışmamızda ölen hastaların birinde otoantikor GABARB1/B2 +++ pozitif, NMDAR + zayıf pozitif. NMDAR antikor pozitif 4 hastanın biri öldü ve o hastada GABABR pozitifliği de eşlik ediyordu, diğer 3 hastadan geç başvuru olan (15 gün) bir hastanın birinci ve ikinci basamak tedaviye rağmen kötü sonlanım mevcuttu diğer iki hastanın takiplerinde mRS 0 olduğu gözlemlendi. Çalışmamızda otoantikor pozitif hasta sayısı az olduğu için literatür ile tam olarak kıyaslama yapılamasa da GABABR pozitif tek hastanın ikinci basamak tedaviye rağmen kısa sürede ölmesi literatürde GABABR pozitif hastaların ölüm oranlarının diğer antikor pozitif hasta oranlarına göre yüksek olması ile açıklanabilir.

Bilinç bozukluğu çalışmada tüm hastalarda olduğu için genel değerlendirme yapılamadı, CASE skoru ile ayrıntılı değerlendirme yapıldı ve CASE skoru yüksek olan hastaların mortalite ile ilişkisi anlamlı derecede yüksekti (ölen hasta grubunda case skor ortalaması 18, hayatta kalan grupta ortalama 7 idi, $p=0.005$). CASE skoru çalışmalarda hastalık şiddeti ve prognoz öngörmede mRS'den daha güvenilir ve hassas bulunmuştur. Başvuru anındaki CASE skorunun hastanede kalış süresiyle anlamlı ilişki gösterdiği tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Başlangıçtaki ileri yaş ve yüksek CASE skoru, kısa vadede kötü prognozla belirgin şekilde ilişkilidir ($p = 0,007$ ve $p < 0,001$, sırasıyla; He ve ark., 2024). Çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde ölen hasta grubunda CASE skoru ve Mrs, hayatta kalan hasta grubunda göre anlamlı düzeyde yüksekti ve literatür ile benzerdi.

Mortalite üzerine laboratuvar verilerine dair yapılan çalışmalarda acil serviste müdahale edilen 131 koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) tanısı doğrulanmış hastanın, hastane içi ölüm oranlarına göre sağ kalan veya sağ kalamayan hasta grubu şeklinde 2 grup halinde değerlendirilmesi sonucu hayatta kalmayan gruptaki ortalama albümin düzeyleri, hayatta kalan gruptakinden önemli ölçüde daha düşüktü [sırasıyla $2,96 \pm 0,35$ ve $3,27 \pm 0,35$ ($p < 0,0001$)]. Hastane içi mortaliteyi tahmin etmede en başarılı sonucu albüminin gösterdiği ifade edildi. Bunu CRP takip etti. CRP düzeyi

(mg/dL) ölen hasta grubunda, hayatta kalan hasta grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,002$., Singh ve Singh, 2022). CRP, sistemik inflamasyonun bir göstergesidir ve artmış düzeyleri enfeksiyon, sepsis veya nöroinflamatuvar hastalıklarda prognozun bir göstergesi olarak kullanılabilir (Sproston ve Ashworth, 2018).

Sodyum, vücutta önemli bir ekstraselüler katyondur ve belirli konsantrasyonları homeostatik mekanizma tarafından düzenlenir. Serum sodyumu 135-145 mmol/L arasında dengede iken bu aralık dışındaki değerler (hiponatremi veya hipernatremi) mortalite ile ilişkili bulunmuştur (Marshall ve ark., 2017). 1371 enfektif endokardit tanısı almış hastada kan üre azotu (BUN) değerine göre hastane içi mortalite ilişkisini değerlendirmek için yapılan çalışmada BUN ile hastane içi ölüm oranı arasında yaklaşık olarak doğrusal bir ilişki olduğu gösterildi. BUN'un optimum sınır değerinin 6,8 mmol/L olduğu ve Kaplan-Meier analizine göre $BUN > 6,8$ mmol/L olan hastaların 6 aylık ölüm oranının diğer gruplara göre daha yüksek olduğu gösterildi (Wang ve ark., 2023).

Rotterdam çalışmasında yüksek sedimentasyon değerleri ile mortalite ilişkisi araştırılmış ve sedimentasyonun mortalite için bağımsız bir faktör olduğu, yaşla birlikte artmasına rağmen mortalite riskini artırdığı tespit edilmiştir (Fest ve ark., 2019). Başka bir çalışmada da yüksek sedimentasyon değeri genel sağkalım prognozunun kötü olması açısından anlamlı bulundu (Strojniak ve ark., 2014).

Bizim çalışmamızda da laboratuvar verileri ve mortalite ilişkisi değerlendirilmiştir. Ölen hastaların başvuru anındaki üre, sodyum, CRP, sedimentasyon değerleri literatür ile benzer şekilde daha yüksekti. Sedimentasyon ve mortalite ilişkisi üzerine OE hastalarında doğrudan bildirilen çalışma görülmemiş olması çalışmamızın bu konuda katkı sağlaması üzerine değerlidir. Serum albumin düzeyi ise ölen hasta grubunda yine literatür ile benzer şekilde daha düşüktü.

Antiepileptik tedavi başlama ihtiyacı ve mortalite ilişkisi çalışmalarda araştırma konusu olmaya devam etmektedir (Kalita ve ark., 2008). AEİ başlama ihtiyacı serebral

disfonksiyonu ve hastalığın şiddetini gösterebilir (Thakur ve ark., 2013). Dirençli nöbetler, status epileptikus ve aktif EEG bulgularının varlığının bir sonucudur. Daha ağır seyir ve yüksek mortalitenin erken göstergesi olabilir. Erken ve etkili antiepileptik tedavi başlanması, nöbet kontrolü ve status epileptikusun durdurulmasında önemli rol oynarken antiepileptik tedaviye yanıtız olgular tekrarlayan dirençli nöbetler ve potansiyel morbidite ile güçlü şekilde ilişkili bulunmuştur.

Ensefalit tanıli status epileptikus gelişen 30 hastanın incelendiğı bir çalışmada 26 hastanın konvulzif status ve 4 hastanın non-konvulzif status epileptikus tanısı aldığı görüldü. 20 hastada MRG anormalligi vardı. Hastaların %46,7'si ilk antiepileptik ilaca yanıt verdi ve %36,7'si ikinci ilaca yanıtız kaldı. Hastaların %26,7'sinde nöbet üçüncü antiepileptik ilaca rağmen devam etti. Antiepileptik tedaviye yanıt klinik bulgular, MRG ve laboratuvar parametreleri ile ilişkili değildi. Üçüncü ve dördüncü basamak antiepileptik ihtiyacı, çalışmada kötü prognozün öngöstergesi olarak belirtilmiştir (Kalita ve ark., 2008). Çalışmamızda ölen hastaların tamamında başvuru anında antiepileptik ilaç başlanma ihtiyacının olduğu görüldü ve literatür ile uyumlu bulundu.

Çalışmalarda benzodiazepinlerden sonra ilk tercih edilecek ajanlardan levetirasetam, valproik asit ve fenitoin üzerinde durulmuştur (Glauser ve ark., 2016). Başka bir çalışmada da 75 OE tanıli hasta takibinde 12 hastada antiepileptik tedavi devam etti, 15 hastaya hiç antiepileptik ilaç başlanmadı, 48 hastada ise belirli bir süre tedavi aldıktan sonra antiepileptik ilaç kesildi. Tedavisi devam eden 12 hastanın 9'unda (NMDAR, GABAB-R ve NMDAR+GABAB-R birlikteliğı olan) dirençli nöbetler gözlemlendi. İlk basamak antiepileptik tercihi sıklıkla karbamazepin ve valproik asit oldu (Huang ve ark.,2019). Bizim çalışmamızda başvuru anında antiepileptik ilaç tedavisi başlanan hasta oranı %80,95 idi ve bu hastalarda en sık (%70,58'inde) levetirasetam başlandığı gözlemlendi. Diğer antiepileptik ajanlar ise valproik asit, fenitoin, topiramat ve karbamazepin idi. İlk tercihte levetirasetam tercih edilmesinin sebeplerinden birkaçı hızlı ve etkin kontrolün sağlanması, intravenöz uygulanabilir oluşu ve ek hastalığı olan veya ileri yaşlı hastalarda diğer ilaçlarla etkileşiminin az olmasıdır.

Çalışmamızda hayatta kalan ve takibi devam eden 14 hastanın %57.14'ünde antiepileptik ilaç tedavi ihtiyacı devam etmekte iken, %42.85'inde tedavi sonlandırılmıştı. Tedavisi devam eden hastalardan %50'si tekli, %25'i ikili, %25'i üçlü antiepileptik tedavi almaktaydı. Üçlü antiepileptik tedavi alan hastalardan biri GAD65 antikor pozitif, diğeri seronegatifti. İkili antiepileptik tedavi alanlardan biri anti-Yo pozitif diğeri CASPR2 antikor pozitif. Tanımlanan otoantikorların dirençli nöbetler ile seyrettiği bilinmektedir.

Literatürde NMDAR pozitif OE ile yapılan bir çalışmada birinci basamak immunoterapiye yanıt oranı %53 olarak belirtildi ve yanıt vermeyen hastaların %57'sinin ikinci basamak tedaviye yanıt verdiği tespit edildi (Titulaer ve ark., 2013). Başka bir çalışmada ise immunoterapiye yanıtın %66.7 olduğu bildirildi (Lim ve ark., 2014). Dalmau ve ark. 105 anti-NMDAR ensefalit hastasını gözlemledikleri çalışmada teratomu olan hastalarda birinci basamak immünoterapiye ek olarak cerrahiye %80 yanıt oranı bildirirken, teratomu olmayan hastalarda yanıt oranı %48 olarak tespit edildi (Dalmau ve ark., 2011).

Bizim çalışmamızda tedavide hastaların %76,19'una birinci basamak immunomodülatuar tedavi başlandı. Sadece pulse steroid alan hasta oranı %19,05, sadece IVIG alan %23,81 iken, sadece plazmaferez uygulanan hasta bulunmamaktaydı. En az iki adet birinci basamak tedavi uygulanan hasta oranı ise %33,33 idi. İkinci basamak tedavide sadece rituximab uygulanmış olup, hasta oranı %14,29'du ve bu hastaların %66,67'si ex oldu, %33,33 tedaviye olumlu yanıt alındı. Tedaviye iyi yanıt veren hastada semptom başlangıcı ile hastane başvuru arasındaki süre 5 gün iken diğeri iki hastada 10 ve 15 gün olmak üzere daha uzun olduğu gözlemlendi. Hastaların %33.3'ünde birinci basamak immunoterapiye yanıt gözlemlendi. %4.8'inde ikinci basamak immunoterapi ile fayda görüldü. %23.8'inde herhangi bir immunoterapi başlanmadı. NMDAR pozitif 1 hastada ise ikinci basamak tedaviye rağmen fayda görülmeydi. Hayatını kaybeden 7 hastanın 6'sı (4'ü kombine tedavi almış hastalar) sadece birinci basamak tedavi sonrası, 1'i birinci ve ikinci basamak tedavi sonrası ex oldu. İmmünoterapi verilme ve yanıt oranları literatür ile benzer olmakla beraber çalışmamızda hasta sayısının az olması, ikinci basamak tedavide sadece

rituximab kullanılmış olması ve üçüncü basamak tedavi alan hastanın olmaması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

Alt grup analizine bakıldığında NMDAR pozitif 4 hastanın %25'inde immunoterapi ihtiyacı olmadı, %25'inde kombine birinci basamak (steroid+ıvıg) ve ikinci basamak tedavi (rituksimab) sonrası yanıt verdi, %25'inde kombine birinci basamak (steroid+ıvıg+plazmaferez) ve ikinci basamak tedaviye (rituksimab) rağmen yanıt vermedi, %25'inde kombine birinci basamak tedavi (ıvıg+plazmaferez) sonrası ex oldu ve ex olan hastada aynı zamanda GABAB-R pozitifliği vardı. Bu 4 hastadan sadece rituksimaba yanıt veren hastada bilateral over teratomu mevcuttu ve opere oldu. Literatür ile uyumlu olarak over teratomu ile NMDAR ilişkisinin gösterilmesi ve operasyonun immunoterapi kadar öneminin gösterilmesi açısından değerlidir.

Bir çalışmada 25 caspr2 ensefalit hastası değerlendirilmiş ve %60 immunoterapi verildiği ve %73.3 iyi yanıt gösterdiği bildirilmiş (Qin ve ark., 2021). CASPR2 pozitif 3 hastamızın %66.6'sı birinci basamak immunoterapiye (1'i steroid, 1'i ıvıg) yanıt verdi ve literatür ile uyumlu görüldü. 1 hastada immunoterapi başlama ihtiyacı görülmeydi. Literatürde GAD65 ensefalit tedavi yanıtı açısından IVMP ve IVIG arasında anlamlı bir fark saptanmadı ve IVMP ve IVIG'nin etkinliği sırasıyla %45,56 ve %36,71 bulundu. Altı hastanın 5'inde dirençli epilepsi tanımlandı (Li ve ark., 2020). GAD65 pozitif tek hastamız da IVIG yanıtlıydı ancak fokal farkındalığın bozulduğu nöbetler nüks etti ve idame aylık IVIG planlandı.

Çin'de yapılan retrospektif seride 28 GABA-B-R ensefalit hastanın tamamına ilk basamak immünoterapi uygulanmış (steroid $\pm$ IVIG/PE) ve mRS medyan skorunda düşüş ve anlamlı klinik iyileşme ($p < 0.01$) gözlenmiştir (Wen ve ark., 2021). Başka bir çalışmada da GABA-B-R ensefaliti hastalarında 5 yıl içinde yüksek mortalite oranı belirlendi ve mortalite ile hastalığın başlangıcındaki ileri yaş, tümör varlığı, komplikasyon sayısı ve derin ven trombozu ilişkili bulundu (Lin ve ark., 2019). GABAB-R pozitif tek olgumuzda aynı zamanda eşlik eden NMDAR pozitifliği vardı. Olguda IVIG ve plazmaferez uygulanmasına rağmen ılımlı yanıt gözlemlendi ancak kısa sürede hasta öldü. Bizim hastamız da 60 yaşında ek hastalık ve sigara kullanımı olan

erkek hastaydı. 1 gün içinde hızla status epileptikus tablosuna dönen nöbetler ile yoğun bakım yatış öyküsü mevcuttu ve mortal seyretti.

Literatürde anti-Yo pozitif ensefalit nadir vakalar bildirilmiştir ancak geniş olgu analizleri yoktur. Sıklıkla tümör ilişkili Yo pozitif limbik ensefalitlerin tedaviye dirençli seyredeceği ve immunoterapiye yanıtın az olduğu bildirilmiştir (Algül ve Tecellioğlu, 2023). Anti-Yo pozitif iki ensefalit olgumuzda nöbetler ön planda olmak üzere bilişsel etkilenme, bellek bozukluğu ve halüsinasyon başvuru semptomları arasındadır. Genellikle fokal farkındalığın bozulduğu nöbetler olmak üzere aralıklı jtk nöbetler de gözlemlendi. İmmunoterapi başlanmadı fakat ikili antiepileptik tedaviye rağmen aralıklı fokal nöbetleri devam etmektedir. Malignite taramaya yönelik yapılan tetkiklerinde herhangi bir kansere rastlanmamıştır ancak takipleri devam etmektedir.

Literatürde tedavi sonrası MMSE skorlarında iyileşme bildirilmiştir (Kvam ve ark., 2024). İmmünoterapi, özellikle erken uygulandığında, kısa dönem ve 1 yıllık takiplerde bilişsel iyileşmeye destek olur. Aksine geç tanı alan, immünoterapiye geç başlanan, hipokampal atrofi gözlenen veya ağır klinik bulgular ile başvuran hastalarda kognisyon defisitlerinin kalıcı hale gelmesi olasıdır (Hang ve ark., 2020). Çalışmamızda hayatta kalan ve takibi devam eden (14 hastadan ikisi kontrole gelmediği için MMSE yapılamadı) 12 hastadan 8'inde başvuru anında mini mental durum testi yapılamamış, 3'ünde normal bilişsel fonksiyon 1'inde hafif bilişsel etkilenim saptanmıştır. Tedavi sonrası kontrol güncel mmse sonuçlarına göre 11 hastada normal bilişsel fonksiyon saptanmış ve literatür ile uyumlu bulunmuştur. CASPR2 pozitif olan 1 olguda hafif bilişsel etkilenim devam etmiştir. Her ne kadar normale dönmüş olsa da fokal nöbetleri devam eden Yo pozitif ve GAD65 pozitif iki olguda ve seronegatif ama bilateral temporal lezyonu olan bir olguda (Yo ve GAD65 pozitif olanlarda nöbetlere sekonder olduğu, seronegatif olanda tutulum bölgesine sekonder olduğu düşünülmüştür) aralıklı MMSE puanlarında düşüş gözlenmektedir. Özetle çalışmamızda OE hasta grubunda başvuru anında EEG anormalliği saptanması ve sıklıkla da zemin ritmi bozukluğu, epileptik aktivite, zemin ritm bozukluğu ve epileptik aktivite birlikteliği görülmesi beyin MRG bulgusundan dahi daha anlamlı

sonuçlandı. Ağır zemin aktivitesi bozukluğunun kontrol grubunda hiç gözlenmemiş olması OE lehine anlamlı bir bulgu olabileceğini düşündürdü.

Mortalite ile ilişkili olarak başvuru anındaki EEG’de ağır zemin ritmi bozukluğu olmasının epileptik aktivite, hafif zemin ritmi anormalliği, epileptik aktivite ve zemin ritmi anormalliği birlikteliğinden çok daha anlamlı olduğu söylenebilir. Başvuru anında EEG’de ağır zemin ritm bozukluğu saptanan hastalarda agresif tedavi düşünülmesi gerekliliğini gösterebilir. Mortalite ile ilişkili parametreler ileri yaş, yüksek VKİ, başvuruda yüksek CASE ve mRS skoru saptanmasıdır. Laboratuvar parametrelerinden yüksek üre, sodyum, CRP, sedimentasyon düzeyleri ve düşük albumin düzeyi sayılabilir. Subakut evre sonrası nöbetleri devam eden grupta başvuru esnasında nöbet varlığı sıklığı, CASE ve mRS skorları daha yüksekti.

Çalışmamızın prospektif bir çalışma olarak literatüre katkı sağlayacak deneyimler sunması önemlidir. Tek merkezli dizaynı olması, rutin EEG çekimi dışında ek çekim yapılmamış olması ve mesai dışında veya yoğun bakım şartlarında kritik hastalarda EEG çekiminde yaşanabilen teknik aksaklıklar, hasta sayısının az olması çalışmamızın en büyük kısıtlılığını oluşturmaktadır. Sonuç olarak erken müdahale edilmezse ölümcül olabilen otoimmün ensefalitte EEG bulgularının varlığı kriterler arasında yer almaktadır. İyi sonlanım büyük ölçüde erken başlanan immunoterapi ile ilişkilidir.

İlk günlerde antikor test sonuçlarına ulaşamıyor olması, immunoterapiye yanıtın değerlendirilememesi, başvuru anında otoantikor pozitif alt gruplarda dahi beyin MRG normal görünebilmesi hızlı tanı ve tedavi noktasında yol gösterecek tetkik bulgularının önemini ortaya koymaktadır ancak bu zamana kadar kabul görmüş bir tetkik yoktur.

EEG’de tanımlanmış ve kabul görmüş bulgular kısıtlıdır. Bilindiği kadarıyla, uygulanacak immünoterapi protokolünün seçiminde EEG verilerinin kullanımı ile ilgili bir veri mevcut değildir. EEG’nin çok daha ucuz ve kolay ulaşılabilir olması, beyin MRG’den çok daha erken bulgu verebiliyor oluşu, kritik hastalarda NKSE ayırımındaki ve takiplerde tedavi yanıtını değerlendirmedeki rolü düşünüldüğünde ağır zemin aktivitesinde bozukluk, düşük amplitüd ve düşük frekanslı teta ve delta

aktivitesi gözlenen hastaların prognoz ile ilişkisi bu hastalarda erken agresif tedaviyi düşündürebilir. Yapılacak daha yüksek hasta sayılı çalışmalar ile tanı koyduracak spesifik bulguların değerlendirilmesi, buna yönelik skorlar geliştirilmesi hastaların uzun dönemde prognozunun belirlenmesine katkı sağlayacaktır.



6. KAYNAKLAR

- Abbatemarco, J. R., Yan, C., Kunchok, A., & Rae-Grant, A. (2021). Antibody-mediated autoimmune encephalitis: a practical approach. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 88(8), 459-471.
- Abunada, M., Nierobisch, N., Ludovichetti, R., Simmen, C., Terziev, R., Togni, C., ... & Hainc, N. (2024). Autoimmune encephalitis: Early and late findings on serial MR imaging and correlation to treatment timepoints. *European Journal of Radiology Open*, 12, 100552.
- Al-Diwani, A., Handel, A., Townsend, L., Pollak, T., Leite, M. I., Harrison, P. J., ... & Irani, S. R. (2019). The psychopathology of NMDAR-antibody encephalitis in adults: a systematic review and phenotypic analysis of individual patient data. *The Lancet Psychiatry*, 6(3), 235-246.
- Algül, F. E., & Tecellioğlu, M. (2023). NADİR GÖRÜLEN BİR PARANEOPLASTİK LİMBİK ENSEFALİT OLGUSU: ANTİ-YO ANTİKOR POZİTİF KOLON ADENOKARSİNOMU. *Acta Medica Nicomedia*, 6(3), 491-494.
- Ariño, H., Armangué, T., Petit-Pedrol, M., Sabater, L., Martinez-Hernandez, E., Hara, M., ... & Graus, F. (2016). Anti-LGI1–associated cognitive impairment: presentation and long-term outcome. *Neurology*, 87(8), 759-765.
- Ariño, H., Muñoz-Lopetegi, A., Martinez-Hernandez, E., Armangue, T., Rosa-Justicia, M., Escudero, D., ... & Santamaria, J. (2020). Sleep disorders in anti-NMDAR encephalitis. *Neurology*, 95(6), e671-e684.
- Armangue, T., Moris, G., Cantarín-Extremuera, V., Conde, C. E., Rostasy, K., Erro, M. E., ... & Tomás-Vila, M. (2015). Autoimmune post–herpes simplex encephalitis of adults and teenagers. *Neurology*, 85(20), 1736-1743.
- Armangue, T., Spatola, M., Vlagea, A., Mattozzi, S., Cárceles-Cordon, M., Martinez-Heras, E., ... & Zabalza, A. (2018). Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *The Lancet Neurology*, 17(9), 760-772.
- Armangue, T., Spatola, M., Vlagea, A., Mattozzi, S., Cárceles-Cordon, M., Martinez-Heras, E., ... & Zabalza, A. (2018). Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *The Lancet Neurology*, 17(9), 760-772.
- Ascoli, M., Ferlazzo, E., Gasparini, S., Mastroianni, G., Citraro, R., Roberti, R., & Russo, E. (2021). Epidemiology and outcomes of status epilepticus. *International Journal of General Medicine*, 2965-2973.

- Bacchi, S., Franke, K., Wewegama, D., Needham, E., Patel, S., & Menon, D. (2018). Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in anti-NMDA receptor encephalitis: a systematic review. *Journal of Clinical Neuroscience*, 52, 54-59.
- Baizabal-Carvallo, J. F., & Jankovic, J. (2018). Autoimmune and paraneoplastic movement disorders: an update. *Journal of the neurological sciences*, 385, 175-184.
- Baizabal-Carvallo, J. F., Stocco, A., Muscal, E., & Jankovic, J. (2013). The spectrum of movement disorders in children with anti-NMDA receptor encephalitis. *movement disorders*, 28(4), 543-547.
- Balcerac, A., Marois, C., Sterlin, D., Rohaut, B., Demeret, S., Weiss, N., & Le Guennec, L. (2025). Predicting intrathecal immunoglobulin synthesis in the ICU: a comparative study of IgG-based indexes. *Annals of Intensive Care*, 15(1), 60.
- Balu, R., McCracken, L., Lancaster, E., Graus, F., Dalmau, J., & Titulaer, M. J. (2019). A score that predicts 1-year functional status in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*, 92(3), e244-e252.
- Barnes, P. J. (2006). How corticosteroids control inflammation: quintiles prize lecture 2005. *British journal of pharmacology*, 148(3), 245-254.
- Bataller, L., Galiano, R., Garcia-Escrig, M., Martínez, B., Sevilla, T., Blasco, R., ... & Dalmau, J. (2010). Reversible paraneoplastic limbic encephalitis associated with antibodies to the AMPA receptor. *Neurology*, 74(3), 265-267.
- Baumgartner, T., Pitsch, J., Olaciregui-Dague, K., Hoppe, C., Racz, A., Rüber, T., ... & Surges, R. (2022). Seizure underreporting in LGI1 and CASPR2 antibody encephalitis. *Epilepsia*, 63(9), e100-e105.
- Baysal-Kirac, L., Tuzun, E., Altindag, E., Ekizoglu, E., Kinay, D., Bilgic, B., ... & Baykan, B. (2016). Are there any specific EEG findings in autoimmune epilepsies?. *Clinical EEG and Neuroscience*, 47(3), 224-234.
- Blattner, M. S., de Bruin, G. S., Bucelli, R. C., & Day, G. S. (2019). Sleep disturbances are common in patients with autoimmune encephalitis. *Journal of neurology*, 266(4), 1007-1015.
- Blinder, T., & Lewerenz, J. (2019). Cerebrospinal fluid findings in patients with autoimmune encephalitis—a systematic analysis. *Frontiers in neurology*, 10, 804.
- Blondin, N. A., Vortmeyer, A. O., & Harel, N. Y. (2011). Paraneoplastic syndrome of inappropriate antidiuretic hormone mimicking limbic encephalitis. *Archives of neurology*, 68(12), 1591-1594.
- Blumenthal, D. T., Salzman, K. L., Digre, K. B., Jensen, R. L., Dunson, W. A., & Dalmau, J. (2006). Early pathologic findings and long-term improvement in anti-Ma2-associated encephalitis. *Neurology*, 67(1), 146-149.

Bone, R. C. (1993). Status epilepticus. *Jama*, 270(7), 854-9.

Boronat, A., Sabater, L., Saiz, A., Dalmau, J., & Graus, F. (2011). GABAB receptor antibodies in limbic encephalitis and anti-GAD-associated neurologic disorders. *Neurology*, 76(9), 795-800.

Bost, C., Pascual, O., & Honnorat, J. (2016). Autoimmune encephalitis in psychiatric institutions: current perspectives. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2775-2787.

Carvajal-Gonzalez, A., Leite, M. I., Waters, P., Woodhall, M., Coutinho, E., Balint, B., ... & Vincent, A. (2014). Glycine receptor antibodies in PERM and related syndromes: characteristics, clinical features and outcomes. *Brain*, 137(8), 2178-2192.

Cellucci, T., Van Mater, H., Graus, F., Muscal, E., Gallentine, W., Klein-Gitelman, M. S., ... & Dale, R. C. (2020). Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 7(2), e663.

Clancy, R. R., Bergqvist, A. C., & Dlugos, D. J. (2003). Neonatal electroencephalography. *Current practice of clinical electroencephalography*, 3, 106-234.

Common, E. E. G. (2016). Otoimmün Ensefalit ve Paraneoplastik Nörolojik Sendromlarda Sık Karşılaşılan EEG Özellikleri.

Conde-Blanco, E., Pascual-Diaz, S., Carreño, M., Muñoz-Moreno, E., Pariente, J. C., Boget, T., ... & Bargalló, N. (2021). Volumetric and shape analysis of the hippocampus in temporal lobe epilepsy with GAD65 antibodies compared with non-immune epilepsy. *Scientific Reports*, 11(1), 10199.

Daif, A., Lukas, R. V., Issa, N. P., Javed, A., VanHaerents, S., Reder, A. T., ... & Wu, S. (2018). Antiglutamic acid decarboxylase 65 (GAD65) antibody-associated epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 80, 331-336.

Dalakas, M. C. (2022). Stiff-person syndrome and GAD antibody-spectrum disorders: GABAergic neuronal excitability, immunopathogenesis and update on antibody therapies. *Neurotherapeutics*, 19(3), 832-847.

Dalmau, J., & Graus, F. (2018). Antibody-mediated encephalitis. *New England Journal of Medicine*, 378(9), 840-851.

Dalmau, J., & Graus, F. (2023). Diagnostic criteria for autoimmune encephalitis: utility and pitfalls for antibody-negative disease. *The Lancet Neurology*, 22(6), 529- 540.

Dalmau, J., & Rosenfeld, M. R. (2008). Paraneoplastic syndromes of the CNS. *The Lancet Neurology*, 7(4), 327-340.

Dalmau, J., Gleichman, A. J., Hughes, E. G., Rossi, J. E., Peng, X., Lai, M., ... & Lynch, D. R. (2008). Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *The Lancet Neurology*, 7(12), 1091-1098.

Dalmau, J., Graus, F., & Posner, J. B. (1992). Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy a clinical study of 71 patients. *Medicine*, 71(2), 59-72.

Dalmau, J., Graus, F., Villarejo, A., Posner, J. B., Blumenthal, D., Thiessen, B., ... & Rosenfeld, M. R. (2004). Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain*, 127(8), 1831-1844.

Dalmau, J., Lancaster, E., Martinez-Hernandez, E., Rosenfeld, M. R., & Balice-Gordon, R. (2011). Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *The Lancet Neurology*, 10(1), 63-74.

Dalmau, J., Tüzün, E., Wu, H. Y., Masjuan, J., Rossi, J. E., Voloschin, A., ... & Lynch, D. R. (2007). Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Annals of neurology*, 61(1), 25-36.

de Bruijn, M. A., van Sonderen, A., van Coevorden-Hameete, M. H., Bastiaansen, A. E., Schreurs, M. W., Rouhl, R. P., ... & Titulaer, M. J. (2019). Evaluation of seizure treatment in anti-LGI1, anti-NMDAR, and anti-GABABR encephalitis. *Neurology*, 92(19), e2185-e2196.

Delgado, D. A., Lambert, B. S., Boutris, N., McCulloch, P. C., Robbins, A. B., Moreno, M. R., & Harris, J. D. (2018). Validation of digital visual analog scale pain scoring with a traditional paper-based visual analog scale in adults. *JAAOS Global Research & Reviews*, 2(3), e088.

Delil, S., Senel, G. B., Demiray, D. Y., & Yeni, N. (2015). The role of sleep electroencephalography in patients with new onset epilepsy. *Seizure*, 31, 80-83.

Dinoto, A., Cheli, M., Bratina, A., Sartori, A., & Manganotti, P. (2021). Bortezomib in anti-N-Methyl-d-Aspartate-Receptor (NMDA-R) encephalitis: A systematic review. *Journal of Neuroimmunology*, 356, 577586.

Du, Y., Zhao, C., Liu, J., Li, C., Yan, Q., Li, L., ... & Zhang, W. (2022). Simplified regimen of combined low-dose rituximab for autoimmune encephalitis with neuronal surface antibodies. *Journal of neuroinflammation*, 19(1), 259.

Dubey, D., Britton, J., McKeon, A., Gadoth, A., Zekeridou, A., Lopez Chiriboga, S. A., ... & Pittock, S. J. (2020). Randomized placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin in autoimmune LGI1/CASPR2 epilepsy. *Annals of Neurology*, 87(2), 313-323.

Dubey, D., Pittock, S. J., Kelly, C. R., McKeon, A., Lopez-Chiriboga, A. S., Lennon, V. A., ... & Flanagan, E. P. (2018). Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Annals of neurology*, 83(1), 166-177.

Ellul, M. A., Wood, G., Van Den Tooren, H., Easton, A., Babu, A., & Michael, B. D. (2020). Update on the diagnosis and management of autoimmune encephalitis. *Clinical Medicine*, 20(4), 389-392.

Ferlini, L., Maenhout, C., Crippa, I. A., Quispe-Cornejo, A. A., Creteur, J., Taccone, F. S., & Gaspard, N. (2023). The association between the presence and burden of periodic discharges and outcome in septic patients: an observational prospective study. *Critical Care*, 27(1), 179.

Fest, J., Ruiter, R., Mooijaart, S. P., Ikram, M. A., van Eijck, C. H. J., & Stricker, B. H. (2019). Erythrocyte sedimentation rate as an independent prognostic marker for mortality: a prospective population-based cohort study. *Journal of internal medicine*, 285(3), 341-348.

Feyissa, A. M., López Chiriboga, A. S., & Britton, J. W. (2017). Antiepileptic drug therapy in patients with autoimmune epilepsy. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 4(4), e353.

Finke, C., Kopp, U. A., Prüss, H., Dalmau, J., Wandinger, K. P., & Ploner, C. J. (2012). Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 83(2), 195-198.

Finke, C., Prüss, H., Heine, J., Reuter, S., Kopp, U. A., Wegner, F., ... & Bartsch, T. (2017). Evaluation of cognitive deficits and structural hippocampal damage in encephalitis with leucine-rich, glioma-inactivated 1 antibodies. *JAMA neurology*, 74(1), 50-59.

Flanagan, E. P., Geschwind, M. D., Lopez-Chiriboga, A. S., Blackburn, K. M., Turaga, S., Binks, S., ... & Irani, S. R. (2023). Autoimmune encephalitis misdiagnosis in adults. *JAMA neurology*, 80(1), 30-39.

Florance, N. R., Davis, R. L., Lam, C., Szperka, C., Zhou, L., Ahmad, S., ... & Dalmau, J. (2009). Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 66(1), 11-18.

Flores, S., Cho, C., & Tram, J. Paraneoplastic Neurological Disorders.

Ford, H., Griffith, S., Warren, N., Swayne, A., Blum, S., Butzkueven, H., ... & Monif, M. (2022). Psychiatric manifestations of autoimmune encephalitis. *Autoimmunity reviews*, 21(9), 103145.

Fukata, Y., Lovero, K. L., Iwanaga, T., Watanabe, A., Yokoi, N., Tabuchi, K., ... & Fukata, M. (2010). Disruption of LGI1-linked synaptic complex causes abnormal synaptic transmission and epilepsy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(8), 3799-3804.

Gabilondo, I., Saiz, A., Galán, L., González, V., Jadraque, R., Sabater, L., ... & Graus, F. (2011). Analysis of relapses in anti-NMDAR encephalitis. *Neurology*, 77(10), 996-999.

- Gable, M. S., Gavali, S., Radner, A., Tilley, D. H., Lee, B., Dyner, L., ... & Glaser, C. A. (2009). Anti-NMDA receptor encephalitis: report of ten cases and comparison with viral encephalitis. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 28(12), 1421-1429.
- Gadoth, A., Pittock, S. J., Dubey, D., McKeon, A., Britton, J. W., Schmeling, J. E., ... & Klein, C. J. (2017). Expanded phenotypes and outcomes among 256 LGI 1/CASPR 2-IgG-positive patients. *Annals of neurology*, 82(1), 79-92.
- Gao, Y., Pan, J., Shen, D., Peng, L., Mao, Z., Wang, C., ... & Chen, S. (2022). Immune checkpoint inhibitor associated autoimmune encephalitis, rare and novel topic of neuroimmunology: a case report and review of the literature. *Brain sciences*, 12(6), 773.
- Garrido Sanabria, E. R., Zahid, A., Britton, J., Kraus, G. J., López-Chiriboga, A. S., Zekeridou, A., ... & Dubey, D. (2022). CASPR2-IgG-associated autoimmune seizures. *Epilepsia*, 63(3), 709-722.
- Gillon, S., Chan, M., Chen, J., Guterman, E. L., Wu, X., Glastonbury, C. M., & Li, Y. (2023). MR imaging findings in a large population of autoimmune encephalitis. *American Journal of Neuroradiology*, 44(7), 799-806.
- Glauser, T., Shinnar, S., Gloss, D., Alldredge, B., Arya, R., Bainbridge, J., ... & Treiman, D. M. (2016). Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy currents*, 16(1), 48-61.
- Gole, S., & Anand, A. (2022). Autoimmune encephalitis.
- Gombolay, G., Brenton, J. N., Yang, J. H., Stredny, C. M., Kammeyer, R., Fisher, K. S., ... & Hardy, D. (2024). Isolated Psychiatric Symptoms in Children With Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. *Pediatric neurology*, 159, 12-15.
- Gövert, F., Abrante, L., Becktepe, J., Balint, B., Ganos, C., Hofstadt-van Oy, U., ... & Leypoldt, F. (2023). Distinct movement disorders in contactin-associated-protein-like-2 antibody-associated autoimmune encephalitis. *Brain*, 146(2), 657-667.
- Graus, F., Boronat, A., Xifro, X., Boix, M., Svigelj, V., Garcia, A., ... & Saiz, A. (2010). The expanding clinical profile of anti-AMPA receptor encephalitis. *Neurology*, 74(10), 857-859.
- Graus, F., Keime-Guibert, F., Reñe, R., Benyahia, B., Ribalta, T., Ascaso, C., ... & Delattre, J. Y. (2001). Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain*, 124(6), 1138-1148.
- Graus, F., Titulaer, M. J., Balu, R., Benseler, S., Bien, C. G., Cellucci, T., ... & Dalmau, J. (2016). A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The lancet neurology*, 15(4), 391-404.

Greenlee, J. E. (2010). Treatment of paraneoplastic neurologic disorders. *Current treatment options in neurology*, 12(3), 212-230.

Greenlee, J. E., Carlson, N. G., Abbatemarco, J. R., Herdlevær, I., Clardy, S. L., & Vedeler, C. A. (2022). Paraneoplastic and other autoimmune encephalitides: antineuronal antibodies, T lymphocytes, and questions of pathogenesis. *Frontiers in Neurology*, 12, 744653.

Greenlee, J. E., Clawson, S. A., Hill, K. E., Wood, B. L., Tsunoda, I., & Carlson, N. G. (2010). Purkinje cell death after uptake of anti-Yo antibodies in cerebellar slice cultures. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 69(10), 997-1007.

Greenlee, J. E., Clawson, S. A., Hill, K. E., Wood, B., Clardy, S. L., Tsunoda, I., ... & Carlson, N. G. (2014). Neuronal uptake of anti-Hu antibody, but not anti-Ri antibody, leads to cell death in brain slice cultures. *Journal of neuroinflammation*, 11(1), 160.

Gresa-Arribas, N., Titulaer, M. J., Torrents, A., Aguilar, E., McCracken, L., Leypoldt, F., ... & Dalmau, J. (2014). Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *The Lancet Neurology*, 13(2), 167-177.

Guasp, M., Giné-Servén, E., Maudes, E., Rosa-Justicia, M., Martínez-Hernández, E., Boix-Quintana, E., ... & Dalmau, J. (2021). Clinical, neuroimmunologic, and CSF investigations in first episode psychosis. *Neurology*, 97(1), e61-e75.

Gultekin, S. H., Rosenfeld, M. R., Voltz, R., Eichen, J., Posner, J. B., & Dalmau, J. (2000). Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain*, 123(7), 1481-1494.

Hacohen, Y., Deiva, K., Pettingill, P., Waters, P., Siddiqui, A., Chretien, P., ... & Lim, M. J. (2014). N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in post-herpes simplex virus encephalitis neurological relapse. *Movement Disorders*, 29(1), 90-96.

Hacohen, Y., Wright, S., Waters, P., Agrawal, S., Carr, L., Cross, H., ... & Lim, M. J. (2013). Paediatric autoimmune encephalopathies: clinical features, laboratory investigations and outcomes in patients with or without antibodies to known central nervous system autoantigens. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 84(7), 748-755.

Hadjivassiliou, M., Manto, M., & Mitoma, H. (2022). Rare etiologies in immune-mediated cerebellar ataxias: diagnostic challenges. *Brain Sciences*, 12(9), 1165.

Hang, H. L., Zhang, J. H., Chen, D. W., Lu, J., & Shi, J. P. (2020). Clinical characteristics of cognitive impairment and 1-year outcome in patients with anti-LGI1 antibody encephalitis. *Frontiers in Neurology*, 11, 852.

Hao, X. S., Wang, J. T., Chen, C., Hao, Y. P., Liang, J. M., & Liu, S. Y. (2020). Effectiveness of mycophenolate mofetil in the treatment of pediatric anti-NMDAR encephalitis: a retrospective analysis of 6 cases. *Frontiers in Neurology*, 11, 584446.

Hara, M., Martinez-Hernandez, E., Ariño, H., Armangué, T., Spatola, M., Petit-Pedrol, M., ... & Dalmau, J. (2018). Clinical and pathogenic significance of IgG, IgA, and IgM antibodies against the NMDA receptor. *Neurology*, 90(16), e1386-e1394.

Harmon, A., Stingl, C., Rikhi, A., Tran, L., Pizoli, C., Malinzak, M., & Van Mater, H. (2022). Pediatric GAD-65 autoimmune encephalitis: assessing clinical characteristics and response to therapy with a novel assessment scale. *Pediatric Neurology*, 128, 25-32.

Hartung, T. J., Bartels, F., Kuchling, J., Krohn, S., Leidel, J., Mantwill, M., ... & Finke, C. (2024). MRI findings in autoimmune encephalitis. *Revue Neurologique*, 180(9), 895-907.

Hasadsri, L., Lee, J., Wang, B. H., Yekkirala, L., & Wang, M. (2013). Anti-Yo associated paraneoplastic cerebellar degeneration in a man with large cell cancer of the lung. *Case Reports in Neurological Medicine*, 2013(1), 725936.

Haselmann, H., Mannara, F., Werner, C., Planagumà, J., Miguez-Cabello, F., Schmidl, L., ... & Geis, C. (2018). Human autoantibodies against the AMPA receptor subunit GluA2 induce receptor reorganization and memory dysfunction. *Neuron*, 100(1), 91-105.

He, Y., Li, F., Yang, A., Yu, C., Wang, Y., Zhao, J., & Zang, W. (2024). Validation of the clinical assessment scale for autoimmune encephalitis in a severe autoimmune encephalitis cohort. *Frontiers in Immunology*, 15, 1490804.

Hébert, J., Gros, P., Lapointe, S., Amtashar, F. S., Steriade, C., Maurice, C., ... & Tang-Wai, D. F. (2020). Searching for autoimmune encephalitis: beware of normal CSF. *Journal of neuroimmunology*, 345, 577285.

Hebert, J., Gros, P., Lapointe, S., Steriade, C., Day, G. S., Maurice, C., ... & Tang-Wai, D. F. (2019). Sensitivity of Cell Count and Protein in Cerebrospinal Fluid for the Diagnosis of Autoimmune Encephalitis (P2. 2-002). *Neurology*, 92(15_supplement), P2-2.

Heine, J., Kopp, U. A., Klag, J., Ploner, C. J., Prüss, H., & Finke, C. (2021). Long-term cognitive outcome in anti-N-Methyl-D-Aspartate receptor encephalitis. *Annals of neurology*, 90(6), 949-961.

Herken, J., & Prüss, H. (2017). Red flags: clinical signs for identifying autoimmune encephalitis in psychiatric patients. *Frontiers in psychiatry*, 8, 25.

Hernando-Requejo, V., Huertas-González, N., Horcajo-Gómez, C., Vilches-Martínez, M. A., Cantador-Pavón, E., & Sastre-Real, M. (2023). Video-EEG in the first 24 hours after the first unprovoked seizure in patients with normal neurological examination and head CT scan. *Seizure: European Journal of Epilepsy*, 113, 54-57.

Hoffmann, L. A., Jarius, S., Pellkofer, H. L., Schueller, M., Krumbholz, M., Koenig, F., ... & Voltz, R. (2008). Anti-Ma and anti-Ta associated paraneoplastic neurological

syndromes: 22 newly diagnosed patients and review of previous cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79(7), 767-773.

Höftberger, R., Armangue, T., Leypoldt, F., Graus, F., & Dalmau, J. (2013). Clinical Neuropathology practice guide 4-2013: post-herpes simplex encephalitis: N-methyl-D-aspartate receptor antibodies are part of the problem. *Clinical neuropathology*, 32(4), 251.

Höftberger, R., van Sonderen, A., Leypoldt, F., Houghton, D., Geschwind, M., Gelfand, J., ... & Dalmau, J. (2015). Encephalitis and AMPA receptor antibodies: novel findings in a case series of 22 patients. *Neurology*, 84(24), 2403-2412.

Huang, Q., Ma, M., Wei, X., Liao, Y., Qi, H., Wu, Y., & Wu, Y. (2019). Characteristics of seizure and antiepileptic drug utilization in outpatients with autoimmune encephalitis. *Frontiers in Neurology*, 9, 1136.

Irani, S. R., Alexander, S., Waters, P., Kleopa, K. A., Pettingill, P., Zuliani, L., ... & Vincent, A. (2010). Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain*, 133(9), 2734-2748.

Irani, S. R., Buckley, C., Vincent, A., Cockerell, O. C., Rudge, P., Johnson, M. R., & Smith, S. (2008). Immunotherapy-responsive seizure-like episodes with potassium channel antibodies. *Neurology*, 71(20), 1647-1648.

Irani, S. R., Pettingill, P., Kleopa, K. A., Schiza, N., Waters, P., Mazia, C., ... & Vincent, A. (2012). Morvan syndrome: clinical and serological observations in 29 cases. *Annals of neurology*, 72(2), 241-255.

Irani, S. R., Stagg, C. J., Schott, J. M., Rosenthal, C. R., Schneider, S. A., Pettingill, P., ... & Johnson, M. R. (2013). Faciobrachial dystonic seizures: the influence of immunotherapy on seizure control and prevention of cognitive impairment in a broadening phenotype. *Brain*, 136(10), 3151-3162.

Jacob, S., & Rajabally, Y. A. (2009). Current proposed mechanisms of action of intravenous immunoglobulins in inflammatory neuropathies. *Current neuropharmacology*, 7(4), 337-342.

Jarius, S., Hoffmann, L., Clover, L., Vincent, A., & Voltz, R. (2008). CSF findings in patients with voltage gated potassium channel antibody associated limbic encephalitis. *Journal of the neurological sciences*, 268(1-2), 74-77.

Joob, B., & Wiwanitkit, V. (2016). Autoimmune encephalitis. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 19(2), 284.

Joubert, B., Petit-Pedrol, M., Planagumà, J., Mannara, F., Radosevic, M., Marsal, M., ... & Dalmau, J. (2022). Human CASPR2 antibodies reversibly alter memory and the CASPR2 protein complex. *Annals of neurology*, 91(6), 801-813.

- Kalita, J., Nair, P. P., & Misra, U. K. (2008). Status epilepticus in encephalitis: a study of clinical findings, magnetic resonance imaging, and response to antiepileptic drugs. *Journal of neurovirology*, 14(5), 412-417.
- Kanter, I. C., Huttner, H. B., Staykov, D., Biermann, T., Struffert, T., Kerling, F., ... & Bardutzky, J. (2008). Cyclophosphamide for anti-GAD antibody-positive refractory status epilepticus. *Epilepsia*, 49(5), 914-920.
- Kayser, M. S., Titulaer, M. J., Gresa-Arribas, N., & Dalmau, J. (2013). Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *JAMA neurology*, 70(9).
- Kelly, M. J., Grant, E., Murchison, A. G., Binks, S., Ramanathan, S., Michael, S., ... & Irani, S. R. (2024). Magnetic resonance imaging characteristics of LGI1-antibody and CASPR2-antibody encephalitis. *JAMA neurology*, 81(5), 525-533.
- Key, R. G., & Root, J. C. (2013). Anti-Yo mediated paraneoplastic cerebellar degeneration in the context of breast cancer: a case report and literature review. *Psycho-Oncology*, 22(9), 2152-2155.
- Khoueiry, M., & Alvarez, V. (2023). Status epilepticus in adults: a clinically oriented review of etiologies, diagnostic challenges, and therapeutic advances. *Clinical Epileptology*, 36(4), 288-297.
- Kim, J. A., Pinto, A., Nucci, M. R., & Lyons, J. L. (2016). Concomitant opsoclonus ataxia and limbic encephalitis as a result of dual anti-Ri and anti-Yo antibodies in uterine carcinosarcoma: A case report. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*, 7(1), 75-78.
- Kvam, K. A., Stahl, J. P., Chow, F. C., Soldatos, A., Tattevin, P., Sejvar, J., & Mailles, A. (2024). Outcome and sequelae of autoimmune encephalitis. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*, 20(1), 3.
- Lai, M., Hughes, E. G., Peng, X., Zhou, L., Gleichman, A. J., Shu, H., ... & Dalmau, J. (2009). AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Annals of neurology*, 65(4), 424-434.
- Lancaster, E. (2016). The diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis. *Journal of Clinical Neurology*, 12(1), 1-13.
- Lancaster, E. (2022). Autoantibody encephalitis: presentation, diagnosis, and management. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*, 18(4), 373.
- Lancaster, E., Huijbers, M. G., Bar, V., Boronat, A., Wong, A., Martinez-Hernandez, E., ... & Dalmau, J. (2011). Investigations of caspr2, an autoantigen of encephalitis and neuromyotonia. *Annals of neurology*, 69(2), 303-311.
- Lancaster, E., Lai, M., Peng, X., Hughes, E., Constantinescu, R., Raizer, J., ... & Dalmau, J. (2010). Antibodies to the GABAB receptor in limbic encephalitis with

seizures: case series and characterisation of the antigen. *The Lancet Neurology*, 9(1), 67-76.

Lancaster, E., Martinez-Hernandez, E., & Dalmau, J. (2011). Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology*, 77(2), 179-189.

Lee, L., Leung, J., Chan, B. M. W., Byrnes, J., & Kim, H. (2025). Investigating health related quality of life and clinical measures in autoimmune encephalitis: a systematic review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 20(1), 305.

Lee, W. J., Lee, S. T., Byun, J. I., Sunwoo, J. S., Kim, T. J., Lim, J. A., ... & Lee, S. K. (2016). Rituximab treatment for autoimmune limbic encephalitis in an institutional cohort. *Neurology*, 86(18), 1683-1691.

Leyboldt, F., Buchert, R., Kleiter, I., Marienhagen, J., Gelderblom, M., Magnus, T., ... & Lewerenz, J. (2012). Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: distinct pattern of disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 83(7), 681-686.

Leyboldt, F., Titulaer, M. J., Aguilar, E., Walther, J., Bönstrup, M., Havemeister, S., ... & Dalmau, J. (2013). Herpes simplex virus–1 encephalitis can trigger anti-NMDA receptor encephalitis: case report. *Neurology*, 81(18), 1637-1639.

Li, D., Huang, T., Zhang, F., Zhang, X., Dou, J., Wang, C., & Guo, S. (2023). Long-term efficacy and safety of different corticosteroid courses plus mycophenolate mofetil for autoimmune encephalitis with neuronal surface antibodies without tumor. *Frontiers in Immunology*, 14, 1195172.

Li, D., Zong, S., Yao, Y., Molenaar, P. C., Damoiseaux, J. G., Li, H., ... & Martinez-Martinez, P. (2024). Anti-GABAB receptor encephalitis: clinical and laboratory characteristics, imaging, treatments and prognosis. *Frontiers in immunology*, 15, 1442733.

Li, T. R., Zhang, Y. D., Wang, Q., Shao, X. Q., Li, Z. M., & Lv, R. J. (2020). Intravenous methylprednisolone or immunoglobulin for anti-glutamic acid decarboxylase 65 antibody autoimmune encephalitis: which is better?. *BMC neuroscience*, 21(1), 13.

Lim, J. A., Lee, S. T., Jung, K. H., Kim, S., Shin, J. W., Moon, J., ... & Chu, K. (2014). Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis in Korea: clinical features, treatment, and outcome. *Journal of Clinical Neurology*, 10(2), 157-161.

Limotai, C., Denlertchaikul, C., Saraya, A. W., & Jirasakuldej, S. (2018). Predictive values and specificity of electroencephalographic findings in autoimmune encephalitis diagnosis. *Epilepsy & Behavior*, 84, 29-36.

Lin, J., Li, C., Li, A., Liu, X., Wang, R., Chen, C., ... & Hong, Z. (2019). Encephalitis with antibodies against the GABAB receptor: high mortality and risk factors. *Frontiers in Neurology*, 10, 1030.

- Liu, M., Xu, X., Fan, S., Ren, H., Zhao, Y., & Guan, H. (2024). Mycophenolate mofetil reduces the risk of relapse in anti-leucine-rich glioma-inactivated protein 1 encephalitis: a prospective observational cohort study. *Neurological Sciences*, 45(1), 253-260.
- Luca, N., Daengsuwan, T., Dalmau, J., Jones, K., deVeber, G., Kobayashi, J., ... & Benseler, S. M. (2011). Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A newly recognized inflammatory brain disease in children. *Arthritis & Rheumatism*, 63(8), 2516-2522.
- Lv, R. J., Wang, Q., Cui, T., Zhu, F., & Shao, X. Q. (2017). Status epilepticus-related etiology, incidence and mortality: a meta-analysis. *Epilepsy research*, 136, 12-17.
- Ma, C., Wang, C., Zhang, Q., & Lian, Y. (2019). Emerging role of prodromal headache in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Journal of Pain Research*, 519-526.
- Malter, M. P., Frisch, C., Zeitler, H., Surges, R., Urbach, H., Helmstaedter, C., ... & Bien, C. G. (2015). Treatment of immune-mediated temporal lobe epilepsy with GAD antibodies. *Seizure*, 30, 57-63.
- Marshall, D. C., Saliccioli, J. D., Goodson, R. J., Pimentel, M. A., Sun, K. Y., Celi, L. A., & Shalhoub, J. (2017). The association between sodium fluctuations and mortality in surgical patients requiring intensive care. *Journal of critical care*, 40, 63-68.
- Martinez-Hernandez, E., Horvath, J., Shiloh-Malawsky, Y., Sangha, N., Martinez-Lage, M., & Dalmau, J. (2011). Analysis of complement and plasma cells in the brain of patients with anti-NMDAR encephalitis. *Neurology*, 77(6), 589-593.
- McCracken, L., Zhang, J., Greene, M., Crivaro, A., Gonzalez, J., Kamoun, M., & Lancaster, E. (2017). Improving the antibody-based evaluation of autoimmune encephalitis. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 4(6), e404.
- Meglić, B., Graus, F., & Grad, A. (2001). Anti-Yo-associated paraneoplastic cerebellar degeneration in a man with gastric adenocarcinoma. *Journal of the neurological sciences*, 185(2), 135-138.
- Miller, T. D., Chong, T. T., Aimola Davies, A. M., Johnson, M. R., Irani, S. R., Husain, M., ... & Rosenthal, C. R. (2020). Human hippocampal CA3 damage disrupts both recent and remote episodic memories. *elife*, 9, e41836.
- Mishra, A., & Dave, N. (2013). Acute renal failure due to rhabdomyolysis following a seizure. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 2(1), 86-87.
- Mo, Y., Wang, L., Zhu, L., Li, F., Yu, G., Luo, Y., & Ni, M. (2020). Analysis of risk factors for a poor prognosis in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis and construction of a prognostic composite score. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*, 16(3), 438.

Moragas, M., Martínez-Yélamos, S., Majós, C., Fernández-Viladrich, P., Rubio, F., & Arbizu, T. (2011). Rhombencephalitis: a series of 97 patients. *Medicine*, 90(4), 256-261.

Moreno-Ajona, D., Prieto, E., Grisanti, F., Esparragosa, I., Sánchez Orduz, L., Gállego Pérez-Larraya, J., ... & Riverol, M. (2020). 18F-FDG-PET imaging patterns in autoimmune encephalitis: impact of image analysis on the results. *Diagnostics*, 10(6), 356.

Moreno-Avellán, A., Juárez-Jaramillo, A., Fernandez Gonzalez-Aragon, M. D. C., Quiñones-Pesqueira, G., Pineda-Centeno, L. M., Espinola-Nadurille, M., ... & Ramirez-Bermudez, J. (2025). The Clinical Significance of Abnormal Electroencephalography (EEG) Patterns in Patients with Neuropsychiatric Disorders Due to Anti-NMDA Receptor Encephalitis: A Comparative Study. *Diagnostics*, 15(9), 1131.

Morgan, A., Li, Y., Thompson, N. R., Milinovich, A., Abbatemarco, J. R., Cohen, J. A., ... & Kunchok, A. (2024). Longitudinal disability, cognitive impairment, and mood symptoms in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*, 102(4), e208019.

Muñoz-Lopetegi, A., de Bruijn, M. A., Boukhrissi, S., Bastiaansen, A. E., Nagtzaam, M. M., Hulsboom, E. S., ... & Titulaer, M. J. (2020). Neurologic syndromes related to anti-GAD65: clinical and serologic response to treatment. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 7(3), e696.

Navarro, V., Kas, A., Apartis, E., Chami, L., Rogemond, V., Levy, P., ... & collaborators. (2016). Motor cortex and hippocampus are the two main cortical targets in LGI1-antibody encephalitis. *Brain*, 139(4), 1079-1093.

O'Brien, T. J., Pasaliaris, B., D'Apice, A., & Byrne, E. (1995). Anti-Yo positive paraneoplastic cerebellar degeneration: a report of three cases and review of the literature. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2(4), 316-320.

Ohkawa, T., Fukata, Y., Yamasaki, M., Miyazaki, T., Yokoi, N., Takashima, H., ... & Fukata, M. (2013). Autoantibodies to epilepsy-related LGI1 in limbic encephalitis neutralize LGI1-ADAM22 interaction and reduce synaptic AMPA receptors. *Journal of Neuroscience*, 33(46), 18161-18174.

Okamoto, S., Hirano, T., Takahashi, Y., Yamashita, T., Uyama, E., & Uchino, M. (2007). Paraneoplastic limbic encephalitis caused by ovarian teratoma with autoantibodies to glutamate receptor. *Internal Medicine*, 46(13), 1019-1022.

Özdemir, A.Ö., Nazlıel B, Arsava EM, Şirin H, Güngör L, Topcuoğlu MA, Giray S, Öztürk Ş, Asil T, Arlıer Z. (2020). *Akut İskemik İnme Tanı ve Tedavi Rehberi (Versiyon 1.0)* T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın Numarası: 1152 Ankara; 19- 3.

Pan, X., Zhang, Y., Huang, J., & Chen, G. (2025). GTE score on evaluating the degree of neurological impairment in anti-NMDA receptor encephalitis. *Scientific Reports*, 15(1), 13875.

Patel, A., Meng, Y., Najjar, A., Lado, F., & Najjar, S. (2022). Autoimmune encephalitis: a physician's guide to the clinical spectrum diagnosis and management. *Brain sciences*, 12(9), 1130.

Patterson, K. R., Dalmau, J., & Lancaster, E. (2018). Mechanisms of C aspr2 antibodies in autoimmune encephalitis and neuromyotonia. *Annals of neurology*, 83(1), 40-51.

Peng, X., Hughes, E. G., Moscato, E. H., Parsons, T. D., Dalmau, J., & Balice-Gordon, R. J. (2015). Cellular plasticity induced by anti- α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptor encephalitis antibodies. *Annals of Neurology*, 77(3), 381-398.

Peterson, K. (1992). Paraneoplastic cerebellar degeneration. IA clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. *Neurol*, 42, 193.

Petit-Pedrol, M., Armangue, T., Peng, X., Bataller, L., Cellucci, T., Davis, R., ... & Dalmau, J. (2014). Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABAA receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *The lancet neurology*, 13(3), 276-286.

Probasco, J. C., Solnes, L., Nalluri, A., Cohen, J., Jones, K. M., Zan, E., ... & Venkatesan, A. (2017). Abnormal brain metabolism on FDG-PET/CT is a common early finding in autoimmune encephalitis. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 4(4), e352.

Prüss, H., Dalmau, J., Harms, L., Höltje, M., Ahnert-Hilger, G., Borowski, K., ... & Wandinger, K. P. (2010). Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin. *Neurology*, 75(19), 1735-1739.

Qin, X., Yang, H., Zhu, F., Wang, Q., & Shan, W. (2021). Clinical character of CASPR2 autoimmune encephalitis: a multiple center retrospective study. *Frontiers in immunology*, 12, 652864.

Ramanathan, S., Al-Diwani, A., Waters, P., & Irani, S. R. (2021). The autoantibody-mediated encephalitides: from clinical observations to molecular pathogenesis. *Journal of neurology*, 268(5), 1689-1707.

Ramirez-Bermudez, J., Restrepo-Martinez, M., Espinola-Nadurille, M., Martinez-Angeles, V., Lopez-Hernandez, J. C., Hernandez-Vanegas, L. E., ... & Pollak, T. A. (2024). Examining the Features of Neuroleptic Malignant Syndrome in Anti-NMDA Receptor Encephalitis: A Case-Control Study. *Journal of the Academy of Consultation-Liaison Psychiatry*, 65(3), 222-230.

Renard, D., Taieb, G., Briere, C., Bengler, C., & Castelnovo, G. (2012). Mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial, white matter, putaminal, and

thalamic lesions following anti-Yo rhombencephalitis. *Acta Neurologica Belgica*, 112(4), 405-407.

Rojas, I., Graus, F., Keime-Guibert, F., Rene, R., Delattre, J. Y., Ramon, J. M., ... & Posner, J. B. (2000). Long-term clinical outcome of paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibodies. *Neurology*, 55(5), 713-715.

Rusche, T., Yaldizli, Ö., Galbusera, R., Mutke, M., Halter, J. P., Lieb, J., ... & Fisch, U. (2024). Anti-GABAA receptor encephalitis 14 months after allogeneic haematopoietic stem-cell transplant for acute myeloid leukaemia. *The Lancet*, 403(10425), 469-470.

Saiz, A., Blanco, Y., Sabater, L., González, F., Bataller, L., Casamitjana, R., ... & Graus, F. (2008). Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain*, 131(10), 2553-2563.

Samanta, D., & Lui, F. (2023). Anti-NMDAR encephalitis. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.

Sano, S., Ogura, T., Takachi, T., Murai, Y., Fujisawa, Y., Ogata, T., ... & Yoshimura, M. (2025). Glutamic acid decarboxylase antibody-spectrum disorders and type 1 diabetes mellitus in a patient following allogeneic hematopoietic cell transplantation with review of literature. *Endocrine Journal*, 72(3), 333-340.

Sansing, L. H., Tüzün, E., Ko, M. W., Baccon, J., Lynch, D. R., & Dalmau, J. (2007). A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies. *Nature Clinical Practice Neurology*, 3(5), 291-296.

Santoro, J. D., Demakakos, P., He, S., Kumar, S., Murton, M., Tennigkeit, F., & Hemingway, C. (2024). A systematic review of the epidemiology of pediatric autoimmune encephalitis: disease burden and clinical decision-making. *Frontiers in Neurology*, 15, 1408606.

Saraya, A. W., Worachotsueptrakun, K., Vutipongsatorn, K., Sonpee, C., & Hemachudha, T. (2019). Differences and diversity of autoimmune encephalitis in 77 cases from a single tertiary care center. *BMC neurology*, 19(1), 273.

Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., ... & Zuberi, S. M. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 512-521.

Sen, A., Wang, J., Laue-Gizzi, H., Lee, T., Ghougassian, D., & Somerville, E. R. (2014). Pathognomonic seizures in limbic encephalitis associated with anti-LGI1 antibodies. *The Lancet*, 383(9933), 2018.

Shams' ili, S., De Beukelaar, J., Gratama, J. W., Hooijkaas, H., Van Den Bent, M., van't Veer, M., & Sillevs Smitt, P. (2006). An uncontrolled trial of rituximab for antibody associated paraneoplastic neurological syndromes. *Journal of neurology*, 253(1), 16-20.

Shin, Y. W., Lee, S. T., Park, K. I., Jung, K. H., Jung, K. Y., Lee, S. K., & Chu, K. (2018). Treatment strategies for autoimmune encephalitis. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 11, 1756285617722347.

Shivji, Z., Bendahan, N., McInnis, C., Woodford, T., Einspenner, M., Calder, L., ... & Winston, G. P. (2024). Electroencephalography (EEG) for neurological prognostication in post-anoxic coma following cardiac arrest and its relationship to outcome. *Brain Sciences*, 14(12), 1264.

Sillevis Smitt, P., Grefkens, J., de Leeuw, B., van den Bent, M., van Putten, W., Hooijkaas, H., & Vecht, C. (2002). Survival and outcome in 73 anti-Hu positive patients with paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. *Journal of neurology*, 249(6), 745-753.

Singh, S., & Singh, K. (2022). Blood urea nitrogen/albumin ratio and mortality risk in patients with COVID-19. *Indian Journal of Critical Care Medicine: Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 26(5), 626.

Smith, K. M., Dubey, D., Liebo, G. B., Flanagan, E. P., & Britton, J. W. (2021). Clinical course and features of seizures associated with LGI1-antibody encephalitis. *Neurology*, 97(11), e1141-e1149.

Spatola, M., Petit-Pedrol, M., Simabukuro, M. M., Armangue, T., Castro, F. J., Barcelo Artigues, M. I., ... & Dalmau, J. (2017). Investigations in GABAA receptor antibody-associated encephalitis. *Neurology*, 88(11), 1012-1020.

Sproston, N. R., & Ashworth, J. J. (2018). Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Frontiers in immunology*, 9, 754.

Storstein, A., & Vedeler, C. A. (2007). Paraneoplastic neurological syndromes and onconeural antibodies: clinical and immunological aspects. *Advances in clinical chemistry*, 44, 143-185.

Strojnjk, T., ŠMIGOC, T., & Lah, T. T. (2014). Prognostic value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in the blood of patients with glioma. *Anticancer research*, 34(1), 339-347.

Sun, L., Hu, Y., Yang, J., Chen, L., Wang, Y., Liu, W., ... & Wang, Y. (2025). Electroencephalographic biomarkers of antibody-mediated autoimmune encephalitis. *Frontiers in Neurology*, 16, 1510722.

Sutter, R., Fuhr, P., Grize, L., Marsch, S., & Rüegg, S. (2011). Continuous video-EEG monitoring increases detection rate of nonconvulsive status epilepticus in the ICU. *Epilepsia*, 52(3), 453-457.

Sutter, R., Kaplan, P. W., Cervenka, M. C., Thakur, K. T., Asemota, A. O., Venkatesan, A., & Geocadin, R. G. (2015). Electroencephalography for diagnosis and prognosis of acute encephalitis. *Clinical Neurophysiology*, 126(8), 1524-1531.

Thakur, K. T., Motta, M., Asemota, A. O., Kirsch, H. L., Benavides, D. R., Schneider, E. B., ... & Venkatesan, A. (2013). Predictors of outcome in acute encephalitis. *Neurology*, 81(9), 793-800.

Thompson, J., Bi, M., Murchison, A. G., Makuch, M., Bien, C. G., Chu, K., ... & Irani, S. R. (2018). The importance of early immunotherapy in patients with faciobrachial dystonic seizures. *Brain*, 141(2), 348-356.

Titulaer, M. J., McCracken, L., Gabilondo, I., Armangué, T., Glaser, C., Iizuka, T., ... & Dalmau, J. (2013). Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *The Lancet Neurology*, 12(2), 157-165.

Tong, L. L., Yang, X. F., Zhang, S. Q., Zhang, D. Q., Yang, X. R., Li, B. M., & Sheng, G. M. (2020). Clinical and EEG characteristics analysis of autoimmune encephalitis in children with positive and negative anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies. *Annals of Palliative Medicine*, 9(5), 2575585-2572585.

Tosunoglu, B., Güneş, H., Kina, H., & Çokal, B. (2024). Anti-Yo antibody-associated Autoimmune Encephalitis due to Breast Adenocarcinoma in a male patient. *Fortschritte der Neurologie· Psychiatrie*, 92(10), 423-425.

Trinka, E., & Leitinger, M. (2022). Management of status epilepticus, refractory status epilepticus, and super-refractory status epilepticus. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 28(2), 559-602.

Trinka, E., Höfler, J., & Zerbs, A. (2012). Causes of status epilepticus. *Epilepsia*, 53, 127-138.

Tsiortou, P., Alexopoulos, H., & Dalakas, M. C. (2021). GAD antibody-spectrum disorders: progress in clinical phenotypes, immunopathogenesis and therapeutic interventions. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 14, 175628642111003486.

Tüzün, E., & Dalmau, J. (2007). Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *The neurologist*, 13(5), 261-271.

Uy, C. E., Binks, S., & Irani, S. R. (2021). Autoimmune encephalitis: clinical spectrum and management. *Practical neurology*, 21(5), 412-423.

Valinčiūtė, J., Jucevičiūtė, N., Balnytė, R., Jurkevičienė, G., & Gelžinienė, G. (2023). GAD65 Antibody-Associated Epilepsy. *Medicina*, 59(6), 1135.

van Coevorden-Hameete, M. H., de Bruijn, M. A., de Graaff, E., Bastiaansen, D. A., Schreurs, M. W., Demmers, J. A., ... & Titulaer, M. J. (2019). The expanded clinical spectrum of anti-GABABR encephalitis and added value of KCTD16 autoantibodies. *Brain*, 142(6), 1631-1643.

- van Sonderen, A., Ariño, H., Petit-Pedrol, M., Leypoldt, F., Körtvélyessy, P., Wandinger, K. P., ... & Titulaer, M. J. (2016). The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease. *Neurology*, 87(5), 521-528.
- van Sonderen, A., Ariño, H., Petit-Pedrol, M., Leypoldt, F., Körtvélyessy, P., Wandinger, K. P., ... & Titulaer, M. J. (2016). The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease. *Neurology*, 87(5), 521-528.
- Van Sonderen, A., Thijs, R. D., Coenders, E. C., Jiskoot, L. C., Sanchez, E., De Bruijn, M. A., ... & Titulaer, M. J. (2016). Anti-LGI1 encephalitis: clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology*, 87(14), 1449-1456.
- Varley, J. A., Webb, A. J., Balint, B., Fung, V. S., Sethi, K. D., Tijssen, M. A., ... & Irani, S. R. (2019). The Movement disorder associated with NMDAR antibody-encephalitis is complex and characteristic: an expert video-rating study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 90(6), 724-726.
- Venkatraman, A., & Opal, P. (2016). Paraneoplastic cerebellar degeneration with anti-Yo antibodies—a review. *Annals of clinical and translational neurology*, 3(8), 655- 663.
- Vincent, A., Bien, C. G., Irani, S. R., & Waters, P. (2011). Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *The Lancet Neurology*, 10(8), 759-772.
- Voltz, R., Gultekin, S. H., Rosenfeld, M. R., Gerstner, E., Eichen, J., Posner, J. B., & Dalmau, J. (1999). A serologic marker of paraneoplastic limbic and brain-stem encephalitis in patients with testicular cancer. *New England Journal of Medicine*, 340(23), 1788-1795.
- Vyas, S., Rodrigues, A. J., Silva, J. M., Tronche, F., Almeida, O. F., Sousa, N., & Sotiropoulos, I. (2016). Chronic stress and glucocorticoids: from neuronal plasticity to neurodegeneration. *Neural plasticity*, 2016(1), 6391686.
- Wagner, J., Witt, J. A., Helmstaedter, C., Malter, M. P., Weber, B., & Elger, C. E. (2015). Automated volumetry of the mesiotemporal structures in antibody-associated limbic encephalitis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 86(7), 735-742.
- Wang, B. J., Wang, C. J., Zeng, Z. L., Yang, Y., & Guo, S. G. (2017). Lower dosages of rituximab used successfully in the treatment of anti-NMDA receptor encephalitis without tumour. *Journal of the Neurological Sciences*, 377, 127-132.
- Wang, J., Ge, J., Deng, B., Lin, H., Yang, W., Sheng, T., ... & Chen, X. (2025). Microglial Activation Visualized by [18F]-DPA714 PET Is a Potential Marker of Severity and Prognosis for Anti-LGI1 Encephalitis. *European Journal of Neurology*, 32(3), e70107.

- Wang, Q., Qiu, J., Huang, J. L., Jiang, M., Lu, J. Q., Wu, D., ... & Yu, D. Q. (2023). Prognostic value of blood urea nitrogen for short-term mortality in patients with infective endocarditis. *Infectious Diseases and Therapy*, 12(10), 2353-2366.
- Wang, X., Ma, C., Liu, C. Y., Li, G. J., Zhao, D., & Han, D. F. (2019). Neuronal NMDAR currents of the hippocampus and learning performance in autoimmune anti-NMDAR encephalitis and involvement of TNF- α and IL-6. *Frontiers in Neurology*, 10, 684.
- Wang, Y., Yu, Y., Hu, Y., Li, Y., Song, F., & Wang, Y. (2020). Clinical and electroencephalographic features of the seizures in neuronal surface antibody-associated autoimmune encephalitis. *Frontiers in neurology*, 11, 280.
- Waragai, M., Chiba, A., Uchibori, A., Fukushima, T., Anno, M., & Tanaka, K. (2006). Anti-Ma2 associated paraneoplastic neurological syndrome presenting as encephalitis and progressive muscular atrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 77(1), 111-113.
- Wen, X., Wang, B., Wang, C., Han, C., & Guo, S. (2021). A retrospective study of patients with GABABR encephalitis: Therapy, disease activity and prognostic factors. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 99-110.
- Williams, T. J., Benavides, D. R., Patrice, K. A., Dalmau, J. O., De Ávila, A. L. R., Le, D. T., ... & Mowry, E. M. (2016). Association of autoimmune encephalitis with combined immune checkpoint inhibitor treatment for metastatic cancer. *JAMA neurology*, 73(8), 928-933.
- Xiao, F. Y., Liu, Y., Lin, Y. K., & Tsai, C. K. (2024). Extreme Delta Brush Electroencephalography Pattern in Anti-yo Encephalitis: A Case Report. *Journal of Medical Sciences*, 44(4), 191-194.
- Yan, L., Zhang, S., Huang, X., Tang, Y., & Wu, J. (2021). Clinical study of autonomic dysfunction in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Frontiers in Neurology*, 12, 609750.
- Yeshokumar, A. K., Coughlin, A., Fastman, J., Psaila, K., Harmon, M., Randell, T., ... & Jette, N. (2021). Seizures in autoimmune encephalitis—A systematic review and quantitative synthesis. *Epilepsia*, 62(2), 397-407.
- Zandi, M. S., Irani, S. R., Follows, G., Moody, A. M., Molyneux, P., & Vincent, A. (2009). Limbic encephalitis associated with antibodies to the NMDA receptor in Hodgkin lymphoma. *Neurology*, 73(23), 2039-2040.
- Zhang, Y., Tu, E., Yao, C., Liu, J., Lei, Q., & Lu, W. (2021). Validation of the clinical assessment scale in autoimmune encephalitis in Chinese patients. *Frontiers in Immunology*, 12, 796965.
- Zhao, X. H., Yang, X., Liu, X. W., & Wang, S. J. (2020). Clinical features and outcomes of Chinese patients with anti- γ -aminobutyric acid B receptor encephalitis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 20(1), 617-622.

Zhong, R., Chen, Q., Zhang, X., Zhang, H., & Lin, W. (2022). Risk factors for mortality in anti-NMDAR, anti-LGI1, and anti-GABABR encephalitis. *Frontiers in Immunology*, 13, 845365.

Zhu, F., Shan, W., Lv, R., Li, Z., & Wang, Q. (2020). Clinical characteristics of GAD 65-associated autoimmune encephalitis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 142(3), 281-293.



7. EKLER

7.1. EK-1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

GÖNÜLLÜ OLUR FORMU METNİNDE BULUNMASI GEREKENLER

I-Araştırmayla İlgili Bilgi Verilmesi ;

- Çalışmanın Adı: Otoimmün Ensefalitlerde EEG Değişiklikleri ve Prognoz Öngörmedeki Etkinliği
- Ne tür bir araştırma olduğu: İlaç Dışı Klinik Araştırma
- Bu çalışma otoimmün ensefalit (şuur değişikliği, nöbet, davranış bozukluğu semptomları ile seyreden beyin iltihabı durumudur) tanısı almış hastaların klinik takibi, nöbet sıklığının ve EEG (elektroensefalografi) lerinin incelenmesi, ve EEG'nin tanı, takip ve tedavi aşamalarındaki rolünü incelemek ve klinik prognozu öngörmedeki etkinliği araştırmak amaçlamıştır.
- Öncelikle tanınızı doğruluğunu teyit etmek ve ek hastalıklarınızı değerlendirmek amacıyla muayeneniz yapılacaktır. Başvurunuz esnasındaki nöbet varlığı veya takibiniz esnasında ortaya çıkan nöbetlerin tipi süresi karakteri ile ilgili bilgiler sorulacaktır. Yatış döneminizdeki ve takipleriniz esnasında çekilen 1. 3. ve 6. aylardaki kontrol EEG'leriniz karşılaştırılacaktır. EEG'nin nöbet tipine olan benzerlik ve klinik durumunuzu öngörmedeki etkinliği araştırılacaktır.
- Sizlere tüm ensefalit hastalarında yapılan rutin olarak uygulanmakta olan testler dışında ekstra bir test ya da girişim uygulanmayacaktır. Kimlik bilgileriniz saklı tutularak görüşmemiz esnasındaki muayene bulgularınız, klinik durumunuz, mevcut hastane sistemimizdeki dosyanızda bulunan kan ve beyin omurilik tetkiki sonuçları, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve EEG'lerinize dair bulgular kayıt edilecektir.
- Dosyanızda bulunan kan ve beyin omurilik tetkiki sonuçları, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve EEG'lerinize dair bulgular, araştırmacı Dr. Şule DALKILIÇ tarafından kimlik bilgileriniz gizli tutularak bir bilgisayar veri tabanına aktarılacak ve klinik durumunuzla ilişkilerini inceleyen istatistiksel testler uygulanacaktır.
- Sizlere tüm ensefalit hastalarında yapılan rutin olarak uygulanmakta olan testler dışında ekstra bir test ya da girişim uygulanmayacaktır.
- Sizlere tüm ensefalit hastalarında yapılan rutin olarak uygulanmakta olan testler dışında ekstra bir test ya da girişim uygulanmayacaktır. Dolayısıyla ek bir girişim ya da tedavi uygulanmayacağından çalışmamız esnasında sağlığınıza istenmeyen bir etki ya da ek bir risk getiren bir durum oluşması beklenmemektedir. Yine de, çalışma esnasında ek bir nörolojik sorununuz olur ise Dr. Şule DALKILIÇ ve Dr. Murat ALEMDAR ile iletişime geçer iseniz kendileri tarafından sizlere gerekli öneriler ve yönlendirmeler yapılacaktır.
- Bu çalışmada sizin geçirdiğiniz otoimmün ensefalit hastalığına sahip hastaların klinik takibi, nöbet sıklığının ve EEG lerinin incelenmesi, ve EEG'nin tanı, takip ve tedavi aşamalarındaki rolünü incelemek ve klinik gidişatı öngörmedeki etkinliği araştırmak amaçlamaktadır.
- Sizinle olan görüşme ve muayene ortalama 30 dk sürecektir. Çalışmamızın toplam süresi 3 yıldır (20/11/2021 - 20/11/2024 tarihleri arası)
- Yaklaşık katılımcı sayısı: 30 kişi

II-Gönüllünün Haklarıyla İlgili Bilgi Verilmesi

- Çalışmamız esnasında ek bir tedavi uygulanmayacaktır ya da ek bir tetkik yapılmayacaktır. Dolayısıyla alternatif bir tedavi ya da tetkik yöntemi yoktur.
- Bu çalışma gönüllülük esasına göre yürütülmekte olup, çalışmanın başında çalışmaya katılmayı kabul etmeyebilir ya da çalışma süresi boyunca herhangi bir zaman diliminde katılmaya dair verdiğiniz onamı geri çekebilirsiniz.
- İstedığınız anda araştırmacıya haber vererek çalışmadan çekilebilirsiniz. Araştırmacı tarafından gerek görüldüğünde araştırma dışı da bırakılabilirsiniz.

İmzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

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. **Tarih:**

Gönüllünün

Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin

Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının

Adı-soyadı, İmzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı-soyadı, İmzası, Görevi

7.2. EK-2: Etik Kurul Onayı



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Fakülte Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : E-16214662-050.01.04-81716-207
Konu : Etik Kurul Başvuru Dosyası Hk.

01.12.2021

Sayın Doç. Dr. Murat ALEMDAR

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nöroloji Anabilim Dalı

İlgi : 05.11.2021 tarihli ve 207 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "Otoimmün Ensefalitlerde EEG Değişiklikleri ve Prognostik Öngörmedeki Etkinliği" isimli klinik araştırma başvuru dosyanız ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; etik ve bilimsel açıdan bir sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir ve uygun bulunmuştur.

Çalışma bitiş tarihinden itibaren en geç 3 ay içerisinde çalışma sonuç raporunun Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna gönderilmesi gerekmektedir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Pelin TANYERİ
Etik Kurulu Başkanı

Ek: 10.11.2021 tarih ve 01 sayılı Etik Kurul Kararı (3 sayfa)

Güvenli Elektronik
İmzalı Aslı ile Aynıdır
01.12.2021

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Doğrulama Kodu :BSV5A95TF0 Pin Kodu :83842 Belge Takip Adresi : <https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=5783&eD=BSV5A95TF0&eS=81716>
Adres:Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Korucuk Kampüsü, Korucuk, Adapazarı/Sakarya Bilgi için: Yücel Demir
Telefon No:264 295 6630 Faks No:264 295 6629 Unvanı: Birim Evrak Sorumlusu
e-Posta:tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ:www.tip.sakarya.edu.tr

Telefon No: 2953129

ÖZGEÇMİŞ

Adı		Soyadı	
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu		Tel	
E-mail			
Eğitim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurumun Adı		Mezuniyet Yılı
İş Deneyimi			
Görevi	Kurum		Süre (Yıl - Yıl)
1			
2			
3			
Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*