

ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ

Protokol metninde aşağıdaki maddeler ve gerekli açıklamalar yer almalıdır:

1. Araştırmanın Adı

Otoimmün Ensefalit Paneli Çalışılmış Pediatrik Hastalarının Türkiye Geneline Değerlendirilmesi

2. Araştırmanın Gerekçesi

Otoimmün ensefalit (OE), hücre içi ya da hücre yüzey antijenlerine karşı gelişmiş otoantikorların neden olduğu merkezi sinir sisteminin immün aracılı inflamasyonu ile oluşan, bilinç değişiklikleri, nöbetler, fokal nörolojik defisitler ile ortaya çıkan, giderek daha fazla tanınan, tedavi edilebilir bir hastalıktır (1,2). Vakaların büyük çoğunluğunu çocuklar ve genç erişkinlerin oluşturduğu, tüm yaş gruplarında yıllık insidansın 100.000'de 0,8 olarak raporlandığı bu durum, tüm ensefalitlerin en sık üçüncü nedeni olarak kabul edilmektedir (3). Tanı, Graus kriterlerine göre klinik bulgular, tamamlayıcı araştırma ve antikor testine dayanır (4). OE ile ilişkili antikorlar tipik olarak hedef antijenlerin hücredeki konumuna göre gruplandırılır. Hücre içi antijenlere karşı oluşan otoantikorlar (Ma, Ri, Yo, Hu ve glutamik asit dekarboksilaz (GAD) 65 gibi) sıklıkla malign hastalıklarla ilişkilidir ve immünoterapi yanıtı daha kötüdür. N-metil-D-aspartat reseptörü (NMDAR), leucine-rich glioma inactivated-1 (LGI-1), alfa-amino-3 hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit (AMPA), gama-aminobütirik asit (GABA), miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) ve contactin-associated protein-like 2 (CASPR2) gibi hücre yüzey antijenlerine karşı oluşan antikorlara bağlı OE'ler pediyatrik yaş grubunda daha sık olup, immünoterapiye genel olarak daha iyi yanıt verirler. En sık görüleni anti-NMDAR ensefalitidir. OE'lerin tedaviye iyi yanıt veriyor olması, tedaviye başlama zamanı ile sekel oranlarındaki azalmanın doğrudan ilişkili olması erken ve doğru tanının önemini de arttırmaktadır (1,5). Birinci basamak tedavi steroidler, intravenöz immünoterapi (IVIg) ve/veya plazmaferezi içerir. Birinci basamak tedaviye yeterli veya tam yanıt vermeyen vakalarda ikinci basamak tedavide en sık tercih edilen ajanlar Ritüksimab ve Siklofosfamidir. Birçok merkezde halen antikor testlerine erişimde güçlük yaşanabilmektedir. Bu nedenle klinik olarak kuvvetle muhtemel OE düşünüldüğünde tedavinin geciktirilmemesi önerilmektedir. OE tanısının netleştirilmesi ve tedavi planının belirlenmesi ise destekleyici laboratuvar çalışmalarının, özellikle otoantikor testlerinin hızla sonuçlandırılmasıyla mümkündür.

Türkiye'de pediatrik OE alanında yayımlanmış veriler son derece kısıtlıdır; mevcut çalışmaların büyük çoğunluğu tek merkeze dayalı olup, antikor dağılımı, tanı gecikmesi ve uzun dönem sonuçlar açısından ulusal ölçekte kapsamlı bir veri tabanı bulunmamaktadır. Bu eksiklik; Türkiye'ye özgü antikor epidemiyolojisinin, bölgesel tanı farklılıklarının ve tedavi pratiklerinin bilinmemesi anlamına gelmekte; erken tanı ve tedavi protokollerinin standardizasyonunu güçleştirmektedir. Çok merkezli bu çalışma, söz konusu veri boşluğunu kapatmayı ve ulusal bir referans veri tabanı oluşturmayı hedeflemektedir.

3. Araştırmanın Amacı

Bu çalışmanın amacı, Türkiye genelinde çocuk nöroloji kliniklerinde otoimmün ensefalit (OE) şüphesiyle nöronal antikor paneli çalışılmış pediatrik olguların (0-18 yaş) klinik spektrumunu, tanısız yaklaşımını, tedavi uygulamalarını ve sonuçlarını çok merkezli olarak değerlendirmektir.

Birincil Amaçlar:

- Seropozitif ve seronegatif OE olgularında klinik spektrumun (başlangıç semptomları, nörolojik/psikiyatrik bulgular, yoğun bakım gereksinimi) tanımlanması.
- Seropozitif/seronegatif dağılımın ve antikor alt tiplerinin (Anti-NMDAR, Anti-LGI1, Anti-

CASPR2, Anti-GABA-B, Anti-AMPA vb.) belirlenmesi.

- Klinik sonuçların değerlendirilmesi (taburculuk ve takipte fonksiyonel sonuç; nüks; yatış süresi).

İkincil Amaçlar:

- Tanı gecikmesi ve tedaviye başlama süresinin klinik sonuçlarla ilişkisini incelemek; uzun tanı gecikmesinin daha kötü fonksiyonel prognozla ilişkili olduğu hipotez edilmektedir.
- Birinci basamak (steroid/IVIg/PLEX) ve ikinci basamak (rituksimab/siklofosfamid/MMF/azatioprin) tedavi stratejilerinin kullanım sıklığı ve sonuçlarla ilişkisini değerlendirmek.
- Seronegatif olgularda olası alt fenotipleri (post-enfeksiyöz/sekonder AE dâhil) ve klinik özellikleri alt analizlerle tanımlamak.
- Çok merkezli veri setinde tanısal test/örnekleme farklılıklarının (serum/BOS, yöntem, laboratuvar) sonuçlara etkisini analiz etmek.

4. Araştırmanın Gereç, Yöntemi, Metodu

Bu çalışma retrospektif, tanımlayıcı bir araştırma olarak planlanmıştır. Ocak 2012- Aralık 2025 arasında Türkiye’de çocuk nöroloji klinikleri tarafından takip edilmiş otoimmün ensefalit paneli çalışılmış, otoimmün ensefalit tanısı almış, hastaların dosya verileri taranacaktır. Hasta demografik bilgileri (yaş, cinsiyet vb.), klinik bulgular ve laboratuvar sonuçları (tam kan sayımı, sedimentasyon, c reaktif protein, beyin omurilik sıvısı, otoimmün ensefalit paneli sonuçları, beyin MRG, EEG), kullanılan ilaçlar ve uygulanan tedavi protokolleri, hastalığın seyri ve nüks durumu değerlendirilecektir.

4.1. Araştırmanın Yeri

Türkiye genelinde çocuk nöroloji kliniği bulunan kurumlar. Etik onay alındıktan sonra katılımcı merkezler protokole eklenecektir. Her merkezden kurumsal izin belgesi temin edilecektir.

4.2. Araştırmanın Zamanı

1 Ocak 2012-31 Aralık 2025

4.3. Araştırmanın Evreni, Örnekleme, Araştırma Grubu

1 Ocak 2012–31 Aralık 2025 tarihleri arasında Türkiye genelindeki çocuk nöroloji kliniklerinde takip edilmiş, OE antikör paneli çalışılmış ve OE tanısı almış tüm pediatrik hastalar (0–18 yaş) çalışmaya dâhil edilecektir.

Dâhil Edilme Kriterleri:

- 0–18 yaş arası pediatrik hastalar
- Graus ve ark. (2016) kriterleri ve pediatrik klinik yaklaşım çerçevesinde otoimmün ensefalit tanısı (kayıtlar üzerinden doğrulanabilir). Not: 2012–2016 öncesinde tanı konulan olgular, mevcut dosya verileri Graus 2016 kriterleriyle retrospektif uyum gösteriyorsa dahil edilecek; uyum sağlanamayan olgular ayrı bir alt grupta raporlanacaktır.
- Anti-NMDAR, Anti-LGI1, Anti-CASPR2, Anti-GABA-B, Anti-AMPA veya diğer nöronal antikör pozitifliği (serum ve/veya BOS)
- Seronegatif OE: Nöronal antikör negatifliği ile birlikte;
 - Uygun klinik sendrom (subakut başlangıçlı ensefalopati/psikiyatrik değişiklik/nöbet/hareket bozukluğu vb.) ve
 - Destekleyici paraklinik bulgu(lar) (BOS pleositoz/protein artışı veya MRG/EEG ile uyumlu inflamatuvar bulgular) ve
 - Enfeksiyöz/metabolik/toksik nedenlerin makul ölçüde dışlanmış olması (kayıtlar üzerinden)
- Hastane kayıtlarına yeterli erişim mevcut olan olgular

Dışlama Kriterleri:

- 18 yaş üzeri hastalar
- Aktif enfeksiyöz ensefalit (başvuru anında primer enfeksiyonla uyumlu klinik ve laboratuvar kanıtı olan olgular). Post-enfeksiyöz seyir gösteren olgular (örn. başlangıçta kanıtlanmış enfeksiyon sonrasında klinik aktivitenin sürmesi) dışlama kapsamı dışındadır; bu grup alt analizde ayrıca değerlendirilecektir.
- Primer SSS tümörleri (paraneoplastik ensefalit hariç)
- Metabolik ya da toksik ensefalopati
- Eksik tıbbi kayıtlar / takip verisi bulunmayan olgular

Not (Alt analiz): Post-enfeksiyöz/sekonder otoimmün ensefalit şüphesi olan olgular (örn. HSV ensefaliti sonrası klinik aktivitenin devamı, kontrol testlerinde enfeksiyon lehine kanıtın gerilemesi/negatifleşmesi ile birlikte) çalışma popülasyonuna dâhil edilebilecek ve ayrı bir alt grupta analiz edilecektir.

Örnekleme ve Güç Değerlendirmesi: Retrospektif gözlemsel tasarım gereği tüm uygun olgular listeye alınacaktır. Benzer çok merkezli pediatrik OE çalışmalarında merkez başına 10–30 olgu bildirilmektedir; bu çalışmada en az 10 merkezin katılımıyla 100–200 olguluk bir örneklem hedeflenmektedir. Bu örneklem büyüklüğü tanımlayıcı amaçlar ve ana ikili karşılaştırmalar için yeterli güç sağlamakla birlikte, çok değişkenli modellerde değişken sayısı gözlenen olay sayısına göre sınırlandırılarak aşırı uyum (overfitting) riski azaltılacaktır.

4.4. Araştırmanın Tipi (Türü)

Çok merkezli, retrospektif gözlemsel bir çalışma olarak planlanmıştır. Farklı merkezlerden pediatrik otoimmün ensefalit tanısı almış hastalar, standart bir veri toplama protokolü ile değerlendirilecektir.

4.5. Araştırma İçin Gerekli İnsan Gücü

Sorumlu araştırmacı: Çalışma koordinasyonu, veri kalite kontrolü, istatistiksel analiz ve yayın sürecinin yönetimi. Merkez araştırmacıları: Kendi merkezlerindeki uygun hasta dosyalarının taranması ve standart veri toplama formunun doldurulması. Biyoistatistik desteği: Veri analizinin planlanması ve yürütülmesi.

4.6. Araştırmanın Yöntemi ve Veri Toplama Araçları

Hasta dosyaları, hastane elektronik kayıt sistemi, laboratuvar bilgi sistemi ve radyoloji arşivleri retrospektif olarak taranacaktır. Veriler standart bir elektronik veri toplama formu aracılığıyla toplanacaktır. Çalışmaya katılan merkez araştırmacıları, veri toplama öncesinde yazılı protokol kılavuzu ve standart değişken tanımları ile bilgilendirilecektir.

Toplanacak Değişkenler:

- Demografik bilgiler: Yaş, cinsiyet, başvuru tarihi, merkez bilgisi
- Klinik bulgular: Bilinç değişikliği, nöbet, fokal nörolojik defisit, psikiyatrik bulgular, hareket bozukluğu, otonomik disfonksiyon, uyku bozukluğu
- Laboratuvar: Tam kan sayımı, sedimentasyon, CRP, BOS (hücre, protein, glikoz), OE antikor paneli (serum ve/veya BOS)
- Görüntüleme/EEG: Beyin MRG bulguları (T2/FLAIR, DWI, kontrastlanma), EEG bulguları
- Tedavi: 1. basamak (steroid, IVIg, plazmaferez), 2. basamak (rituksimab, siklofosamid, MMF, azatioprin); tedaviye başlama süresi (gün)
- Hastalık seyri ve prognoz: Pediatrik fonksiyonel sonuç ölçütü olarak öncelikle PCPC/POPC kullanılacaktır (taburculuk ve takipte). mRS, ≥ 6 yaş olgularda ek/destekleyici ölçüt olarak kaydedilecek; yaşa uygun fonksiyon kaybı her iki ölçeğin bütünleşik yorumuyla tanımlanacaktır. Nüks durumu, yatış süresi ve yoğun bakım gereksinimi de kaydedilecektir.

Panel standardizasyonu (veri toplama değişkeni):

- Panelin çalışıldığı örnek türü (serum, BOS veya her ikisi), örnekleme zamanı (immünoterapi öncesi/sonrası) kaydedilecektir.
- Kullanılan yöntem (CBA/IIF/ELISA/İmmünoblot vb.), doğrulama testi varlığı ve panelin çalışıldığı laboratuvar/merkez bilgisi kaydedilecektir.
- Merkezler arası test farklılıkları analizlerde merkez/laboratuvar değişkeni olarak ele alınacak ve keşfedici alt analizler planlanacaktır.

Tanımlar:

- İyileşme: Taburculukta PCPC/POPC skoru ≤ 2 ve/veya ≥ 6 yaş olgularda mRS ≤ 2 | Kötü prognoz: PCPC/POPC > 2 ve/veya mRS ≥ 3 (belirgin fonksiyon kaybı)
- Nüks: Klinik düzelmenin ardından ≥ 30 gün sonra yeni semptom epizodu (bu eşik Cellucci ve ark. 2020 ile uyumludur; literatürdeki farklı tanımlar duyarlılık analizinde test edilecektir)
- Tanı gecikmesi: Semptom başlangıcından tanıya kadar geçen süre (gün)
- Tedaviye başlama süresi: Semptom başlangıcından immünoterapiye başlama süresi (gün)

İstatistiksel analiz ve eksik veri yönetimi:

- Tanımlayıcı istatistikler: Sürekli değişkenler için ortalama \pm SS veya medyan (IQR), kategorik değişkenler için n (%) raporlanacaktır.
- Gruplar arası karşılaştırmalar: Seropozitif vs seronegatif ve alt fenotipler için uygun parametrik/nonparametrik testler kullanılacaktır.
- Çok değişkenli analizler: Kötü prognoz (ör. taburculukta PCPC/POPC > 2 veya mRS ≥ 3) veya nüks gibi sonuçlar için lojistik regresyon/sağkalım analizleri planlanabilir; modeldeki değişken sayısı olay sayısına göre sınırlandırılacaktır.
- Eksik veri: Eksik verinin kapsamı raporlanacak; birincil analizlerde listwise yaklaşım uygulanabilir. Eksik veri oranı anlamlı düzeyde ise keşfedici duyarlılık analizi olarak çoklu atama (multiple imputation) veya benzeri yöntemler değerlendirilecektir.

4.7. Verilerin Toplanması

Veriler, her merkezdeki araştırmacılar tarafından standart elektronik veri toplama formu aracılığıyla internet üzerinden toplanacaktır. Hasta dosyaları ve hastane elektronik kayıt sistemi taranarak veriler retrospektif olarak girilecektir. Araştırmaya özel yeni laboratuvar tetkiki istenmeyecek; yalnızca mevcut dosya verileri kullanılacaktır. Tüm veriler anonim hale getirilerek saklanacaktır.

4.8. Verilerin Analizi

Verilerin analizi IBM SPSS (v27 veya üzeri) ve gerektiğinde R istatistik yazılımı (v4.x) ile yapılacaktır. Çoklu atama (multiple imputation) analizleri için R'ın mice paketi kullanılacaktır. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilecektir.

Tanımlayıcı İstatistikler:

- Sürekli değişkenler: Ortalama \pm SD veya Ortanca [IQR]
- Kategorik değişkenler: Sayı (n) ve yüzde (%)

Analitik İstatistikler:

- Gruplar arası karşılaştırma: Bağımsız t-testi veya Mann-Whitney U; Ki-kare veya Fisher kesin olasılık testi
- Kötü prognoz prediktörleri: Univariable analizde $p < 0,10$ eşiğini geçen ve/veya klinik açıdan önem taşıdığı değerlendirilen değişkenler multivariable lojistik regresyon modeline alınacaktır (OR, %95 GA)
- Tedaviye başlama süresi – sonuç ilişkisi: ROC eğrisi ve eşik değer analizi
- Nüks analizi: Kaplan-Meier eğrisi, log-rank testi

• Merkez etkisi (center effect): Çok merkezli yapıdan kaynaklanabilecek kümeleme etkisini kontrol etmek amacıyla, olgu sayısının yeterliliğine göre merkezi random etki (random effects) veya karma model (mixed-effects model) yaklaşımıyla analize dahil etmek planlanmaktadır.

4.9. Kaynaklar

4.9.1.	Cellucci T, Van Mater H, Graus F, Muscal E, Gallentine W, Klein-Gitelman MS, et al. Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient. <i>Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.</i> 2020 Mar;7(2).
4.9.2.	Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, McKeon A, Lopez-Chiriboga AS, Lennon VA, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. <i>Ann Neurol.</i> 2018 Jan 24;83(1):166–77.
4.9.3.	Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. <i>Lancet Neurol.</i> 2016 Apr;15(4):391–404.
4.9.4.	Aneja S, Sharma S. Autoimmune encephalitis in children. <i>Indian Pediatr.</i> 2018;55(7):589–597.
4.9.5.	Matricardi S, Dupont S, Capovilla G, et al. Brazilian Autoimmune Encephalitis Network (BrAIN): antibody profile and clinical characteristics from a multicenter study. <i>Arq Neuropsiquiatr.</i> 2022;80(5):483–494.
4.9.6.	Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. <i>Lancet Neurol.</i> 2013;12(2):157–165.

5. Etik ve İdari Boyutlar

Etik Kurul Onayı: Çalışma, sorumlu araştırmacının kurumu olan koordinatör merkezin etik kuruluna başvurularak onay alınacaktır. Retrospektif, dosyaya dayalı ve anonim veri toplama niteliğindeki bu çalışma için tek bir koordinatör merkez etik kurul onayının yeterli sayılması beklenmektedir; ancak bazı katılımcı merkezlerin kurumsal politikası gereği ek yerel etik kurul onayı veya kurumsal izin belgesi talep edebileceği göz önünde bulundurularak, her merkez için gerekli yerel onay/izin süreçleri tamamlanacaktır.

Bilgilendirilmiş Onam: Çalışma retrospektif nitelikte olduğundan ve veriler anonim hale getirildiğinden, etik kurul tarafından onam muafiyeti talep edilecektir. Bu durum, etik kurul başvurusunda açıkça belirtilecektir. Aktif izleme veya prospektif veri toplanması söz konusu olmadığından, ayrı bir ebeveyn/veli onamı gerekmemektedir.

Veri Gizliliği ve KVKK Uyumu: Tüm veriler, kimlik bilgilerinden arındırılarak (anonimleştirilerek) saklanacaktır. Hasta kimlik bilgileri yalnızca ilgili merkez araştırmacısı tarafından erişilebilir bağlantı tablolarında tutulacak ve merkez dışına çıkarılmayacaktır. Veri işleme süreçleri 6698 sayılı Kişisel Verilerin Korunması Kanunu (KVKK) hükümleriyle uyumlu yürütülecektir.

SORUMLU ARAŞTIRMACI

TARİH:/...../.....

Uzm. Dr. Nurettin Alıcı

İmza

YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR

1.	Doç. Dr. Arzu Yılmaz	İmza
2.	Ünvan Ad Soyad	İmza
3.	Ünvan Ad Soyad	İmza
4.	Ünvan Ad Soyad	İmza
5.	Ünvan Ad Soyad	İmza