

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ
ANABİLİM DALI

**EPSTEİN BARR VİRÜSÜ ANTİKORU YÜKSEK TİTREDE
POZİTİF OLAN MULTİPL SKLEROZLU BİREYLERDE
ERKEN TANI ALMANIN ATAK ŞİDDETİ VE LEZYON
YAYILIMI ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

KESİTSEL ÇALIŞMA

DR. ÖNDER ÖLMEZ

UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2021

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ
ANABİLİM DALI

**EPSTEİN BARR VİRÜSÜ ANTİKORU YÜKSEK TİTREDE
POZİTİF OLAN MULTİPL SKLEROZLU BİREYLERDE
ERKEN TANI ALMANIN ATAK ŞİDDETİ VE LEZYON
YAYILIMI ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

KESİTSEL ÇALIŞMA

DR. ÖNDER ÖLMEZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. SERKAN ÖZAKBAŞ

İÇİNDEKİLER

TABLolar LİSTESİ.....	İİ
KISALTMALAR.....	İİİ
ÖNSÖZ.....	İV
ÖZET	V
ABSTRACT	Vİİ
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	2
GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
ANALİZ VE İSTATİSTİK	28
BULGULAR.....	29
TARTIŞMA	36
SONUÇ	41
KAYNAKLAR.....	42
EKLER	58

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Schumacher Kriterleri

Tablo 2: Poser Kriterleri

Tablo 3: McDonald 2001 Kriterleri

Tablo 4: McDonald 2010 Kriterleri

Tablo 5: McDonald 2017 Kriterleri

Tablo 6: Demografik ve Klinik veriler

Tablo 7: Poser ve McDonald 2010 kriterlerine göre EBNA düzeyi ve fiziksel, bilişsel testlerin değerlendirilmesi

Tablo 8: Son atağı spinal olan olgularla, optik nevrit olan olguların EBNA titresini ve fiziksel, bilişsel testlerinin değerlendirilmesi

Tablo 9: MRG’de spinal lezyon varlığının EBNA titreleri ve bilişsel, fiziksel testlerle ilişkisi

Tablo 10: Son 1 ay içinde pulse tedavi almış olan olgularla, almamış olan olguların EBNA titrelerinin ve bilişsel, fiziksel test değerlerinin değerlendirilmesi

Tablo 11: EBNA titresini ile fiziksel ve bilişsel testler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

KISALTMALAR:

9HPT: 9 Hole Peg Test

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

BVMT: Brief Visuospatial Memory Test

CVLT: California Verbal Learning Test

EDSS: Expanded Disability Status Scale

İVMP: İntravenöz Metilprednizolon

MS: Multipl Skleroz

EBNA: Epstein Barr Virüs Nüklear Antijen

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

EBV: Epstein Barr Virüs

RRMS: Relapsing Remiting Multipl Skleroz

SPMS: Sekonder Progresif Multipl Skleroz

PPMS: Primer Progresif Multipl Skleroz

SSS: Santral Sinir Sistemi

T25FW: Timed 25-Foot Walk

MHC: Major Histocompatibility Complex

HLA: Human Leukocyte Antijen

TH: T-Helper

İL: İnterlökin

TGF: Tumor Growth Factor

TNF: Tumor Necrosis Factor

VCA: Viral Capsid Antijen

LMP: Laten Membran Antijen

BCL: Burkitt Cell Lenfoma

MCL: Mantle Cell Lenfoma

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimi boyunca yanımda olan hocalarıma, asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmamda ve aldığım nöroloji eğitiminde bana çok büyük katkısı olan, vizyonumu ve hayata bakışımı değiştiren, her konuda bana destek veren çok değerli hocam Prof. Dr. Serkan Özakbaş'a çok teşekkür ederim.

Tez süresi boyunca, tezin tüm yapım aşamalarında yanımda olup, desteğini esirgemeyen MS çalışma grubuna ve özel katkısı nedeniyle Fzt. Zuhale Abasıyanık'a çok teşekkür ederim.



ÖZET

EPSTEİN BARR VİRÜSÜ ANTİKORU YÜKSEK TİTREDE POZİTİF OLAN MULTİPL SKLEROZLU BİREYLERDE ERKEN TANI ALMANIN ATAK ŞİDDETİ VE LEZYON YAYILIMI ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN İNCELENMESİ KESİTSEL ÇALIŞMA

Dr.Önder ÖLMEZ

Dokuz Eylül Üniversitesi Nöroloji AD

Multipl skleroz (MS), santral sinir sisteminin enflamatuvar ve demiyelinizan tipte hastalığıdır. Hastalığın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte birtakım genetik ve çevresel risk faktörlerinin hastalığın gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Günümüzde üzerinde en çok durulan çevresel risk faktörlerinden biri de Epstein Barr Virüstür (EBV). EBV sağlıklı toplumun %90'ını etkileyen bir virüstür. Seroepidemiolojik çalışmalar, önceden EBV maruziyeti olan bireylerin MS olma riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Seronegatif hastalarda MS riski çok düşüktür. Son dönemlerde üzerinde durulan bir diğer konu, EBV antikoru pozitifliğinin, MS'in şiddeti ve aktivitesiyle ilişkisidir. Fakat bu konu henüz tartışmalıdır. Literatürde MS - EBV antikoru ilişkisini inceleyen çalışmalar genelde antikorun pozitifliğinin tedaviye yanıtla bağlantısına yoğunlaşmıştır. EBV antikoru pozitif olan bireylerde erken tanı almanın prognoza olan etkisi bilinmemektedir. Çalışmanın amacı erken ve geç tanı almış MS'li bireylerde EBV antikoru pozitiflik seviyelerinin karşılaştırılması ve EBV antikor titresinin atak şiddeti üzerine etkisini araştırmaktır. İkincil olarak, erken tanı alanlarda EBNA antikoru yüksek titre pozitifliğinin prognoza olan etkisini incelemek amaçlanmıştır. Çalışmaya 69 RRMS'li birey dahil edilmiştir. Hastaneye ilk başvurularında; fiziksel (9 Hole Peg Test - 9HPT), (Timed 25 Foot Walk Test - 25FTW), bilişsel (Brief Visuospatial Memory Test – BVMT, California Verbal Learning Test – CVLT, Symbol Digit Modalities Test - SDMT) testler uygulanmıştır. Engellilik değerlendirilmesinde uzun yıllardır standart kullanımı olan Expanded Disability Status Scale (EDSS) de kullanılmıştır. Son çekilen MRG'lerdeki lezyon yükleri ve lezyon lokalizasyonları incelenmiştir. Atak sınıflandırılması yapılmış, demografik verilerden yaş ve cinsiyetin etkileri incelenmiştir. P değeri <0,05 anlamlı kabul edilmiştir. Yapılan analizler sonucunda MS'de atak sayısının artmasının EBNA titresi yüksekliği ile korelasyon gösterdiği fakat EBNA titresiyile geç tanı

almanın anlamlı ilişkisinin olmadığı saptanmıştır. Atak tipi ve MRG'nin EBNA ile ilişkisi incelendiğinde, spinal atağı olan veya MRG'de spinal lezyonu olan hastaların EBNA titrelerinin anlamlı oranda yüksek olduğu saptanmıştır. Son 1 ayda İVMP almış hastaların EBNA titreleri anlamlı derecede düşük ve atak dönemine yakın dönemde tanı almış hastaların EBNA titreleri anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. MS'in EBV antikorlarıyla ilişkisinin tam anlaşılabilmesi için daha çok veriye ve daha çok çalışmaya ihtiyaç olmakla birlikte, bu çalışmada; EBNA titresinin MS'deki MRG yüküne, atak tipine ve hastalığın aktivitesine olan etkileri incelenmiş ve önemi vurgulanmıştır.



ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF EARLY DIAGNOSIS ON ATTACK SEVERE AND LESION SPREAD IN INDIVIDUALS WITH MULTIPLE SCLEROSİS

CROSS-SECTIONAL OPERATION

Dr.Önder ÖLMEZ

Dokuz Eylül University,Department of Neurology

Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory and demyelinating disease of the central nervous system. The cause of the disease is not known precisely, but some genetic and environmental risk factors are thought to play a role in developing the disease. One of the most studied environmental risk factors today is the Epstein Barr Virus (EBV). EBV is a virus that affects 90% of the healthy population. Seroepidemiological studies have shown that individuals with previous EBV exposure are at a higher risk of developing MS. In seronegative patients, the risk of MS is very low. Another issue that has been emphasized recently is the relationship of EBV antibody positivity with the severity and activity of MS disease, but this issue is still controversial. Studies examining the relationship between MS EBV antibodies in the literature generally focused on the relationship between antibody positivity and response to treatment. The effect of early diagnosis on prognosis in individuals with positive EBV antibodies is unknown. The aim of the study is to compare EBV antibody positivity levels in individuals with early and late-diagnosed MS and to investigate the effect of EBV antibody titer on attack severity. Secondly, we aimed to examine the effect of a high titer of EBNA antibody on prognosis in patients with early diagnosis. 69 RRMS patients were included in the study. Physical: 9 Hole Peg Test (9HPT), 25 Foot Time Walk Test (25FTW) cognitive: Brief Visuospatial Memory Test (BVMPT), California Verbal Learning Test (CVLT), Symbol Digit Modalities Test (SDMT) tests were applied at the first admission to the hospital. The Expanded Disability Status Scale (EDSS) was examined in terms of the assessment of disability. The lesion loads and lesion locations in the last MRIs were examined. Attack classification was made. The effects of age and gender were examined from the demographic data. P-value <0.05 was considered significant. As a result of our analysis, we found that the increase in the number of attacks in MS correlated with the high EBNA titer, but the late diagnosis did not significantly affect the EBNA titer. EBNA titers were

found to be significantly higher in patients with episodes or spinal lesions on MRI. A significant decrease in EBNA titers of patients who received IVMP in the last month and an increase in EBNA titers of patients diagnosed close to the attack period were found.

In order to fully understand the relationship of MS with EBV antibodies, more data and more studies are needed. In our study, we examined the effects of EBNA titers on the MRI burden in MS, the type of attack, the disease's activity, and emphasized its importance.



GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl skleroz (MS), santral sinir sisteminin nedeni bilinmeyen enflamatuvar ve demiyelinizan tipte hastalığıdır. Relapsing remitting MS (RRMS) tam veya tama yakın düzelen ataklarla seyreder. Zaman içinde RRMS'li bireylerin bir kısmı, engelliliğin kademeli olarak arttığı progresif faza geçiş yaparak, sekonder progresif MS (SPMS) tipine dönüşmektedir. Bireylerin bir kısmı da ataklar olmaksızın hızlı engelliliğin geliştiği primer progresif MS (PPMS) olarak seyretnmektedir. MS tipi fark etmeksizin günümüzde MS'in kesin nedeni bilinmemektedir (1). MS'in klinik gidişiyle korelasyon gösteren bir immün belirteç olmamasına rağmen günümüzdeki kanıtlar bu hastalığın otoimmüniteyle ilişkili olduğunu düşündürmektedir (2). Birtakım genetik (3) ve çevresel (4) risk faktörlerinin hastalığın gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Günümüzde üzerinde en çok çalışılan çevresel risk faktörlerinden biri de Epstein Barr virüsüdür (EBV) (5).

EBV veya diğer adıyla Herpes virus tip 4, sağlıklı bireylerde primer enfeksiyon sonrası hayat boyu çoğunlukla asemptomatik kalmaktadır. EBV özellikle B ve epitel hücrelerinde latent olarak kalmaktadır (6). EBV antikorlarının latent kaldığı bu bellek B hücreleri özellikle miyelin proteinlerine saldırılmasına neden olan otoreaktif T hücrelerini aktive ederek MS patogenezinde rol almaktadır (7). MS'li bireylerin beyinlerinde postmortem bakılan B hücre kümelerinde (tersiyer lenfosit folikülleri), T hücrelerinin artmış aktivasyonunda rol oynayan genleri üreten EBV ile enfekte B hücrelerinin bulunduğu gözlenmiştir (8).

Epstein Barr virüsü sağlıklı toplumun %90'ını etkileyen bir virüstür. Seroepidemiolojik çalışmalar önceden EBV maruziyeti olan bireylerin MS olma riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Enfeksiyöz mononükleoz öyküsü olanlarda bu riskin 20 kat arttığı gösterilmiştir (9). Seronegatif hastalarda MS riski çok düşüktür (4).

Son dönemlerde üzerinde durulan bir diğer konu, EBV antikorlarının yüksek titrede pozitifliğinin MS'in şiddeti ve aktivitesiyle ilişkisidir (10)(11). Literatürde MS EBV antikor ilişkisiyle ilgili çalışmalar genellikle antikorun yüksek titrede pozitifliğinin tedaviye yanıtla ilişkisine yoğunlaşmıştır. Fakat erken tanı alanlarda EBV antikor pozitiflik seviyelerinin prognoza olan etkisi bilinmemektedir.

Çalışmamızda erken (McDonald 2010 veya 2017'ye göre) ve geç (Poser ölçütlerine göre) tanı almış hastalarda EBNA antikor seviyeleri kıyaslanarak EBNA antikor seviyelerinin MS'de bir immün belirteç olarak kullanılabilirliği değerlendirilmiştir. Ayrıca yapılan çalışmayla, atak ile tanı alma arasındaki sürenin EBNA titresiyeli ilişkisi incelenerek, EBNA titrelerinin enflamasyonla ilişkisi değerlendirilip, EBNA'nın hastalık aktivitesinin takibinde kullanılabilirliği incelenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Multipl Skleroz

2.1.1 Tanım ve Epidemiyoloji

Multipl skleroz santral sinir sistemini etkileyen otoimmün bir hastalıktır. Özellikle genç yaştaki hastalarda ciddi fiziksel ve bilişsel engelliliğe neden olmaktadır (1). T lenfosit ve makrofajlara bağlı multifokal enflamasyon ve oligodendrosit yıkımı miyelin kaybının esas nedenidir (12). Bu yıkım enflamatuvar hücrelerden meydana gelen plakların oluşumuna, akson kaybına ve beyaz, gri cevherde astroglisise neden olur. Bu lezyonlar sinir iletiminde bozulma ve blokajla nörolojik disfonksiyon oluşturmaktadır. Bunlardan bazıları otonom ve sensorimotor belirtiler, görme bozuklukları, ataksi, yorgunluk, emosyonel problemler, bilişsel bozukluklardır (1).

MS, 20-40 yaş arasında başlayan, özellikle kadınlarda en sık karşılaşılan nörolojik engellilik yapan hastalıktır. MS insidans ve prevelansı coğrafik olarak farklılıklar göstermektedir (13). MS için en yüksek riskli bölgeler Rusya dahil tüm Avrupa, Kuzey Amerika, Kanada, Güney Avustralya ve Yeni Zelanda'dır. Düşük riskli bölgeler ise; Afrika ve Asya'nın geri kalan kısımları ve Meksika'dır ki bu bölgelerde prevalans 5/100000'den daha düşüktür.

Ülkemizde prevelans net olarak bilinmemektedir. Yapılan iki çalışma sonucu yaklaşık altmış bin kadar hasta olduğu tahmin edilmektedir (14).

15 yaşından önce yapılan göçlerde, bireyin yeni yerleştiği bölgenin özelliğini gösterdiği, tersi durumdaysa göçten önce yaşadığı bölgenin özelliklerini taşıdığı bildirilmiştir. Bu gözlemlerin güvenilirliği kesin olmamakla birlikte doğru olduğu kabul edildiğinde MS patogenezinde çevresel bir nedene işaret etmektedir (15).

2.1.2 Tarihçe

Tıbbi literatürdeki ilk MS vakası, 1824'te Charles Prosper Ollivier d'Angers tarafından bildirilmiştir. Hastalığın patolojik tanımı ilk olarak 1838'de Robert Carswell ve 1841'de Jean Cruveilhier tarafından yapılmıştır. Cruveilhier, hastalığın ayrıntılı nöropatolojik özelliklerini sunduğu 4 vaka yayınlamıştır (16). 1849'da Friedrich Theodore Von Frerichs, klinik ve patolojik tabloyu tanımlamış ve yaşayan olguda ilk klinik tanıyı koymuştur (17).

MS, bugünkü anlamda klinik ve patolojik özellikleriyle ilk olarak 1868'de Jean-Martin Charcot tarafından tanımlanmıştır. Charcot, hastalığın klinik ve patolojik özelliklerinin diğer hastalıklardan farklı olduğunu vurgulamıştır. Ayrıca hastalığın klinik spektrumunu ve histolojik görünümünü de tanımlamış, enflamasyon ve myelin kaybının temel histopatolojik görünüm olduğuna dikkat çekmiştir, yine 1868'de Amerika'da J. C. Morris ilk vakayı tanımlamış ve S. Weir Mitchell hastalığın patolojik tanımını yapmıştır (18).

2.1.3 Etyoloji

Genel olarak MS'in etyolojisinin bilinmediği söylene de çeşitli etiyolojik etmenlere ilişkin birçok ipucu vardır. EBV, D vitamini eksikliği, sigara içilmesi ve genetik altyapı bunların başında gelmektedir ki, olasılıkla, MS gelişimini tetiklemektedir (19). Yapılan çalışmalar, çevresel faktörlerin MS gelişiminden sorumlu olabileceğini göstermiştir (20). Avrupa'da doğan ve yetişen bir bireyde MS gelişim riski çevresel olarak yüksek iken Hint adalarında yetişen birinde MS gelişim riski daha düşüktür.

EBV negatif olmak MS'ten korumaktadır (21,22). EBV pozitif olmak ise MS gelişim riskini yaklaşık on kat arttırmaktadır (21). EBV enfeksiyonu semptomatik geçirilmişse MS gelişim riski iki kat daha artarak yirmi katına çıkmaktadır (23). Bu konudaki teori EBV ile indüklenmiş B hücrelerinin transforme olup MS gelişimini uyarmasıdır (24,25). Semptomatik EBV enfeksiyonu yani Enfeksiyöz Mononükleoz tablosu genellikle çocukluk çağından ziyade ergenlik ve genç erişkinlik dönemlerinde daha sık görülmektedir. Bu durum, EBV ile ileri yaşlarda enfekte olmanın, çocukluk çağına enfekte olmaya göre MS riskini daha yüksek oranda arttırmasını açıklayabilir.

MS gelişimi, D vitamini üretimini sağlayan ultraviyole maruziyet oranıyla yakından ilişkili gibi görünmektedir. D vitamininin immunité üzerinde önemli etkisi bulunmaktadır. D vitamini; lenfosit aktivasyonu ve proliferasyonu, T Helper hücrelerinin diferansiyasyonu, spesifik antikor izotiplerinin ve immün regulasyonun oluşumundan sorumludur. Tüm bu özellikleri göz önüne alındığında düşük D vitamini düzeyleri, D vitamini açısından fakir beslenme MS için risk oluşturmaktadır. Yüksek D vitamini düzeylerinin, MS gelişim riskini azaltabileceği, MS'lilerde relaps oranlarını düşürebileceği, MS'lilerde klinik ve radyolojik olarak hastalık aktivitesini bir ölçüde yavaşlatabileceği iddia edilmiştir. Yapılan çalışmalarda yüksek oranda ultraviyole maruziyeti MS gelişim riskini yaklaşık %32 oranında azaltma potansiyeline sahiptir. Yapılan geniş kapsamlı farklı bir çalışmada yüksek oranda D vitamini içeren besinler tüketen kişilerde MS gelişim riski yaklaşık %35 oranında daha az saptanmıştır. 25 (OH) D seviyelerinin 40 ng/ml'nin üzerinde tutulmasının MS riskini yaklaşık %62

oranında azaltılabileceği saptanmıştır (26). Tüm bu bilgiler başka çalışmalarla desteklenmemiş olup MS-D vitamini ilişkisi araştırılmaya ihtiyaç duymaktadır.

Sigara MS riskini arttırmaktadır (27,28). Kadınlarda son dönemde %40 oranında artan MS insidansı da yine sigara içimindeki artışla ilişkilendirilebilmektedir.

2.dünya savaşından önce kadınlar arasında sigara içimi azken, savaş sonrası sigara kullanımı özellikle kadınlar arasında çok yaygınlaşmıştır. Bu da kadınlardaki MS insidansı ile korrelasyon göstermektedir. MS gelişim insidansının artışıyla kadınlarda sigara içme alışkanlığındaki artış arasındaki bu spekülatif bağlantı çalışmalarla açıklığa kavuşturulmalıdır.

Sigara içiminin MS’i nasıl tetiklediğine dair çeşitli hipotezler mevcuttur. Bir hipoteze göre sigaranın, antijen sunumu aracılığıyla posttranslasyonel modifikasyon oluşturduğu ve bu modifikasyon aracılığıyla MS oluşumunu tetiklediği düşünülmektedir. Bir diğer öne sürülen teoriye sigaranın içindeki maddelerin, nörotoksik ve immun disregulatuvar etkileri aracılığıyla MS oluşumunu tetiklediği yönündedir (27,28).

MS’de genetik de önemli rol oynamaktadır. Her sekiz hastadan birinde aile öyküsü mevcuttur. MS ile ilişkili genetik risk faktörlerinden en önemlisi HLA DRB1*15 ve bu genin 26. allele olan ilişkisindeki mutasyon olarak düşünülmektedir. Heterozigot olarak bu mutasyona sahip olanlarda riskin 3 kat, homozigot olarak mutasyona sahip olanlarda 6 kat arttığı düşünülmektedir (29,30). HLA ve MS arasındaki ilişki hem RRMS hem de progresif MS için geçerlidir. MS gelişimine yol açma mekanizması bilinmemektedir. Antijen sunumu aracılığıyla gelişimi tetiklediği düşünülmektedir. MS’de hastalık geçişi genetik olarak Mendelyen kalıtıma uymamaktadır. Buna rağmen birçok bağımsız veya etkileşim gösteren polimorfik gen ve gen dizilişi MS’in genetik altyapısını oluşturmaktadır.

Genom bazlı çalışmalar, 150’den fazla tek nükleotid polimorfizminin MS’e yatkınlık oluşturduğunu göstermiştir. Bu nükleotid polimorfizmlerinin birçoğu immun fonksiyonla ilişkili bölgelerde olup kodlama bölgelerinden ziyade reglatuvar bölgelerdedir (29,30).

2.1.4: İmmunpatogeneze

Otoreaktif CD4+ T lenfositlerinin aktivasyonu, MS patogenezinde kritik öneme sahiptir. Ürettiği yüzey adezyon molekülleriyle Endotel Beyin Bariyerine (EBB) tutunmaktadır. Otoreaktif T hücreleri aynı zamanda matriks metalloproteinaz (MMP) enzimini üreterek, Endotel Beyin Bariyeri’nde bir boşluk oluşturmaktadır. Bu durum Endotel Beyin Bariyeri’nin geçirgenliğini bozarak otoreaktif T hücrelerinin beyin parankimine girmesine neden olmaktadır. Bu lenfositler santral sinir sisteminde Myelin Basic Protein (MBP) ile karşılaşınca

reaktive olmaktadır. Böylece proenflamatuvar sitokinler salgılanır ve Endotel Beyin Bariyeri'nin geçirgenliği daha çok artar. Bu durum yeni enflamatuvar lezyonların oluşması ile sonuçlanmaktadır (31,32).

Otoreaktif T hücrelerinin neden aktive olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Antijen sunan hücrelerin yüzeyinde bulunan bazı antijenlerin, otoreaktif T lenfositlere uyarıcı sinyaller göndererek aktive olmasını sağladığı düşünülmektedir. T lenfositleri aktive eden antijenler, Epstein Barr Virüs (EBV) ve Human Herpes Virüs 6 (HHV-6) gibi viral peptitlerden oluşmaktadır. Antijenler bu aktivasyonu moleküler taklit yaparak ve fonksiyonel anejriyi hasarlandırarak oluşturmaktadır. Bireyin genetik yatkınlığı da viral peptidin T lenfositini aktive etmesinde önemli rol oynamaktadır (33).

Demiyelinizan plaklar, MS'deki patognomonik enflamatuvar lezyonlar olarak düşünülmektedir. Perivaskular alan ve çevresindeki beyaz cevhere nüfuz eden mononükleer hücrelerin santral sinir sisteminde birikmesi plak formasyonunu başlatmaktadır (34).

Demiyelinizan plakta, demiyelinizasyon ile birlikte aksonal hasar ve oligodendrosit yıkımı da oluşmaktadır. Serbest radikallerin oluşması, miyelin fagositozu, Natural Killer Hücre (NKC) aracılı sitotoksikite ve oligodendrosit apoptozu bu süreçte aktif rol oynamaktadır. Bu sürecin tamamında otoreaktif T hücreleri etkin rol oynamaktadır.

MS relapslarında enflamatuvar süreç birkaç günle iki hafta arasında değişmektedir. Relaps sonrası süreçte oligodendrositler aktive olarak remiyelinizasyonu başlatmaktadır. Remiyelinize olmuş aksonlar eski hızına ve kalınlığına ulaşmamaktadır. Miyelin kılıflarının yapısı, atak sonrası dönemde değişerek enflamasyona daha duyarlı hale gelmektedir.

CD4+ T hücreleri Th1 ve Th2 olarak iki alt gruba ayrılmaktadır. Th1 hücreleri İnterferon Gamma (İfn- γ) tarafından üretilmektedir. Yapılan eski çalışmalarda Th1 hücrelerinin MS patogenezinde çok önemli rol oynadığı düşünülmekteyken, reglatuvar T hücrelerinin keşfi ve Th17'nin öneminin daha çok anlaşılmasıyla birlikte Th1 hücrelerinin MS'deki önemi tartışılmaya başlanmıştır (35,36). Th17 hücrelerinden salgılanan IL-17 proenflamatuvar bir sitokindir. MS patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (37).

Son dönemlerde Th17 ve reglatuvar T hücreleri arasındaki ilişki incelenmektedir. Th17 proenflamatuvar bir hücredir. Reglatuvar T hücreleri immunsupresyondan sorumludur fakat ikisi de hücre farklılaşması için benzer sitokinleri kullanmaktadırlar. (TGF- β , İL-6). TGF- β anti-enflamatuvar özelliklere sahip bir sitokindir. Reglatuvar T hücrelerinin oluşmasında önemli rol oynar; fakat TGF- β , enflamatuvar bir ortamda bulunduğunda fonksiyonel yapısı değişerek proenflamatuvar bir yapı kazanmaktadır. Bu durum Th-17 oluşumuna katkı sağlamaktadır (38).

T ve B lenfositleri arasındaki etkileşim MS patogenezinde önemli yer tutmaktadır. B lenfositler T lenfositlere antijen sunarak T lenfositlerin uyarılmasına neden olmaktadır. T lenfositler, sitokinleri aracılığıyla B lenfosit aktivasyonunda rol oynamaktadırlar (39,40).

B hücrelerinin immunomodulasyondaki rolü oldukça karmaşıktır. Humoral immuniteden sorumludur. Hücresel immunitede de önemli rol oynamaktadır. Hücresel immunitedeki rolü T hücrelerini aktive etmekle sınırlı değildir. B hücreleri, hücresel immun cevabın yoğunluğunu ve şiddetini düzenleyerek hücresel immunitede etkin rol oynamaktadır.

Otoimmunitéyle ilişkili hipotezlerden biri immun toleransın kaybolmasıdır. MS'li bireylerde B hücrelerine karşı immun toleransta azalma olmaktadır. Bu durum otoreaktif B lenfositlerinin birikimine neden olmaktadır. Sağlıklı bireylerde de otoreaktif B hücreleri oluşmaktadır fakat bu lenfositler kandan sağlıklı bir şekilde uzaklaştırılmaktadır. Bu şekilde otoreaktif B hücrelerinin birikimi önlenmiş olmaktadır. B hücrelerinin immunitedeki görevleri T hücrelerine antijen sunulması, sitokin salınımı ve antikor üretiminden oluşmaktadır.

B hücreleri MS patogenezinde etkin rol oynamaktadır. Otoreaktif T hücrelere antijen sunarak uyarılmasında rol almaktadır. Sitokin salınımı yaparak regulatuar T hücre yanıtını düzenlemektedir. B hücreleri ayrıca ektopik lenfogenezden sorumludur. Bu ektopik lenfoid yapılar MS'li bireylerin meninkslerindeki lenfoid yapılarla büyük benzerlik göstermektedir. Bu yapılar, içlerinde yoğun plazma hücreleri bulundurmaktadır. Bu yapıların aynı zamanda EBV latent enfeksiyonu için bir kaynak olduğu düşünülmektedir. EBV enfeksiyonunun otoimmun kaskadı bu bölgede tetiklediği düşünülmektedir. İntrameningeal bölgede bulunan ektopik lenfoid doku kötü prognostik gösterge olarak düşünülmektedir. Hızlı progresyon ve ileri derece engellilikle ilişkilendirilmiştir (41,42).

MS'in daha önce sadece beyaz cevheri etkilediği düşünülmekteydi fakat yapılan çalışmalar sonucunda gri cevheri de etkilediği anlaşılmıştır. MS'de fokal ve diffuz değişiklikler birlikte görülmektedir. Fokal demiyelinizasyon ile birlikte aksonal hasar, nöron kaybı, beyin atrofi ve subpial kortikal hasar MS'deki önemli patolojik değişikliklerdendir. Hastalığın gidişatına dair önemli ipuçları sağlayabilmektedir (43).

2.1.5 Klinik Bulgular ve Semptomlar

MS'de lezyonların; beyin, spinal kord veya optik sinirin herhangi bir yerinde ortaya çıkabilmesi nedeniyle bu bölgelerin tutulumuyla ilişkili her türlü semptom görülebilmektedir (44). MS %85-90 oranında ataklarla seyretmektedir. Ataklar genellikle 24 saatten fazla süren yeni bir nörolojik semptomun ortaya çıkması olarak tanımlanır ve bir önceki atakla arasında

en az bir ay olması gerekmektedir. Atak belirtileri olan semptomlar saatler, günler içerisinde artarak haftalarca sürebilirken sonrasında remisyon dönemine girmektedir (45).

Motor Bulgular:

Kas fonksiyonlarında bozulma MS'teki temel klinik özelliklerdendir. Güçsüzlük MS'lilerin %80'inde bulunmaktadır. Her iki alt ekstremitede güçsüzlük en sık görülen durumdur. Bunu tek alt ekstremitedeki güçsüzlük takip etmektedir. Tek başına güçsüzlük nedeniyle motor engellilik oluşması genellikle nadirdir. Çoğu zaman eşlik eden ataksi, tremor veya postural hissin kaybolması motor engelliliğin artışına neden olmaktadır (46).

Spastisite, pasif harekete karşı anormal germe refleksi nedeniyle oluşan artmış kas rezistansından kaynaklanır. MS'te artmış kas tonusu mevcuttur ve MS'in sık görülen semptomlarından (46,47). Çoğu MS'lide güçsüzlük ve spastisite beraber mevcuttur ama güçsüzlük olmadan sadece spastisite olabileceği gibi spastisite olmadan güçsüzlük de olabilmektedir. Spastisite kollardan çok bacakları etkilemektedir (48). MS'li bireylerde fonksiyonellik kaybının en önemli sebeplerindendir (49).

Duysal Bulgular:

Duysal belirti ve bulguların MS'te görülme sıklığı %30-86 arasında bildirilmiştir (50). Nöropatik ağrıya bağlı gelişen allodini, hiperaleji, parestezi gibi şikayetlerin yanı sıra, dorsal kolon yolağının etkilenimine bağlı vibrasyon, pozisyon duygusu kaybı ve ince dokunuş hissinde kayıp da olabilmektedir. Ayrıca yine spinotalamik yolağın etkilenimine bağlı MS'lilerde ağrı ve sıcaklık duygusunda kayıplar oluşabilmektedir. Kronik ağrının da uzun dönemde hipoesteziye neden olma potansiyeli tartışılmaktadır (50).

Ataksi ve Tremor:

Ataksi koordinasyonda azalma veya eksiklik olarak tanımlanmaktadır. Tremor eşlik edebilmektedir. Vücudun bir bölümünün istemsiz ritmik hareketi olarak tanımlanmaktadır. MS'lilerin yaklaşık %75'inde gözlenir ve en sık prezentasyonu üst ekstremitel intansiyonel tremoru şeklindedir. Ciddi engellilik yaratan semptomlardandır.

İleri evrelerde yürümeyi ve ayakta durmayı belirgin oranda bozabilmektedir. Tedavisi en zor olan semptomlardandır. Rehabilitasyondan fayda görme oranları düşüktür (50).

Mesane ve Bağırsak Disfonksiyonu:

MS'lilerin %90'ını etkiler. Mesane disfonksiyonu sadece %5 hastada başlangıç semptomudur. Hastanın sosyal ve cinsel aktivitelerini büyük oranda kısıtlamaktadır fakat tedaviye en iyi yanıt veren semptomlardandır (50). Bağırsak disfonksiyonu mesaneye göre daha seyrek olup hastaların %68'ini etkiler. Mesane disfonksiyonu olanların sıvı kısıtlaması yapması sonrası gelişen konstipasyon, bazen bağırsak disfonksiyonuyla karışabilmektedir (51).

Mesane kontrolü sakral spinal kord, pons, diensefalon ve serebral korteks tarafından yapılmaktadır. Spinal refleks yolunun aktivasyonu idrar tutulmasını sağlamaktadır.

Pontin yapılar, mesane fonksiyonlarının sağlamlığını kontrol eder. Normal işemenin sağlanabilmesi için pons ile afferent ve efferent yollar arasındaki bütünlüğün korunmuş olması gerekmektedir. Pontin merkezdeki asendan afferent liflerdeki veya lateral ve anterolateral desendan efferent yollardaki demiyelinizan lezyonlar mesane disfonksiyonuna neden olabilir (50).

Detrusor hiperrefleksisi gelişebilir ki; bu durumda spinal korddaki demiyelinizan lezyon, mesanenin olduğundan fazla kasılmasına neden olmaktadır. Bu nedenle hasta az az ve sık sık idrara çıkma ihtiyacı hissetmektedir (50). Detrusor sfinkter dissinerjisi'ndeysse detrusor ve sfinkter beraber kasılmaktadır. Genelde retansiyon veya taşma tipi inkontinans ile kendini belli etmektedir (50). Detrusor arefleksisi retansiyona sebep olmaktadır. Bu durum mesane enfeksiyonlarına neden olabilmektedir. Biriken idrar üst idrar yollarına reflü ile sonuçlanıp hidronefroza neden olabilmektedir. MS'de görülmesi nadirdir (50).

Görme Bozuklukları:

MS'lilerde görülme oranı %85 civarındadır (52). Bunlar optik nevrit, diplopi, anormal göz hareketleri ve renkli görmede bozukluktur. Hastaların %35'inin ilk prezentasyonu optik sinir tutulumudur (53).

Optik nevrit MS'lilerde en sık rastlanan görme bozukluğudur. Hastaların %17'sinde başlangıç semptomu optik nevrittir (53). Optik nevritin bulguları ani görme kaybı, görme derinliği ve renkli görmede bozulma, göz hareketleriyle ağrıdır (54). Genellikle ilk 3-7 günde kademeli olarak kötüleşme olmaktadır (53). Optik nevritte prognoz genellikle iyidir. Çoğunlukla tam düzelme sağlansa da gorsel uyarılmış potansiyel ölçümünde anormallikler devam etmektedir (55).

Anormal Göz Hareketleri:

Göz kaslarına gelen afferent yolakta demiyelinizan lezyonlar olması nedeniyle oluşmaktadır. MS'li bireylerde sık görülmektedir. Anormallik, lezyonun lokalizasyonuna göre değişkenlik gösterir. En sık görülenler sakkadik intruzyonlar, nistagmus ve diplopidir (56).

Nistagmus MS'lilerde %30-63 arasında gözlenmektedir. Beyin sapı ve serebellumdaki lezyonlardan kaynaklanmaktadır. Jerk şeklinde, pendular, horizontal, vertikal veya sirkular olabilmektedir (46).

Sakkadik intruzyonlar gözün odağını değiştirmede bozulma şeklinde görülmektedir. Yavaş takip de genelde bozulmuştur. Diğer sakkadik problemler de MS'li bireylerde gözlenmektedir. (Sakkadı başlatmada zorluk ve sakkadlarda yavaşlama gibi) (57).

Diplopinin hastalığın ilk prezentasyonu olma oranı %8-22 arasındadır. Hastalık boyunca diplopi gelişme ihtimali %29-39 arasındadır (46).

Cinsel Disfonksiyon:

Erkeklerin %92'si, kadınların %72'si cinsel disfonksiyon yaşamaktadır. Erkeklerin %80'i erektil disfonksiyon yaşamaktadır (58,59). Libido kaybı erkeklerde %22 oranındayken (60) kadınlarda %28-60 arasında değişmektedir (61).

Ağrı:

Her 5 MS'li bireyden birinde başlangıç semptomu olarak ağrı mevcuttur (62). Hastalığın süresi boyunca hastaların %50'sinde görülmektedir. Kadınlarda daha sıktır. İleri yaş ve hastalığın süresi ağrı olasılığını arttırmaktadır (63). MS'de ağrı 4 kategoride incelenmektedir. Nöropatik ağrı: Kronik ve rekurren bir ağrıdır. Nedeni yıkıma uğramış noron ve glial elementlerin fonksiyonlarının bozulmasıdır. Paroksizmal veya statik olabilmektedir. Aktif enflamatuvar proses yüzünden oluşan ağrı: Nonspesifiktir. Altta yatan demiyelinizan prosese bağlıdır. Artan kas tonusuna bağlı ağrı: Kramp ve spastisite ilişkili ağrıdır. Nonspesifik natürde kronik ve rekurren ağrı: Boyun ve belde oluşan ağrılar özellikle bu niteliktedir. Artan kas tonusuna veya güçsüzlüğe bağlı olabilmektedir. Normal bireylerde de bu tip bir ağrı görülebilmektedir. Bu yüzden bu ağrı tipinin MS kaynaklı olup olmadığının anlaşılması zordur (50).

Trigeminal Nevralji:

MS'de iyi bilinen antitelerdendir. Kısa süreli şok benzeri ağrı epizdolarıdır. Elektrik çarpması şeklinde olmaktadır. Genellikle trigeminal sinirin 2. ve 3.dermatom alanlarında ağrı

şikayeti mevcuttur. MS'lilerde %3 oranında gözlenmekle beraber genç yaş MS'lilerde sıklığı çok daha fazla artmıştır. Genelde trigeminal nevraljiye çeşitli sensoriyel yakınmalar da eşlik etmektedir (64,63).

Tonik Spazm:

MS'de görülme sıklığı %10-20 arasındadır. Genellikle kısa süreli olup, bir epizodun 2 dakikadan uzun sürmesi nadirdir. Genellikle ağrı çok şiddetli olur. Tonik kasılmalar sensoriyal uyarı veya çeşitli hareketlerle tetiklenebilmektedir. Vücudun herhangi bir yerinde görülebilmektedir. Genellikle epizodlar 2 haftadan 2 aya kadar sürebilmektedir. Gün içinde 2 dakikanın altında birçok ağrı atağı olur (65,66).

Bilişsel Etkilenme:

En önemli engellilik nedenlerinden biridir. Klinik olarak aşikar durumda olmasa bile kişinin fonksiyonelliğinde ve günlük işlerle baş edebilme yeteneğinde kısıtlanmaya neden olmaktadır (67). MS'de bilişsel değişiklikler global değildir. Genellikle belli proseslerde bozulma saptanmaktadır. Bilgiyi işleme hızı, öğrenilen bilgiyi hatırlama ve öğrenme en sık bozulan işlevlerdendir. Yürütücü işlevler ve vizyospasyal beceriler de sık bozulan işlevlerdendir (68).

Zayıf bellek MS'lilerde çok sık görülen şikayetlerdendir (69). MS'li bireylerin yaklaşık % 20-42'sinde bellek problemleri aşikardır (70). Yine akıcı konuşmanın bozulması MS'lilerde sık saptanır. MS'li hastalarda bilişsel bozukluğun başlama süresi çok değişkenlik gösterir ama genelde erken evrelerden itibaren bilişsel yıkımın başladığı düşünülmektedir (71).

Depresyon:

MS'te en sık görülen psikiyatrik bozukluktur. Mod değişikliği MS'te uzun süredir tanımlanmış bir antitedir (72). MS'lilerde depresyon prevalansı hayat boyu %40-60 arasında değişmektedir (73). Nörolojik hastalıklar içinde depresyonun en sık görüldüğü hastalık MS'tir (74).

Yorgunluk:

Yorgunluk en sık görülen belirtilerden biridir. Hastaların %76-92'sinde görülür. Her MS tipinde görülebilir. Hastanın yaşıyla, nörolojik durumuyla ve EDSS puanıyla ilişkili değildir (75). Hastanın kullandığı ilaçlar veya mevcut güçsüzlüğü yorgunluğun daha bariz olmasına ve daha fazla hissedilmesine neden olabilir (76).

2.1.6. Tanı:

MS’de doğru ve güvenilir tanı konulması, tedavinin düzenlenmesi ve prognozun belirlenmesi açısından çok önemlidir. Tanı için spesifik test bulunmamaktadır. MS tanısı pratikte lezyonların zamansal ve mekânsal yayılımıyla beraber hastanın öyküsü, laboratuvar bulguları ve muayene bulgularının birlikte değerlendirilmesiyle konur (77).

MS tanısı için ilk kriterler 1965 yılında Schumacher tarafından oluşturulmuştur. Bu kriterlere göre bu hastalığın ataklarla veya progresyonla seyrettiği belirtilmiştir. Atakların en az 24 saat sürdüğü ve atakların arasında en az 1 ay olduğu belirtilmiştir. Schumacher tanı kriterlerinde yardımcı tanı kriterleri yer almamaktadır (78).

Tablo 1: Schumacher Kriterleri:

1.Başlangıç yaşı 10-50 arasındadır.
2.Semptomlar tanı koydurucu özellik taşımaz,tanı koymak için santral sinir sistemine ait objektif nörolojik bulgular gereklidir.
3.Nörolojik bulgular 2 ya da daha fazla bölgeye ait olmalıdır.
4.En az 1 ay arayla ortaya çıkan ve en az 24 saat süren 2 ya da daha fazla atak geçirilmiş olmalıdır. (Bu anamnez bilgisi de olabilir, muayene atak sırasında yapılmış da olabilir) veya en az 6 aydır devam eden nörolojik kötüleşme vardır.
5.Tanı bir nörolog tarafından konulmalıdır.
6.Tablo başka bir nörolojik hastalık ile daha iyi açıklanabilir olmamalıdır.

1983’te Poser tarafından yeni tanı kriterleri yayımlanmıştır. Bu kriterler zamanla klinik pratikte çok yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Bu kriterlere göre ‘kesin’ ve ‘muhtemel’ MS olarak iki alt başlık oluşturulmuştur. Bu iki alt başlık da laboratuvar destekli MS ve klinik destekli MS olarak iki alt gruba ayrılmıştır. Laboratuvar destekli tanı için BOS analizinde Oligoklonal bant pozitifliği ya da intratekal globulin sentezinde artışın gösterilmesi gerektiği kabul edilmiştir (77).

Tablo 2: Poser Kriterleri:

Klinik olarak kesin MS
A1: 2 atak, 2 ayrı lezyona ait muayene bulgusu
A2: 2 atak, 1 lezyona ait muayene bulgusu, 1 başka lezyona ait paraklinik bulgu
Laboratuvar destekli kesin MS
B1: 2 atak, 1 lezyona ait muayene bulgusu veya paraklinik bulgu ve BOS bulgusu
B2: 1 atak, 2 ayrı lezyona ait muayene bulgusu ve BOS bulgusu
B3: 1 atak, 1 lezyona ait muayene bulgusu, 1 başka lezyona ait paraklinik bulgu ve BOS bulgusu
Klinik olarak muhtemel MS
C1: 2 atak, 1 lezyona ait muayene bulgusu
C2: 1 atak, klinik olarak 2 ayrı lezyona ait muayene bulgusu
C3: 1 atak, 1 lezyona ait muayene bulgusu ve 1 ayrı lezyona ait paraklinik bulgu
Laboratuvar destekli muhtemel MS
D1: 2 atak, anormal BOS bulgusu

2001 yılında McDonald öncülüğünde toplanan uluslararası panelde McDonald kriterleri tanımlanmıştır. Barkof ve Tintore öncülüğünde belirlenen MRG kriterlerinde mekansal yayılım için 9 veya daha çok T2 lezyonu veya kontrastlanan lezyon ve 3 bölgeden (jukstakortikal, infratentoryal, periventrikuler) en az ikisinde en az 1 lezyon saptanması(periventrikulerde en az 3 lezyon olmalı) gerektiği kabul edilmiştir. İgG endeksi

yüksekliği de tanı destekleyici BOS bulgusu olarak belirtilmiştir. McDonald 2005 kriterlerinde, 2001 kriterlerinden farklı olarak zamanda yayılımın kanıtı için yeni T2 lezyon gelişme süresi 3 aydan 1 aya düşürülmüştür. Ayrıca 2001 kriterlerinde spinal kordun mekansal yayılımında önemi tam belirtilmemiş olup, 2005 kriterlerinde mekansal yayılım açısından 4. bölge olarak tanımlaması kesin sınırlarla yapılmıştır (77,79).

Tablo 3: McDonald 2001-2005 Kriterleri:

Klinik atak/bulgu	MS tanısı için gereken bulgu
2 atak, klinik bulgusu olan 2 lezyon	Ek bulguya gerek yok
2 atak, klinik bulgusu olan 1 lezyon	MRG ile SSS'de yayılım (MRG'de 9 veya daha fazla T2 lezyon ya da kontrastlanan lezyon ve 4 bölgeden en az 2'sinde en az 1 (periventrikülerde en az 3) lezyon) veya farklı bir klinik atak
1 atak, klinik bulgusu olan 2 lezyon	MRG ile zamanda yayılım (klinik olaydan en az 30 gün sonra çekilmiş referans MRG'yi takiben herhangi bir zamanda çekilen kontrol MRG'de yeni gelişen T2 lezyon) veya 2. klinik atak
1 atak, klinik bulgusu olan 1 lezyon	MRG ile SSS'de yayılım ve MRG ile zamanda yayılım veya 2.klinik atak

McDonald kriterleri MS tanısının daha yüksek sensitivite ve spesifite ile daha erken konulmasını sağlamıştır. McDonald kriterlerinin kullanılmaya başlanmasıyla birlikte tek bir klinik olay varlığında da MS tanısının konulması mümkün olmuştur. Zamanda yayılımın kanıtı, yeni bir klinik olay (atak) yerine MRG'de yeni/aktif lezyon görülmesiyle konulmaya başlanmıştır. Böylece daha erken ve atağın oluşturması muhtemel katastrofik durum gerçekleşmeden tanı koymak mümkün olmuştur.

McDonald 2010 kriterleri zamanda yayılım ve mekanda yayılım tanımı üzerine yoğunlaşmış bir ölçüt olup, özgülüğü korunup basitleştirme ve sadeleştirmeler yapılmıştır. 2010 yılındaki kriterlerde DİS ve DİT tanımlarında Swanton ve arkadaşlarının yaptıkları yeni düzenlemeler MAGNİMS tarafından değerlendirilmiş ve MS tanısının daha kolay ve daha sağlıklı konulması açısından bu tanımlamaların uygulanmasının daha yerinde olduğu

kanaatine varılmıştır. Buna göre zamanda yayılım için MRG’de yeni lezyon saptanması için gereken 1 aylık süre sınırı kaldırılmış ve ilk MRG’de kontrastlanan lezyon görülmesi zamanda yayılımın sağlanması için yeterli görülmüştür. Mekansal yayılım olarak 4 bölgeden(periventrikuler, jukstakortikal, infrantentoryal, spinal kord) en az 2’sinde 1 veya daha çok lezyon olması yeterli görülmüştür (79).

Tablo 4: McDonald 2010 Kriterleri

Klinik atak/bulgu	MS tanısı için gereken bulgu
2 atak, 2 klinik bulgusu olan lezyon	Ek bulguya gerek yok.
2 atak, klinik bulgusu olan 2 lezyon	Mekanda yayılım (MRG’de T2 sekansta 4 bölgeden en az 2’sinde plak) veya farklı bir bölgede yeni bir klinik atak.
1 atak, 2 klinik bulgusu olan lezyon	Zamanda yayılım (MRG’de asemptomatik kontrast tutan lezyon ve kontrast tutmayan lezyonun bir arada görülmesi ya da takipte çekilen MRG’lerde yeni kontrast tutan veya T2 lezyon saptanması.)
1 atak, 1 klinik bulgusu olan lezyon	Hem zamanda yayılım, hem de mekanda yayılımın birlikte olması.

McDonald 2017 kriterlerinde 2010’dan farklı olarak kortikal lezyonlar jukstakortikal lezyona eşdeğer olarak kabul edilmiştir. Zamanda yayılım kriterlerinde kontrastlanan lezyonlar için semptomatik-aseptomatik ayrımı kaldırılmıştır. Ek olarak BOS’ta OKB pozitifliği zamanda yayılım kriteri olarak yer almıştır (80).

Tablo 5: 2017 McDonald Kriterleri (80)

Klinik atak/bulgu	MS tanısı için gereken bulgular
2 atak, 2 klinik kanıtı olan lezyon	Ek kanıtı gerek yok.
2 atak, 1 klinik kanıtı olan lezyon	Mekanda yayılım (MRG’de T2 sekansda 4 bölgeden en az 2’sinde lezyon) veya yeni bir klinik atak
1 atak, 2 klinik kanıtı olan lezyon	Zamanda yayılım (MRG’de kontrastlanan lezyon veya takip MRG’lerde yeni T2 lezyon) veya OKB pozitifliği
1 atak 1 klinik kanıtı olan lezyon	Mekanda yayılım ve zamanda yayılım

Manyetik Rezonans Görüntüleme:

Manyetik rezonans görüntüleme, günümüzde MS tanısı koymada en önemli araçtır. Uluslararası kriterlerde 10 yıldan fazla zamandır yer bulmaktadır. MRG tanı koymanın yanı sıra prognoz belirlemede ve tedavi etkinliğini değerlendirmede önemli rol oynamaktadır. Günümüzde gelişen yeni modifiye edici ajanların güvenilirliğinin takibinde de önemli yer tutmaktadır. Ayrıca fırsatçı enfeksiyonlarından olan Progresif Multifokal Lökoensefalopati erken tanısında önemli rol oynar.

MS’te konvansiyonel MRG en az 1.5 Tesla olmalıdır. 3 Tesla MRG fokal lezyonları tespit etmede daha duyarlıdır. Çözünürlüğü daha yüksektir ki bu sayede görüntü gri ve beyaz cevher hasarının ve lezyonunun daha iyi görünmesini sağlamaktadır. Buna rağmen 3 Tesla MRG’nin MS’in erken tanısında etkisi saptanmamıştır. Çekim sırasında kesit kalınlığı maksimum 3 mm olmalıdır. En sık spin echo, turba spina echo proton densiteli, T2 ağırlıklı sekanslar kullanılmaktadır. Böylece fokal demiyelinizan lezyonları saptamada, lezyonun lokalizasyonundan bağımsız yüksek sensitive sağlanabilmektedir. T2 Flair sekansının periventriküler ve jukstakortikal lezyonlarda sensitivitesi daha yüksektir. Spinal MRG, beyin MRG’ye göre daha silik görüntü sağlamaktadır. Bunun nedeni doku volumunun az olması, serebrospinal sıvı ve damarların içindeki kan akışının yarattığı artefaktır. Spinal MRG’de 1.5 Tesla ile 3 Tesla arasında sensitivite açısından fark saptanmamıştır. Spinal MRG’de Short Tau Inversion Recovery (STİR) T2 sekansı alternatif olarak kullanılabilir. Rutin bir MRG

protokolünde mutlaka yüksek sensitivite nedeniyle T2, FLAIR sekansları aksiyel ve sagittal kesitte elde edilmelidir. Hastalık aktivitesini göstermek için T1 ve postkontrast T1 seriler çok büyük önem arz etmektedir (81).

2.1.7 Tedavi:

Modifiye Edici Tedavi

Multipl Skleroz'da modifiye edici tedavinin amacı atakların süresini, şiddetini, sıklığını, engelliliği azaltmak ve hastalarda semptomatik rahatlama sağlamaktır. Günümüzde MS için küratif tedavi bulunmamaktadır. Şu aşamada küratif tedavi olmamakla beraber birçok FDA-onaylı hastalık modifiye edici ajan bulunmaktadır.

Bu modifiye ajanlar; enjeksiyon, oral ve infüzyon şeklindedir. Bu ilaçlar 8 farklı mekanizmayla MS tedavisinde kullanılmaktadır. İlaçların immun sistemde hedef seçtiği bölgeler birbirlerinden farklıdır (82).

Enjeksiyon Tedavileri:

Beta interferon

Bu ilaçlar immun sistemden salgılanan doğal sitokinlerden oluşturulmaktadır. İmmunmodulator ve antiviral mekanizmalarla viral replikasyonu inhibe ederler. İnterferonların mekanizması tam bilinmemekle birlikte, bu sitokinlerin immun sistem üzerinde düzenleyici etkisi olduğu bilinmektedir. İnterferon Beta 1a ve 1b şeklinde ikiye ayrılmaktadır. Beta 1a olarak subkutan ve intramuskular formu mevcuttur. Subkutan şekli haftada 3 kez uygulanırken intramuskuler formu haftada 1 kez uygulanmaktadır. Peginterferon 1a subkutan formda 2 haftada bir şeklinde uygulanmaktadır. İnterferon beta 1b gün aşırı subkutan şekilde uygulanmaktadır. İnterferonların, MS'te relapsları %30-40 oranında azalttığı bilinmektedir. Bu ilaçların ayrıca MRG'deki lezyon sayısı artışını büyük oranda engellediği, bilişsel fonksiyonlarda bozulmayı yavaşlattığı gösterilmiştir (83).

Tiroid ve karaciğer testlerinde bozulmaya neden olabilmektedir. Bu nedenle kullanımı sırasında karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri ve hemogramın belirli aralıklarla takip edilmesi gerekmektedir. Grip benzeri semptomlar (yorgunluk, halsizlik, kas krampları, ateş) hastaların %60'ında saptanır. Enjeksiyon yerinde lokal reaksiyon da sık görülen yan etkilerdendir (83).

Glatimer Asetat

Lizin, alanin, glutamik asid, tirozin birleşiminden oluşan sentetik polipeptiddir. Myelin Basic Protein'i taklit ederek ve onunla yarışarak etki etmektedir. Subkutan Glatimer Asetat RRMS'te atak sıklığını ve şiddetini azaltmaktadır.

Yapılan kapsamlı bir çalışmada 15 yıl boyunca Glatimer Asetat alan 223 bireyin % 80'inden çoğu herhangi bir destek olmadan yürüyebilmekteydi. Bu hastaların sadece %25'i SPMS'e ilerlemiştir. RRMS'te birinci basamak tedavidir.

İnterferon betaya göre karaciğer fonksiyon testleri, lokopeni ve tiroid testlerinde bozulma çok daha nadirdir. En sık görülen yan etki enjeksiyon yeri reaksiyonu, kaşıntı, grip benzeri semptom ve sıcak basmasıdır (84).

Oral Tedaviler:

Fingolimod

Oral olarak uygulanabilen FDA onayı alan ilk modifiye edici ajandır. RRMS'te relaps sıklığı ve engellilik progresyonunu azaltmaktadır.

Fingolimod, sifingozin kinaz tarafından metabolize edilen sifingozin 1 fosfat reseptör modulatörüdür. Sifingozin kinaz tarafından metabolize edildikten sonra aktif metabolit olan fingolimod fosfat haline gelmektedir (85). Lenf nodundan lenfositin migrasyonunu engellemektedir. Böylece kandaki lenfosit oranını azaltmaktadır. SSS'ne lenfosit migrasyonunu engellemektedir (86,87).

TRANSFORM ve FREEDOM adlı iki ayrı çalışmadan TRANSFORM çalışmasında Fingolimod, Beta İnterferona göre atak sıklığını azaltmada daha etkili bulunmuştur (88,89).

Teriflunamide

Leflinomudin aktif metabolitidir. Dihidroorotat dehidrogenazı bloke ederek primidin sentezini de novo bloke etmektedir. Bu blokaj geri dönüşümlüdür. Ayrıca B ve T hücrelerinde sitostatik etki yaratmaktadır (90). İlacın biyoyararlanımı %100'dür. Plazmada pik seviyesine 1-2 saatte ulaşmaktadır (91). Genel olarak iyi tolere edilen bir ilaçtır. En sık görülen yan etkiler alopesi, parestezi, ALT artışı, bulantıdır (90).

Dimetil Fumarat

Nuklear Faktör Like2 (NRF2) aktivasyonunu azaltan gende transkripsiyon yaparak etki göstermektedir. NRF2 immun düzenleyici etkisinin yanında glial hücreler ve oligodendrosit üzerinde sitoprotektif etki yapmaktadır.

DEFİNE ve CONFİRM adlı iki geniş kapsamlı çalışmada MS'te relaps sıklığını belirgin oranda azalttığı gözlenmiştir (92). DMF vücutta etkisini MMF'ye dönüşerek göstermektedir. MMF'nin kanda pik yapma süresi yaklaşık 2-2,5 saattir (93).

DMF aynı zamanda İL-4 ve İL-5 gibi anti-enflamatuvar sitokinlerin sayısını artırarak da etki göstermektedir (94). En sık görülen yan etkisi gastrointestinal sistemle ilgili olan bulantı, kusma, karın ağrısı ve "flushing"dir (95).

Monoklonal Antikorlar:

Natalizumab

Rekombine monoklonal immunglobulin-4 antikorudur. Beta İnterferon ve Glatimer Asetat gibi etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Natalizumab lökosit yüzeyindeki Alfa 4 İntegrin'e bağlanarak lökosit adhezyonunu engellemektedir. Ayda bir kez intravenöz olarak uygulanan Natalizumab "very late activating antigen-4 (VLA-4)'e bağlanarak adhezyonu engellemektedir.

Natalizumab MS'te atak sıklığını ve şiddetini belirgin olarak azaltmaktadır. Bu ilaç için FDA onayı iki randomize çift kör çalışmaya dayanarak verilmiştir. Natalizumab alan hastaların %76'sında relaps gözlenmemiştir. Natalizumab güvenlik açısından iyi tolere edilebilir olsa da Progresif Multifokal Lokoensefalopati'ye yol açabilmesi önemli bir sorundur. Progresif Multifokal Lokoensefalopati öldürücü bir virüs enfeksiyonudur. İlacın kullanım süresi arttıkça bu risk daha da artmaktadır (96).

Alemtuzumab

Humanize monoklonal antikordur. 5 gün boyunca her gün uygulanır, ardından 1 sene boyunca tedavisiz dönem ardından tekrar, bu kez 3 gün, uygulanmaktadır. Etki mekanizmasında güçlü bir lenfosit tüketimi baskındır. Bu lenfosit tüketimi sonrası lenfosit havuzunda reglatuvar T hücrelerinin hakim olduğu yeni bir düzenleme olmaktadır. Alemtuzumab atak sıklığını ve şiddetini azaltmakla birlikte uzun dönemde engellilik ve beyin atrofisinde yavaşlama sağlamaktadır. Yan etkileri infuzyonla ilişkili reaksiyon, hafif fırsatçı enfeksiyonlar ve otoimmun reaksiyonlardır. Otoimmun reaksiyon özellikle tiroide karşıdır.

Nadiren immun trombositopeni ve antiglomerular bazal membran sendromuna neden olabilir (97).

Okrelizumab

Humanize monoklonal antikordur. B hücrelerindeki CD20 antijeni üzerinden etki etmektedir. Hem PMS hem de RRMS'te etkilidir. Engellilik progresyonunu 12-24 hafta içinde yavaşlattığı düşünülmektedir. Humanize bir monoklonal antikor olduğu için immünolojik yan etkiler Rituksimab'a göre daha seyrektr. Olası yan etkileri: Enfeksiyonlar(özellikle nazofarenjit.), neoplazm, hafif-orta seviye infuzyon reaksiyonlarıdır (98).

İmmunsupresif Tedavi:

Mitoksantron

Sentetik bir antrasenedion türevidir. Antineoplastik immunmodulator bir ilaçtır. Progresyonu ve engelliliği geciktirmektedir. PMS'te endikasyonu vardır. 3 ayda bir 2 sene boyunca kullanımı engellilikte yavaşlama sağlamaktadır. Ayrıca relapslar ve MR'daki lezyon progresyonunda da belirgin etki sağlamaktadır.

Kardiyotoksik etkisi belirtilen dozlarda kullanımında belirgin oranda düşüktür. 140 mg/m² bu ilaç için kullanım sınırıdır. Yan etkileri mide bulantısı, üriner trakt enfeksiyonu, saç dökülmesi, amenore, lokopeni, GGT yüksekliği ve %0.4 oranında akut miyelojen lösemidir. %3.4 oranında ejeksiyon fraksiyonunda azalma meydana gelmektedir (99).

MS'te Akut Alevlenme ve Atak Tedavisi

Relapslar sırasında oluşan semptomların temelinde ileti blokları ve aksonal iletimin yavaşlaması vardır. Bir hücre demiyelinize olduğu zaman o hücredeki aksolemmadaki sodyum kanal dansitesi azalmaktadır. Bu da iletimi yavaşlatmaktadır (100). Bir başka teori MS ile ilişkili antikorlar sodyum kanallarını bağlayıp hücrenin uyarılmasını engellediği yönündedir (101). Glial hücrelerden salınan nitrik oksit de bir başka ileti yavaşlama sebebidir.

MS relapslarında tedavideki amaç nörolojik defisit ve defisit süresinin azaltılmasıdır (102).

Steroidin MS relapslarında düzelme hızını arttırdığına dair kanıt düzeyi yüksek çokça çalışma mevcuttur. 51 kişiyle yapılmış randomize klinik çalışmada plasebo alan gruba göre intravenoz metil-prednizolon (İVMP) alan grubun 3 hafta ve 6 hafta sonraki engellilik düzeyi

belirgin biçimde az bulunmuştur (103). Yine 12 çalışmayla yapılan bir derlemede optik nevrit olan hastalardan İVMP alan grupta plasebo alan gruba göre 30 günde görme keskinliği belirgin olarak daha iyi saptanmıştır (104). İVMP alan hastalarda aynı zamanda gadolinum tutan lezyon sayısında da anlamlı azalma meydana gelmiştir. Bu da steroidin aynı zamanda kan-beyin bariyerini restore edici etkisi olduğunu göstermektedir (105). Steroid ilişkili kontrast tutan lezyonların azalması ortalama 7-9 hafta olarak düşünülmektedir (106).

Yüksek doz İVMP kullanımının kemik oluşumu ve gelişimini bozduğu düşünülmektedir fakat bunun geçici olabildiği öngörülmektedir (107). %4,6 oranında hiperglisemi ve glikozuri yapmaktadır. Dispepsi sık görülen yan etkilerdendir. Öfori ve depresyon zaman zaman görülebilmektedir. Kilo alımı, pareteziler, uykusuzluk, tat duyusu bozuklukları görülebilmektedir. Nadiren aseptik nekroz ve katarakt görülebilmektedir (108).

Yapılan çeşitli çalışmalarda steroidle dirençli ataklarda plazmafereze yanıt oranı %42 iken plaseboda bu oran %5 saptanmıştır (109). 10 kişilik retrospektif bir çalışmada steroid tedavisine dirençli 10 hastadan 7'sinde klinik yararlanım gösterilmiştir (110).

2.1.8 Epstein Barr virüs

Epstein Barr lenfotrofik bir virüstür. Enfeksiyöz Mononukleoz etkenidir. Herpes virüs tip 4 olarak da adlandırılmaktadır (111). İlk defa Afrika Burkitt lenfomalı hastaların hücrelerinde tespit edilmiştir. İlerleyen zamanlarda dünya çapında yaygın olarak bilinmeye başlanmıştır (112). Diğer Herpes virüsler gibi primer enfeksiyon sonrası latent faza geçmektedir. Epitel hücrelerinden B lenfositlere geçerek bu bölgede latent olarak kalmaktadır (113). Epidemiyolojik çalışmalara göre dünyanın %90'ından fazlası seropozitifdir (114). Primer enfeksiyon çoğunlukla çocukluk çağında geçirilip, asemptomatik seyretmektedir. Enfeksiyon, genç erişkinlik döneminde Enfeksiyöz Mononukleoz hastalığına neden olabilmektedir (115).

Virüs birçok onkolojik hastalıkla da ilişkili bulunmuştur. Bunlar post-transplant lenfoproliferatif hastalık, mide kanseri, Hodgkin lenfoma ve nazofarenks kanseridir (114). EBV temel olarak oral yolla bulaşmaktadır. Kan transfüzyonu ve transplantasyonlar da EBV için bulaş yollarıdır (116). Lokoreduksiyon yöntemiyle EBV genomları azaltılabilse de kan transfüzyonuyla bulaş riski devam etmektedir (117).

EBV yapı olarak diğer Herpes virüslere benzemektedir. 162 kapsomerden oluşan viral DNA ile çevrili bir çekirdekten oluşmaktadır. EBV genomu lineer ve çift zincirli bir DNA'dan oluşmaktadır. Genom, 85'ten fazla geni kodlayabilecek büyüklüğe sahiptir. Viral

genom, en yüksek kodlama kapasitesine ulaşmak için küçük ve büyük dizilim bölgelerine ayrılmıştır (118). Viral DNA'nın replikasyonunun devamı için EBV genomu nükleotid metabolizmasında rol alan genler kodlamaktadır. Bu genler, zarf ve nükleokapsid oluşumunda da rol oynamaktadır. EBV genomu litik fazda dönüşüme uğramayan latent genlerden oluşmaktadır. Latent faz evresinde, virüs hücre içinde multipl sirkular epizomları sayesinde kalmaktadır. (119). Latent fazda birkaç gen üretilmektedir. Bu genler de birtakım nükleer proteinleri oluşturmaktadır. Bu proteinler EBNA-1, EBNA-2, EBNA-3A, EBNA-3B, EBNA 3C-EBNA LP'den oluşmaktadır. Latent membran proteinler de LMP1, LMP 2A, LMP 2B'den oluşmaktadır. (115).

EBV tip 1 ve tip 2 olarak sınıflandırılmaktadır (120). Bu tiplendirme EBNA-2 üzerinden yapılmaktadır (116). İki tipin EBNA-2'si %54 civarında gen dizilim benzerliği göstermektedir. Bu da iki tipin ayrımının kolay yapılabilmesini sağlamaktadır (121). EBV tip 1, lenfositlerde transformasyona daha sık neden olmaktadır (122).

EBV'de onkojenik etkisi olan tek protein LMP-1'dir (123). LMP-1 içermeyen rekombinant virüslerin, B lenfositlerin sürekli ve anormal çoğalmasına neden olmadığı gözlenmiştir (124). LMP-1'in, bu hücrelerin büyümesine, çoğalmasına ve hayatta kalmasına da neden olduğu gösterilmiştir (125). Bu onkojenik etkileri, çeşitli sitokinlerin üretimine (İl-6,8,10) antiapoptotik proteinlerin (BCL-2, MCL-1, BFL-1) ve hücre yüzeyi belirteçlerinin (CD23-CD40, ICAM1, LAF1) çoğalmasına neden olarak yaptığı bilinmektedir (123,126). MLP-1'in metastatik süreçler ve anjiogeneizde rol alan matriks metalloproteinaz üretimini ve aktivasyonunu da arttırdığı bilinmektedir (127).

EBV oral yolla bulaşmaktadır. Virüs öncelikle tonsildeki epitele girmektedir. Burada virüs replikasyonundan sorumlu olan litik faza geçmektedir. Enfekte olan B lenfositler lenfoblastları aktive ederek lenf nodlarına göç etmektedir. Lenf foliküllerinde birtakım reaksiyonlar başlatarak latent periyoda geçmektedir. Latent fazda, hücre büyümesinden sorumlu birtakım proteinler üretmektedir (EBNA-1, 2, 3, 3A, 3B, 3C, LMP1-2A-2B) (116).

Primer enfeksiyon sırasında T lenfositler enfekte hücreleri elemine ederek enfeksiyonu kontrol altına almaktadır. Fakat latent periyotta virüs immun sistemden kaçarak B lenfositlerde protein üretmeden saklı kalmaktadır (116).

Latent fazdaki virüs nadiren reaktif olarak (128) replikasyona başlayabilmektedir. Sağlıklı bireyler, reaktivasyonu sitotoksik T lenfositlerinin etkisiyle semptomsuz geçirebilirken bağışıklığı baskılanmış kişilerde ciddi hastalıklara yol açabilmektedir (129). EBV reaktivasyonu, bellek B lenfositlerin yabancı bir antijenle uyarılması sonucu

oluşmaktadır. Yani yeni bir enfeksiyon EBV reaktivasyonunu da tetikleyebilmektedir (130).

Seroloji, EBV tanısında çeşitlilik gösterse de oldukça kullanışlı ve tercih edilen bir yöntemdir. Özellikle hastanın enfeksiyon evresini belirlemede önemli yer tutmaktadır. EBV genomu yapısal ve yapısal olmayan genler kodlamaktadır. Genler serolojik tanıda rol oynamaktadır. Humoral yanıt bu genlere karşı çeşitli antikorlar üretmektedir.

Bunlar viral kapsid antijen (VCA), early antijen (EA), Epstein Barr virüs nükleer antijen (EBNA)'dır (131). Heterofil antikor test, klinik tanı için oldukça yaygın kullanılan bir testtir. Genellikle Enfeksiyöz Mononukleoz tablosuyla ilişkilidir fakat özgüllüğü oldukça düşüktür. Çeşitli otoimmün ve onkolojik hastalıklarda da pozitif saptanabilmektedir (132).

VCA, 7 yapısal protein ve glikoproteinlerden oluşan bir komplekstir (133). VCA iki tip immunoglobulinden oluşmaktadır. IgM ve IgG. VCA IgG semptomların oluşumundan 8 gün önce kanda saptanmaya başlayabilmektedir. IgM geçici olup aktif veya yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyonu göstermektedir (134). IgG, IgM ile eş zamanlı ortaya çıkarak aktif, yeni geçirilmiş veya geçirilmiş enfeksiyonda kanda saptanabilmektedir (131,132). Geçirilmiş enfeksiyon, en iyi VCA IgG ile gösterilmektedir. Enfeksiyöz Mononukleoz geçirmiş hastaların tamamında saptanmaktadır (135).

Epstein Barr Nükleer antijen (EBNA) 6 proteinden oluşmaktadır. EBV ile enfekte tüm hücrelerden üretilmektedir. EBV enfeksiyonunun geç dönem belirteçlerindendir. Hastalıktan ortalama 3-6 ay sonra ortaya çıkmaktadır daha sonra hafif bir düşüşe geçerek serumda belli bir seviyede kalmaya devam etmektedir. Geçirilmiş enfeksiyonu göstermektedir (135).

VCA IgG, geçirilmiş enfeksiyonu daha iyi göstermektedir. Enfeksiyonu geçirenlerin %5-10'unda EBNA oluşmamaktadır (136). Early antijen (EA), litik fazdaki EBV ile enfekte olmuş hücrelerden salınan yapısal olmayan bir proteindir. İkiye ayrılmaktadır. Diffuz EA-D ve Restrikt EA-R (137). IgG tipi antikor 3 aya kadar serumda saptanabilmektedir. Enfeksiyöz Mononukleoz'da bu süre daha da uzayabilmektedir (136). Humoral cevap, D komponenti üzerinden olup nadiren çocuklarda R komponenti üzerinden de olabilmektedir. EA-R yüksekliğiyle Burkitt lenfoma ve latent EBV reaktivasyonu arasında ilişki bulunmaktadır.

Çalışmalar akut enfeksiyonda EA yüksekliğinin %60-80 civarında olduğunu göstermektedir. Latent fazda bu oran %20-30 civarındadır (131).

MS-EBV ilişkisi

MS gelişimi çevresel ve genetik birçok risk faktörü ile ilişkilendirilmiştir. En önemlilerinden biri Epstein Barr virüstür. Enfeksiyöz Mononukleoz özellikle MS riskini belirgin oranda arttırmaktadır. EBV diğer çevresel ve genetik risk faktörleriyle etkileşerek MS şiddetini ve MS gelişimine yatkınlığı arttırmaktadır (138).

EBV seropozitifliği toplumda %90 civarında olmasına rağmen MS'li bireylerde bu oran çok daha yüksektir. Neredeyse bütün MS'lilerde geçirilmiş EBV enfeksiyonu saptanmıştır (139). Genç erişkinlikte geçirilen Enfeksiyöz Mononukleoz MS için en büyük risk faktörlerinden biri olarak bilinmektedir (140). Enfeksiyöz Mononukleoz'un hangi mekanizma ile MS oluşumuna yol açtığı bilinmese de yaygın görüş kan beyin bariyerinin geçirgenliğini artırarak neden olduğu yönündedir (141).

Bu hipoteze göre MS'lilerde kızamık, kızamıkçık ve kabakulak için oluşturulan İgG tipi antikorların intratekal bölgede yüksek bulunduğu saptanmıştır. Bu MRZ reaksiyonu olarak adlandırılmaktadır (142). EBV antikorları ise düşük düzeyde saptanmıştır (143). Bu durumun nedeninin primer enfeksiyonun kan beyin bariyerini bozarak daha önce vücutta oluşmuş MRZ antikorlarının santral sinir sistemine girmesi olarak düşünülmektedir. EBV antikor miktarının düşük olması vücudun bu virüs ile ilk defa karşılaşmış olmasından kaynaklanmaktadır (141).

B lenfositler santral sinir sistemine girdiklerinde burada MS patogeneğinde rol oynayacak belli dönüşümlere yol açmaktadır. Sitotoksik T hücrelerine antijen sunmak B hücrelerinin başlıca görevlerindendir. Sağlıklı bireylerde B hücreleri antijen yıkımını sağlayıp otoimmunitiyi engellemektedir. EBV enfeksiyonundan sonra, B hücrelerinde yapısal değişiklikler olmaktadır. Bu durum B hücrelerinin aşırı antijen sunmaya başlamasına neden olmaktadır. (144). MS'li bireylerin B hücrelerinde antijen sunumunu sağlayan CD40 reseptörlerinde aşırı üretim olmaktadır. B hücrelerindeki aktivasyonun artışı, MS'lilerde artmış norodejenerasyon, kara delik ve beyin atrofisiyle ilişkilendirilmiştir (145).

EBV B hücrelerinin yanı sıra T hücrelerinde de fonksiyon bozukluğuna sebep olabilmektedir. Sağlıklı bireylerde CD8 Sitotoksik T hücreleri EBV ile enfekte hücreleri yok etmektedir. MS alevlenmesi sırasında EBV spesifik T hücrelerinin aktivitesinde artış olmaktadır fakat hastalık ilerledikçe EBV spesifik T hücreleri yorulmaya başlamaktadır (146). Latent olarak enfekte olmuş hücrelerin büyümesi engellenememektedir. Enfekte hücrelerin artışı otoregulator fonksiyonların bozularak T hücrelerinin daha da çok yorulmasına neden olmaktadır. Relapsların olması EBV reaktivasyonu için fırsat yaratmaktadır. Bu durum enfekte olan B hücrelerini ve viral yükü arttırmaktadır (11).

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmaya Dahil Olma / Dışlama Kriterleri:

Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri:

- Yeni MS tanısı almış olmak
- Poser, McDonald 2010 ya da McDonald 2017 tanı ölçütlerinden birini karşılıyor olmak
- Çalışmaya katılmaya istekli olmak
- Daha önce immunmodulator tedavi kullanmamış olmak
- 18 yaş veya üzerinde olmak

Dışlama Kriterleri:

- Testlerin uygulanmasını engelleyecek düzeyde kognitif yetiyitimi
- MS dışında, araştırma parametrelerini etkileyebilecek başka bir nörolojik, romatolojik hastalığa sahip olmamak

Demografik ve Klinik Veriler

Hastaların; cinsiyet, yaş ve MS tanı tarihleri. (İlk atak sonrası tanı alma süresi, son atak sonrası tanı alma tarihi.)

Poser ve McDonald Kriterleri

Poser tanı ölçütlerine göre tanı alan MS'liler çalışmanın bir kolunu oluşturmuştur. Bu gruba dahil olan hastalara, iki ayrı zamanda ve iki ayrı atak geçirmeleri durumunda MS tanısı konulmuştur. Böylece en az iki klinik atağı olanlar bu gruba dahil edilmiştir.

McDonald 2010/2017 tanı ölçütlerine göre tanı alan MS'liler ayrı bir grubu oluşturmuştur. Bu gruba dahil olan hastalar, tek klinik atak geçirmekle birlikte, MRG ve/ya da OKB varlığıyla zamanda yayılım ölçütlerinin karşılanması nedeniyle, ilk klinik olay sırasında MS tanısı konulmuştur.

Genişletilmiş Durum Özürlölük Skalası (EDSS)

EDSS, MS'lilerde engelliliğin değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan ölçektir. EDSS puanlaması, sekiz fonksiyonel sistemin nörolojik muayenesine ve hastanın ambulasyon durumuna göre yapılmaktadır. Fonksiyonel sistemler piramidal, serebellar, beyin sapı, duysal, mesane ve bağırsak, görsel, serebral ve diğerleri olarak sıralanmıştır. 0–10,0 arasında puan verilmektedir. 0 normal nörolojik muayeneyi, 10,0 puan MS nedeniyle ölümü ifade etmektedir. 1,0–4,5 tamamen ambulatuvardır. 5,0–9,5 ambulasyondaki bozukluğu ifade etmektedir. 7,0'den itibaren tekerlekli sandalyeye ve giderek yatağa bağımlılık söz konusudur. Deęerlendirme, hastanın aşırı çaba göstermeden ortaya koyduğu en iyi performansa dayanmaktadır (147).

Epstein Barr Virüs Nuklear Antijen (EBNA) İgG

Örnekler, ELİSA (Enzyme Linked İmmunsorbent Assay) yöntemiyle incelenmiştir (148). EBNA İGG: 25 U/ML'nin üstünde saptananlar pozitif kabul edilmiştir. 20-25 U/ML arası ara değer ve 20U/ML'nin altında olanlar negatif olarak kabul edilmiştir. Bu değerler bu konuda daha önce yapılan çalışmalardaki veriler ve çalışılan laboratuvarın önerileri dahilinde belirlenmiştir. Örnek 1:20 dilusyon ile çalışılmıştır. Serum örnekleri saklanırken buzdolabında 0-4 derecede muhafaza edilmiştir. Dış laboratuvara aktarım ve transport sırasında 0-4 derece arası sıcaklığın sağlanabilmesi için buz aküsü ile taşınmıştır. Çalışmanın bütçesi, Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) tarafından karşılanmıştır.

Manyetik Rezonans Görüntölleme (MRG)

Hastaların tarafımıza ilk başvurusu esnasında, herhangi bir zamanda, rutin olarak çektiydikleri T2, FLAIR sagital ve aksiyel, T1, ve kontrastlı T1 serileri içeren 1.5 Teslalık beyin MRG'leri yayılım bölgelerine göre (supratentoryal, serebellar, spinal, infratentoryal, optik sinir) değerlendirilmiştir.

Fiziksel testler:

Zamanlı 25 Adım Yürüme Testi (Timed 25-Foot Walk, T25FW)

T25FW, yürüme hızının değerlendirilmesinde kullanılmıştır. Alt ekstremitte fonksiyonunu değerlendiren T25FW'de, bireyden 7,62 m (25 feet) mesafeyi mümkün olduğunca hızlı ve

emniyetli bir şekilde yürümesi istenmiş ve tamamlanma zamanı saniye cinsinden kaydedilmiştir. İki denemenin ortalaması T25FW skoru olarak kaydedilmiştir. T25FW, MS hastalarında yürüme bozukluğunun ölçümü ve klinik ortamda pek çok yürüme bozukluğuna sahip hastaların yürüme hızlarının değerlendirilmesi için en iyi tanımlanmış ölçüm yöntemidir (149).

Dokuz delikli çivi testi (The Nine Hole Peg Test, 9HPT)

Kısa süre içerisinde tamamlanabilen bir üst ekstremité beceri testidir. Test materyalleri düz, küçük bir test bataryası üzerinde dokuz delik ve bunlara uyan dokuz çubuktan oluşmaktadır. Olgulardan çubukları teker teker test bataryasında bulunan hazneden alması ve batarya üzerinde yer alan deliklere yerleştirmesi sonra çubukları deliklerden çıkararak hazneye geri koymaları istenmektedir. Her iki ekstremité için de iki tekrar yapılmış ve skor ortalama süre cinsinden kaydedilmiştir. MS'li bireylerde geçerli ve güvenilir bir testtir (149).

Bilişsel testler:

Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS)

BICAMS, MS'teki kognitif değerlendirilmesi için geliştirilmiş, zaman almayan, özel bir değerlendirici eğitimine ya da ekipmana ihtiyaç duymayan bir ölçüm bataryasıdır. Symbol Digit Modalities Test (SDMT), California Verbal Learning Test (CVLT) ve Brief Visuospatial Memory Test (BVMT)'den oluşmaktadır. SDMT bilgi işleme hızını ölçmektedir. 9 sembolden oluşup her biri 1-9 arasında bir rakamı sembolize etmektedir. Hastanın 90 saniyede kaç adet doğru sembol-rakam eşleştirmesi yaptığına bakılmıştır. CVLT, 16 kelimelik bir listeden oluşmaktadır. Bu 16 kelime yaklaşık 20 saniye içinde okunup ardından hastanın bunları tekrarlaması istenmiştir. Bu test 5 kez art arda uygulandıktan sonra doğru bilinen bütün kelimeler toplanarak puan elde edilmiştir. BVMT ise A4 kağıda çizilmiş 6 adet sembolden oluşmaktadır. Olguya bu kağıt 10 saniye boyunca gösterilmiş ardından kağıt ortadan kaldırılarak hastadan bu kağıtta gördüklerini anımsayarak uygun sıra ile çizmesi istenmiştir. Test 3 kez yapıldıktan sonra toplam puan hesaplanmıştır. Pek çok ülkede BICAMS rutin MS değerlendirmesinde kullanılır hale gelmiş ve Türkçe validasyon çalışması yapılmıştır (150).

PROSEDÜR:

Poser ve McDonald 2010/2017 ölçütlerine uygun 69 olgu çalışmaya kabul edildi. Seçilen olgular çalışma hakkında bilgilendirildi. Gönüllü onam formu alındı. EBNA titrelerine bakılmak üzere kan örnekleri alınarak uygun koşullarda muhafaza edildi. Kan örneğinin alındığı gün veya takip eden günlerde bilişsel ve fiziksel testler uygulandı ve engellilik skorları hesaplandı. Son yapılan MR görüntüleri incelenmek üzere sisteme kaydedildi ve yayılım bölgeleri açısından incelendi.



ANALİZ VE İSTATİSTİK

Verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS Statistics Version 25.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) yazılımı kullanılmıştır. Normal dağılıma uygunluk Kruskal Wallis/Shapiro-Wilk testleri, histogram ve olasılık grafiklerinin incelenmesiyle belirlenmiştir. Tanımlayıcı analizler tüm veriler normal dağılıma uymadığı için ortanca ve çeyrekler arası aralık kullanılarak sunulmuştur. Poser ve Mcdonald 2010/2017 kriterlerine göre sınıflandırılan olgularda EBNA yüksek titrede pozitiflik oranları, fiziksel ve bilişsel testler Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Son atağı spinal atak olan olgular ile optik nörit olan olguların EBNA titresi, fiziksel, bilişsel testleri Mann-Whitney U testi kullanılarak kıyaslanmıştır. Son bir ay içinde pulse tedavi almış olan katılımcılar ile almamış olguların EBNA titrelerinin ve bilişsel, fiziksel test değerlerinin kıyaslanması Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. Tanı ile ilk atak arasındaki sürenin ve tanı ile son atak arasındaki sürenin EBNA titresi ile ilişkisi, EBNA titresi ile fiziksel ve kognitif testler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Analizi ile incelenmiştir. İstatistiksel anlamlılık değeri $p<0,05$ olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

MS-EBNA ilişkisini ölçmeye yönelik bu araştırmaya, araştırmaya uygun 69 hasta alındı. Bu hastaların 45'i McDonald 2010/2017, 24'ü Poser kriterlerine uymaktaydı. McDonald 2010/2017 ölçütlerini karşılayan grup ilk klinik olay sırasında tanı aldıkları için “erken tanı” grubu olarak kabul edildi. Poser ölçütlerine göre tanı alan grup ise, en az 2 atak geçirmiş olmaları nedeniyle “geç tanı” grubu olarak tanımlandı. EBNA titresi ortalaması 180 (107,5-311) saptandı. Hastalarda en çok lezyon saptanan yer %97.1’le supratentoryal bölge oldu. En düşük oranda saptandığı bölge %13 ile serebellar bölgeydi. Hastaların klinik ve demografik verileri Tablo 6’da gösterilmiştir. Tabloda “ilk atak” kavramı Poser ölçütlerine göre tanı almış olan MS’liler için geçirdikleri ilk atağı ifade etmektedir. “son atak” kavramı, yine Poser ölçütlerine göre tanı konanlarda geçirilen en son atağı (çalışmamız bakımından “indeks atak”ı) ifade etmektedir. McDonald 2010/2017 ölçütlerine göre tanı alanlarda tek klinik olay olduğu için, “ilk atak” ve “son atak” aynı olaya karşılık gelmektedir ve “indeks atak”ı ifade etmektedir. Tüm grup ele alındığında; son atakla tanı arasında geçen süre 28 gün, ilk atakla tanı arasında geçen süre 114 gün olarak hesaplandı.

Tablo 6: Demografik ve Klinik veriler:

Yaş median (çeyrekler arası değer)	33 (26-41)
Cinsiyet n (yüzde)	
Kadın	45 (65,2)
Erkek	24 (34,8)
SDMT median (çeyrekler arası değer)	49 (40-54,5)
BVMT median (çeyrekler arası değer)	24 (19,5-30)
CVLT median (çeyrekler arası değer)	50 (39-58,5)
9HPT median (çeyrekler arası değer)	19,78 (18,45-23,22)
T25FW median (çeyrekler arası değer)	5,5 (4,7-6,85)
EDSS median (çeyrekler arası değer)	2,5 (1,75-3,5)
Tanı-son atak (gün) median (çeyrekler arası değer)	28 (9,5-63,5)

Tanı-ilk atak (gün) median (çeyrekler arası değer)	114 (13,5-455,5)
Tanı kriteri n (yüzde) McDonald 2010/2017 Poser	44 (63,8) 25 (36,2)
MRG’de beyinsapı lezyonu n (yüzde) Var Yok	32 (47,4) 37 (53,6)
MRG’de serebellar lezyon n (yüzde) Var Yok	9 (13) 60 (87)
MRG’de supratentoryal lezyon n (yüzde) Var Yok	67 (97,1) 2 (2,9)
MRG’de spinal lezyon n (yüzde) Var Yok	49 (71) 20 (29)
MRG’de optik sinir lezyonu n (yüzde) Var Yok	17 (24,6) 52 (75,4)
Pulse tedavi n (yüzde) Var Yok	17 (24,6) 52 (75,4)
SDMT; Symbol Digit Modalities Test, BVMTR; Brief Visuospatial Memory Test, CVLT;	

California Verbal Learning Test, 9PHT:Nine hole peg test T25FW:Timed 25 foot walk test
EDSS:Expanded disability status scale

Tanı kriterlerinin EBNA ve diğer parametreler üzerine etkisi incelenirken veriler normal dağılıma uymadığı için Mann Whitney-U testi kullanıldı. Tanı kriterlerine göre EBNA düzeyleri ve fiziksel, bilişsel işlevleri karşılaştırıldığında, EBNA titresi düzeyi ortalaması Poser kriterine uyan olgularda 238 saptandı. McDonald 2010 kriterlerine uyan olgularda 154 hesaplandı. Aradaki bu fark anlamlı saptandı ($p<0,05$). Poser kriterine uyan olgularda EDSS ortanca değeri 2,5 saptandı. McDonald 2010 kriterlerine uyan olgularda ise 2,25'ti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Yaş ve fiziksel ve bilişsel testlerde iki grup arasında fark saptanmadı.

Tablo 7: Poser kriterlerine uyan olgularla ve McDonald 2010 kriterlerine uyan olguların EBNA düzeyi ve fiziksel, bilişsel testlerinin değerlendirilmesi

	Poser (n=25)	McDonald 2010 (n=44)	p
EBNA titresi	238 (154-362)	154 (100,25-293,25)	0,049*
SDMT	47 (36,5-50)	49 (41-56,75)	0,461
BVMT	23 (16,5-30)	24,5 (21-30)	0,536
CVLT	50 (37,5-55,5)	50 (40-59,75)	0,516
9PHT	20,8 (18,65-25,75)	19,74 (18,31-22,35)	0,236
T25FW	5,4 (4,6-7,6)	5,5 (4,70-6,92)	0,945
EDSS	2,5 (1,5-3,25)	2,25 (1,62-3,5)	0,691
* $p<0,05$ Mann Whitney U testi. Değerler ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir. SDMT; Symbol Digit Modalities Test, BVMT; Brief Visuospatial Memory Test, CVLT; California Verbal Learning Test, 9PHT:Nine hole peg test T25FW:Timed 25 foot walk test EDSS:Expanded disability status scale			

Ataktaki klinik özellikleri değerlendirirken optik sinir ve spinal kord tutulumu açısından karşılaştırma yapıldı. Spinal atak ve optik nevrit atağı geçirenlerin parametreleri incelenirken veriler normal dağılıma uymadığı için Mann Whitney-U testi kullanıldı. Spinal atak MS'li

bireylerde kötü prognostik gösterge olarak değerlendirilmektedir. Optik nevrit atağıysa MS’de iyi prognostik gösterge olarak düşünülmektedir. Bu nedenle EBNA titrelerinin atak tipi ile ilişkisi incelenirken prognoz açısından belirgin fark olan bu iki atak tipi temsili olarak tercih edildi. Son atağı spinal atak olan olguların EBNA titresi ortalama 994,5 saptanırken son atağı optik nevrit olan olgularda EBNA titresi ortalaması 172 saptandı. Bu fark istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı saptandı ($p<0,05$). EDSS puanları spinal atak olan olgularda 3,5 saptanırken optik nevrit olanlarda 2,5 saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,05$). Bilişsel ve fiziksel testlerde iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 8: Son atağı spinal tutulum şeklinde olan olgularla, optik nevrit olan olguların EBNA titresi ve fiziksel, kognitif testlerinin değerlendirilmesi

	Spinal atak (n=13)	Optik nevrit atağı (n=25)	p
EBNA titresi	994,5 (441-1216)	172 (102,5-302)	0,001*
SDMT	50 (35,75-61,25)	47,5 (41-54,75)	0,622
BVMT	21,5 (16-27)	23,5 (19,25-29)	0,178
CVLT	39,5 (24,75-65)	50 (40-59,75)	0,622
DHPT	20 (18,36-23,51)	19,8 (18,42-23,36)	0,970
T25FW	6,6 (4,92-8,51)	5,2 (4,6-6,17)	0,910
EDSS	3,5 (2,75-4,12)	2,5 (1,62-3)	0,029*
*$p<0,05$ Mann Whitney U testi. Değerler ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir. SDMT; Symbol Digit Modalities Test, BVMT; Brief Visuospatial Memory Test, CVLT; California Verbal Learning Test, 9PHT:Nine hole peg test,T25FW:Timed 25 foot walk test, EDSS:Expanded disability status scale			

MRG’de spinal lezyon varlığının EBNA titreleri ve diğer parametrelere olan etkisine veriler normal dağılıma uymadığı için Mann Whitney-U testi ile bakıldı.

Spinal lezyonu olan olgularda EBNA titresi ortalama 223, spinal lezyonu olmayan olgularda 124 saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). EDSS puanı spinal lezyonu olan olgularda 2,5’ken spinal lezyonu olmayan olgularda 2 saptandı. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,05$). Fiziksel ve bilişsel testlerde iki grupta anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 9: MRG’de spinal lezyon varlığının EBNA titreleri ve bilişsel, fiziksel testlerle ilişkisinin değerlendirilmesi

	Spinal lezyonu olanlar (n=49)	Spinal lezyonu olmayanlar (n=20)	p
EBNA titres	223 (131,75-334,5)	124 (72-208,75)	0,014*
SDMT	48 (39-54,5)	49 (40-57)	0,622
BVMT	25 (19-29,5)	24 (19,25-30,75)	0,178
CVLT	50 (39-60,5)	47,5 (39,25-51)	0,622
9PHT	19,9 (18,45-23,3)	19,69 (17,91-23,13)	0,970
T25FW	5,2 (4,68-6,2)	5,96 (4,7-7,5)	0,910
EDSS	2,5 (2-3,5)	2 (0-3)	0,029*
*p<0,05 Mann Whitney U testi. Değerler ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir. SDMT; Symbol Digit Modalities Test, BVMT; Brief Visuospatial Memory Test, CVLT; California Verbal Learning Test, 9PHT:Nine hole peg test T25FW:Timed 25 foot walk test EDSS:Expanded disability status scale			

Kortizon tedavisinin EBNA titreleri ve diğer parametrelere etkisi incelendi. EBNA titres ortanca değeri, son 1 ay içinde pulse kortizon alan olgularda 99 saptandı. Almayan olgularda 232,5 saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

EDSS, fiziksel ve bilişsel testlerde ise iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 10: Son 1 ay içinde pulse tedavi almış olan olgularla, almamış olguların EBNA titrelerinin ve bilişsel, fiziksel test değerlerinin değerlendirilmesi

	Pulse tedavi alanlar (n=17)	Pulse tedavi almayanlar (n=52)	p
EBNA titresi	99 (74,75-152,5)	232,5 (135-364,5)	0,001*
SDMT	50 (43-56,5)	47,5 (38,5-54,7)	0,323
BVMT	29 (20,5-31)	23,5 (19,25-27,75)	0,165
CVLT	51 (43,5-62)	48,5 (39-58,75)	0,262
DHPT	19,5 (18,9-21,65)	20,3 (18,28-23,36)	0,676
T25FW	5 (4,6-6,1)	5,6 (4,7-7,11)	0,131
EDSS	2 (2-3)	2,5 (1,12-3,5)	0,472
*p<0,05 Mann Whitney U testi. Değerler ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir. SDMT; Symbol Digit Modalities Test, BVMT; Brief Visuospatial Memory Test, CVLT; California Verbal Learning Test, 9PHT:Nine hole peg test T25FWT:Timed 25 foot walk test EDSS:Expanded disability status scale			

Tanı ile ilk atak arasında geçen süre ve tanı ile son atak arasında geçen sürenin Ebna titreleri ve diğer bilişsel, fiziksel testlerle olan ilişkisi:

Tanı ile ilk atak arasında geçen süre ve tanı ile son atak arasında geçen sürenin EBNA titreleri ve diğer bilişsel, fiziksel testlerle olan ilişkisi Spearman korelasyon analizi ile belirlendi. İlk atak ile tanı alma arasında geçen sürenin EBNA titresiyile korelasyonu saptanmadı (ρ :0,021 p:0,865). Son atak ile tanı alma arasında geçen süre ile EBNA titreleri arasında yüksek oranda negatif korelasyon saptandı. Son atak ile tanı alma arasındaki süre kısaldıkça EBNA titrelerinin yükseldiği saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (ρ :-278 p:0,021).

Tablo 11: EBNA titresini ile fiziksel ve kognitif testler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

EBNA titreleriyle fiziksel ve bilişsel testler arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile incelendi. EBNA titreleri ile fiziksel ve bilişsel testler arasında korelasyon saptanmadı. EBNA titreleriyle, hastaların yaşı arasında korelasyon saptanmadı (Rho: -0.168 p: 0.650).

	EBNA titresini (rho)	p
SDMT	0,120	0,325
BVMT	-0,150	0,218
CVLT	-0,131	0,285
DHPT	0,018	0,885
T25FW	0,063	0,610
EDSS	0,123	0,315
*P<0,05 Spearman korelasyon analizi SDMT; Symbol Digit Modalities Test, BVMT; Brief Visuospatial Memory Test, CVLT; California Verbal Learning Test, 9PHT:Nine hole peg test T25FW:Timed 25 Foot Walk EDSS:Expanded Disability Status Scale		

TARTIŞMA

Çalışmamızda temel amaç EBV ile MS arasındaki ilişkiye ışık tutmaktır. Bunun için EBV'nin insanda latent olarak bulunması durumunu en iyi gösteren EBNA değerleri saptanarak; EBNA titre seviyelerinin MS'de atak tipi, MRG lezyon yayılımı, atak sıklığı, atak dönemiyle ve tanı alma süresiyle ilişkisi değerlendirilmiştir. EBNA titre seviyelerinin fiziksel, bilişsel testler ve EDSS ile korelasyonu çalışılarak klinik parametrelerle ilişkisi de değerlendirilmiştir. Ayrıca MS'de EBNA seroprevalansının değerlendirilmesine de kısmi bir katkı hedeflenmiştir.

Çalışmamıza katılan 69 RRMS'li bireyin tamamında (%100) EBNA pozitif saptanmıştır. Bu oran literatürdeki çalışmalarla uyumludur (11). Her ne kadar, MS tanısı olmayan bir kontrol grubu olmasa da bir virüsle karşılaşma için rastlantı kabul edilemeyecek kadar yüksek olan bu oran EBV'nin MS patogenezindeki önemine ışık tutar niteliktedir (151).

Çalışmamızda, EBNA-MS ilişkisi ile ilgili özgün bir tasarım kullanılmıştır. EBNA ile ölçülen EBV karşılaşması ile MS arasında olası ilişkinin zamansal boyutunu değerlendirmek için, yeni tanı almış MS'li bireyler iki gruba ayrılmıştır. (1) İlk atak sırasında tanı alanlar; McDonald 2010 ya da 2017 ölçütlerine göre kesin MS tanısı alanlardır. Bu grupta, MS tanısı koymak için ilk ataktan sonra MRG izlemine gerek olmadan, diğer tanıların dışlanmasından sonra tanı mümkün olmaktadır. Böylece ilk klinik olayda MS tanısıyla tedavi başlanmaktadır. Bu kategori, günümüzde tanı ölçütlerinin kullanılmasıyla olabilecek en erken tanı zamanını bize sağlamıştır. Bu olgularda immunomodulator tedaviye başlamadan önce kan örnekleri alınarak EBNA titresi elde edilmiştir. (2) İlk atağı/atakları gözden kaçmış ya da farkedilmemiş olup en erken ikinci ataktan sonra MS tanısı konulanlar. Bu popülasyon, 2001 McDonald ölçütleri geliştirilene kadar uzun yıllar kullanılan Poser ölçütlerine göre MS tanısı alabilecek grubu oluşturmaktadır. Hiç kuşkusuz, günümüz tanı ölçütlerine göre geç tanı almış gruptur. Her iki grupta da herhangi bir immunomodulator kullanımı söz konusu olmadığı için immunomodulatorlerin EBNA titresi üzerine olası karıştırıcı etkisi uzaklaştırılmıştır. Konuyla ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde odak noktalarının EBNA titresinin, MRG aktivitesi ve EDSS puanına etkisi olduğu görülmektedir. Yaptığımız çalışmada atak sıklığı ve geç tanı almanın EBNA titresi üzerine etkisi incelenmiştir. Çalışmamızın bir başka özgün değeri kortizon tedavisi almanın EBNA titresi üzerine etkisinin değerlendirilmesidir. Literatürde EBV reaktivasyonu ile atak dönemi arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalarda reaktivasyonun değerlendirilmesi nedeniyle EBV Early antijen bakılmıştır. Yaptığımız çalışmada EBNA titresinin atak dönemiyle olan ilişkisinin incelenmesi ilk kez

kullanılan bir yöntemdir. Nitekim, Epstein Barr Nükleer antijen (EBNA) EBV ile enfekte tüm hücrelerden üretilmektedir ve EBV enfeksiyonunun geç dönem belirteçlerindendir. Hastalıktan ortalama 3-6 ay sonra ortaya çıkmaktadır daha sonra hafif bir düşüşe geçerek serumda belli bir seviyede kalmaya devam etmektedir. Geçirilmiş enfeksiyonu göstermektedir (135). Enfeksiyonu geçirenlerin %5-10'unda EBNA oluşmamaktadır (136). Early Antijen (EA) ise akut enfeksiyonda %60-80 civarındayken, latent fazda bu oran %20-30 civarına düşmektedir (131). Sonuç olarak geçirilmiş EBV enfeksiyonunu araştırmak ve latent dönemi belirlemek için EBNA, EA'dan belirgin bir biçimde üstün bir parametredir. Bu nedenle çalışmamızda kullanılmıştır.

Çalışmamızdaki demografik veriler incelendiğinde, kadınlar, olguların %65,2'ini oluştururken, erkekler, %34,8'ini oluşturmaktadır. Kadın erkek oranı daha önce yapılan epidemiyolojik verilerle ve kliniğimiz MS biriminin MS kohortu ile benzerdir. Yaş ortalaması 33 saptanmış olup, daha önce yapılan çalışmalarla uyumludur (152).

Yaptığımız incelemede, McDonald 2010/2017 kriterine uyan (erken tanı) olguların EBNA titrelerinin, Poser kriterine uyan (geç tanı) olgulara göre daha düşük olduğu saptanmıştır (geç tanı ortalama: 238 erken tanı ortalama: 154). Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu durum atak sayısının artmasının ya da hastalık süresinin uzamasının EBNA titrelerini yükseltebileceği ve hastalık aktivitesinin EBNA titresiyile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Her ne kadar, EBV enfeksiyonu ile MS patogenezi arasındaki kuramsal yakın bağıntı gözetildiğinde, bu ilişki akla yatkın gelse de bu bağıntının aydınlatılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. EDSS ve diğer fiziksel, bilişsel testler değerlendirildiğinde, iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Her ne kadar gruplar; “erken tanı” ve “geç tanı” olmak üzere ayrılmış olsa da günümüz koşullarında ilk atakta tanı konulmamış olması MS tanısının uzun yıllar gecikeceği anlamına gelmemektedir. Nitekim bu iki grup arasında tanı koyma süresi açısından büyük farklar yoktur. Benzer biçimde geç tanı grubunun yaşı ile (ortanca: 36) erken tanı grubunun yaşı (ortanca: 32) anlamlı fark bulunmamıştır. Buna Poser tanılı hasta sayısının görece az olması ve her iki grubun da, henüz engellilik skorlarında ve bilişsel işlevlerde anlamlı fark yaratamayacak kadar az atak geçirmiş olmasında eklenince, bulgu şaşırtıcı değildir. Oysa yine çalışmamızda, ileride değinileceği üzere, kötü prognostik ölçüt olan spinal tutulumun varlığı EBNA düzeyinin daha yüksek olması ile ilişkilidir. Bu veri ile birleştirildiğinde, katılımcı sayısının arttırılması durumunda engellilik farkının ortaya konulmasının muhtemel olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda atak tipinin EBNA titreleri üzerine etkisi incelenerek EBNA titre yüksekliğinin MS'deki etkileri daha kapsamlı bir şekilde ele alınmaya çalışılmıştır. MS'li

bireylerde optik nevrit ve sensoriyel atak iyi prognoz göstergesiyken, motor, serebellar atak ve sfinkter kontrolünün bozulduğu spinal atak kötü prognoz göstergesidir (153). Tutulum özelliğinin etkisini değerlendirmek için çalışmaya katılan olgulardan spinal atağı (kötü prognostik ölçüt) olan olgularla, optik nevriti (iyi prognostik ölçüt) olan olguların EBNA titreleri mercek altına alınmıştır. Spinal atağı olanların EBNA titresi ortalaması 994,5 saptanmıştır. Optik nevrit atağı olanlarda ortalama 172 saptanmıştır. Fark istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı saptanmıştır. Ayrıca spinal atağı olan olguların EDSS puanları optik nevrit atağı geçirenler göre anlamlı biçimde yüksek saptanmıştır. (Spinal atağı olanlarda 3.5 optik nörit atağı olanlarda 2.5) Bu durum EBNA titresinin yüksekliğinin MS’de kötü prognoz ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Farrell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da EBNA titresi yüksekliği EDSS puanı ile doğru orantılı saptanmıştır. Bu durum yaptığımız çalışmadaki sonuçlarla benzerdir (9).

Bu konuya bir başka açıdan bakıldığında; MS ve Klinik İzole Sendrom’lu kişilerde spinal lezyon varlığı veya spinal lezyon gelişiminin relaps riskini arttırdığı ve SPMS’e ilerleyişi hızlandırdığı bilinmektedir (154). Çalışmada spinal lezyonu olan olgularla ve olmayan olguların EBNA titreleri kıyaslanmıştır. Spinal lezyonu olan 49 kişi, spinal lezyonu olmayan 20 kişi saptanmıştır. Spinal lezyonu olan olgularda, EBNA titresi ortalama 223 iken spinal lezyonu olmayan olgularda 124 saptanmıştır. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İki grubun EDSS puanları incelendiğinde, spinal lezyonu olan olguların EDSS ortalaması 2.5 saptanırken, olmayan olguların EDSS ortalaması 2 saptanmıştır. MRG aktivitesi ve EDSS puanının EBNA titresi ile ilişkisine bakan bir diğer çalışmada benzer şekilde MRG lezyon yükünün, EBNA titresi ile korele olduğu gösterilmiştir (Farrell et. al. 2009) (9). Başka bir çalışmada, EBNA titrelerinin kortikal atrofi, MRG lezyon yükü ve kara delik üzerine etkisi incelenmiş; atrofi, lezyon yükü ve kara deliğin fazla olduğu hastalarda EBNA titrelerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (Zivadinov et.al. 2016) (155). EBNA ile MRG lezyon ilişkisini değerlendiren bir başka çalışmada; yüksek EBNA titrelerinin, MRG’de yeni T2 lezyon ve kontrast tutan lezyon miktarını arttırdığı gösterilmiştir (Kvistad et. al.) (3). Yaptığımız çalışmanın MRG aktivitesi üzerinden EBNA-MS ilişkisi katkısı, lezyon lokalizasyonu (spinal) ile sınırlı kalmıştır.

MS’li bireylerde kortizon tedavisi, mevcut enflamasyonu baskılayarak atakta engelliliği belirgin oranda azaltmakta ve iyileşme süresini kısaltmaktadır (156).

Yaptığımız çalışmada tanı almadan önceki bir ay içinde kortizon tedavisi almış olan olgularla, almamış olan olgular da karşılaştırılmıştır. EBNA düzeylerine bakmak için MS tedavisinin geciktirilmesi etik yönden kabul edilemeyeceğinden, son 1 ay içinde atak

nedeniyle kortizon tedavisi görmüş ya da kliniğimizde kortizon tedavisi almış MS'lilerle, bir aydan önce kortizon tedavisi almış veya hiç kortizon tedavisi almamış MS'liler karşılaştırılmıştır. Kortizon alan olguların EBNA titresini ortalaması 99 saptanmıştır. Almayan olguların 232,5 saptanmıştır. Kortizon tedavisi alan olgularda, almayan olgulara oranla EBNA titresinin düşüklüğü istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı saptanmıştır. Bu veri göz önünde bulundurularak, EBNA titrelerinin enflamasyon ile bağıntılı olabileceğini ve MS'lilerde mevcut hastalığın aktivitesi hakkında bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülebilir. Ama bu yaklaşımın spekülasyondan öteye geçebilmesi için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

MS'lilerde atak dönemi enflamasyonun en yoğun olduğu dönemdir. Bu bilgi temel alınarak, geçirilen son atak ile tanı alma arasındaki sürenin EBNA titresine olan etkisi incelenmiştir. Tanı ile atak arasındaki süreyle EBNA titreleri arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. Yani hastanın geçirdiği son atak sonrası tanı alma süresi kıaldıkça yani bir başka deyişle enflamasyon görece yoğun dönemindeyken EBNA titresini daha yüksek saptanırken, tanı alma süresi geciktikçe EBNA titresini daha düşük saptanmıştır. Bu durum EBNA titrelerinin enflamasyonla korele olabileceğini düşündüren bir diğer bulgu olarak gösterilebilir.

MS atak dönemiyle EBV antikorları ilişkisine bakılan çalışmalarda EBV reaktivasyonu ile atak ilişkisi değerlendirilmiştir. Bu durumu incelemek için EBNA ile birlikte EBV reaktivasyonunu gösteren Early Antijen-D incelenmiştir. Wandinger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, relapsı olan hastalarda Early antijen %72 oranında pozitif saptanmıştır, hastalığı sakın seyreden hastalarda bu oran %0 saptanmıştır. Bu çalışmada, atak dönemiyle EBNA titreleri arasındaki ilişki incelenmemiştir (11). Yaptığımız çalışmada mevcut atak durumu, reaktivasyon ve Early antijen incelemesi yapılmadan, EBNA titresini değerlendirilmiştir.

Başka bir çalışmada EBV reaktivasyonu ve early antijenin klinik relaps ile ilişkisine bakılmıştır. 1.7 yıl takip edilen 73 RRMS'li bireyde, EBV reaktivasyonu ve atak arasında bir ilişki saptanmamıştır (148). Atak dönemiyle EBV antikor ve antijenleri arasındaki ilişki üzerine iki farklı çalışmada çelişkili sonuçlar saptanmıştır. Bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerektiği düşünülmektedir.

İlk atak ile tanı arasında geçen süre ile EBNA titreleri arasında korelasyon saptanmamıştır. MS ile ilgili literatürdeki bilgiler göz önüne alındığında, tanı süresi uzadıkça hastalığın ilerlemesi ve buna ikincil olarak EBNA titrelerinin yüksek saptanması beklenebilir fakat şunu da göz önünde bulundurmak gerekir ki ilk atak ile tanı arasındaki sürenin uzun olması, hastanın atağının hafif olması, atak ile ilişkili belirtilerin kısa sürede düzelmesi ve

hastalığın uzun süre sessiz kalması ile ilişkili olabilmektedir. Böyle bir durumda ilk atak ile tanı arasındaki sürenin uzaması, EBNA titrelerinin daha düşük olmasına neden olabilir. Ayrıca, en az iki atak geçirmiş “geç tanı”lı MS’lilerin, çalışmamızdaki sayılarının görece az olması da bu incelemenin optimum değerlendirilememiş olmasına zemin hazırlamış olabilir. Bu değerlendirmenin yapılabilmesi için, çok sayılı geniş kapsamlı daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Son olarak EBNA titreleriyle, EDSS ve diğer bilişsel, fiziksel testlerin ilişkisi değerlendirilmiştir. Farrell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada EBNA titrelerinin yüksekliği ile EDSS arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Yapılan bu çalışmada fiziksel ve kognitif testler hastalara uygulanmamıştır (9).

Yaptığımız çalışmada, EBNA titreleriyle EDSS ve fiziksel, bilişsel testler arasında korelasyon saptanmamıştır. Bu durum, olguların tamamının ilk veya ikinci ataklarının olması nedeniyle henüz EDSS ve fiziksel, bilişsel testlerde istatistiksel olarak anlamlı fark yaratacak düzeyde engelliliklerinin gelişmemiş olması ile ilişkilendirilebilir. İlk atağını geçiren MS’li bireylerin büyük çoğunluğunun engellilik gelişmeden düzeldiği bilinmektedir. Aynı şekilde ikinci ataktan sonra engellilik düzeyleri de oldukça düşük saptanmaktadır. Atak sayısı arttıkça engellilik düzeyi ilerlemektedir. Bu durumda EDSS ve diğer fiziksel, bilişsel testlerdeki değerlerde anlamlı farklılıklar oluşabilir. Çalışmaya alınacak olgu sayısının arttırılması da bir korelasyon oluşmasına katkı sağlayabilir. Ayrıca çalışmamızda atak tipinin ve lezyon lokalizasyonunun EBNA titresini ve EDSS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu durum atak sayısı daha fazla olan gruplarda ve daha çok kişiyle yapılan çalışmalarda EDSS’nin EBNA titresine korelasyonunun olma ihtimalinin daha yüksek olabileceğini gösterebilir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı alınan hasta sayısının azlığıdır. Sınırlı sayıda hasta alınmasının en önemli nedeni, çalışmanın hasta alım sürecinin, halen devam etmekte olan Sars-Cov-2 pandemisine rastlamış olmasıdır. Çalışma sırasında en üst düzeyde bulaş güvenliği sağlanmış olmasına karşın, yapılan fiziksel ve bilişsel testlerin güvenilirliği açısından hasta sayısı sınırlanmak zorunda kalınmıştır. Saptanan anlamlı ilişkilerin daha belirgin ve sınırda bağıntıların varlığının gösterilmesi hasta sayısının arttırılmasıyla mümkün olabilir. Bir diğer kısıtlılık sağlıklı kontrol grubunun olmamasıdır. Her ne kadar, birincil amacımız seroprevalans olmasa da MS’lilerde EBNA pozitifliğinin %100 saptanması nedeniyle, sağlıklı kontrol grubunun varlığı ile bu sıklığın anlamlılığının test edilmesi yerinde olurdu.

SONUÇ

MS ve EBV ilişkisini etyolojik açıdan araştıran çok sayıda çalışma vardır fakat EBV antikorlarının MS ile ilişkisini inceleyen çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır. Yaptığımız çalışmada, EBNA'nın MS'deki tüm prognostik faktörlerle ve hastalık aktivitesi ile ilişkisi kapsamlı bir şekilde ele alınmaya çalışılmıştır ve EBNA titrelerinin yüksekliğinin atak sıklığıyla, MRG'deki lezyon yaygınlığıyla, atak tipi ve enflamasyon ile ilişkisi ve kötü prognostik faktörlerle bağıntısı gösterilmeye çalışılmıştır. Özellikle atak tipinin ve atak sıklığının EBNA ile ilişkisi ve yakın zamanda kortizon tedavisi almanın ve atak ile tanı alma arasındaki sürenin EBNA titrelerine olan etkisi çalışmamızın özgün değerlerindendir. EBV ile MS arasında bu denli sıkı görülen ilişkinin klinik ve temel bilimsel çalışmalara yöneltici olması beklenebilir. Nitekim EBV ile MS arasındaki ilişki, öyle anlaşıyor ki, aynı zamanda etyopatogenez düzeyini de içermektedir. Dolayısıyla tedavi yönetimine de katkısı olacak potansiyel araştırma alanları sunmaktadır. Yakın gelecekte bu konuyla ilgili daha kapsamlı ve daha çok çalışma yapılmasını umuyoruz.

KAYNAKÇA

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. The Lancet. 2008.
2. Leibovitch EC, Caruso B, Ha SK, Schindler MK, Lee NJ, Luciano NJ, et al. Herpesvirus trigger accelerates neuroinflammation in a nonhuman primate model of multiple sclerosis. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2018
3. Kvistad S, Myhr KM, Holmøy T, Bakke S, Beiske AG, Bjerve KS, et al. Antibodies to Epstein-Barr virus and MRI disease activity in multiple sclerosis. Mult. Scler. J. 2014;20(14):1833–40.
4. Thacker EL, Mirzaei F, Ascherio A. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis meta-analysis. Annals of Neurology. 2006
5. Hohlfeld R, Wekerle H. Autoimmune concepts of multiple sclerosis as a basis for selective immunotherapy: From pipe dreams to (therapeutic) pipelines. Proc. Natl. Acad. Sci. 2004
6. Lassmann H, Niedobitek G, Aloisi F, Middelcorp JM. Epstein-Barr virus in the multiple sclerosis brain: A controversial issue-report on a focused workshop held in the Centre for Brain Research of the Medical University of Vienna, Austria. Brain. 2011
7. Greenfield AL, Hauser SL. B-cell Therapy for Multiple Sclerosis: Entering an era. Annals of Neurology. 2018.
8. Veroni C, Serafini B, Rosicarelli B, Fagnani C, Aloisi F. Transcriptional profile and Epstein-Barr virus infection status of laser-cut immune infiltrates from the brain of patients with progressive Multiple sclerosis. J. Neuroinflammation. 2018
9. Farrell RA, Antony D, Wall GR, Clark DA, Fisniku L, Swanton J, et al. Humoral immune response to EBV in multiple sclerosis is associated with disease activity on MRI. Neurology. 2009;73 (1):32–8.
10. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. Annals of Neurology. 2007.

11. Wandinger KP, Jabs W, Siekhaus A, Bubel S, Trillenber P, Wagner HJ, et al. Association between clinical disease activity and Epstein-Barr virus reactivation in MS. *Neurology*. 2000
12. Loma I, Heyman R. Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment. *Curr. Neuroparmacol*. 2011;9(3):409–416.
13. Kurtzke JF. Epidemiology and etiology of multiple sclerosis. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am*, 2005. 16 (2): p. 327-49.
14. Hawker, K. and E. Frohman, Multiple sclerosis. *Prim Care*, 2004. 31(1): p. 201-
15. Turk Boru, U., et al., Prevalence of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, Istanbul, Turkey. *Neuroepidemiology*, 2006. 27 (1): p. 17-21.
16. W. Ian McDonald, John H. Noseworthy. Multiple Sclerosis 2. In: Roland Martin, Claudia F. Lucchinetti, W. Brück, (eds). *Immunology, Pathology and Pathogenesis* (First ed) Butterworth-Heinemann, Philadelphia 2003, pp. 33-113.
17. Aeron E Miller, Fred D Lublin, Patricia K Coyle. *Multiple Sclerosis in Clinical Practice* (First ed) Taylor & Francis Group, London 2003, pp. 1-29, 103-29.
18. Hickey, W.F., The pathology of multiple sclerosis: a historical perspective. *J Neuroimmunol*, 1999. 98 (1): p. 37-44.
19. Ramagopalan Sv, Dobson R, Meier Uc, Giovannoni G. multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *lancet neurol* 2010; 9: 727– 739.
20. Kurtzke JF. Epidemiology in multiple sclerosis: a pilgrim's progress. *Brain* 2013; 136: 2904– 2917.
21. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection. *Ann Neurol* 2007; 61: 288– 299.

22. Pakpoor J, Disanto G, Gerber JE, et al. The risk of developing multiple sclerosis in individuals seronegative for Epstein–Barr virus: a meta-analysis. *Mult. Scler.* 2013; 19: 162–166.
23. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Handunnetthi L, Giovannoni G, Ramagopalan SV. An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis. *Plos One* 2010; 5: e12496.
24. Lang HLE, Jacobsen H, Ikemizu S, et al. A functional and structural basis for TCR cross-reactivity in multiple sclerosis. *Nat. Immunol* 2002; 3: 940– 943.
25. Tracy SI, Kakalacheva K, Lünemann JD, Luzuriaga K, Middeldorp J, ThorleynLawson DA. Persistence of Epstein–Barr virus in self-reactive memory B cells. *J Virol* 2012; 86: 12330– 12340.
26. Sintzel MB, Rametta M, Reder AT. Vitamin D and multiple sclerosis: a comprehensive review. *Neurol Ther* 2018; : 59– 85.
27. Palacios N, Alonso A, Brønnum Hansen H, Ascherio A. Smoking and increased risk of multiple sclerosis: parallel trends in the sex ratio reinforce the evidence. *Ann Epidemiol* 2011; 21: 536– 542.
28. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan SV. Smoking and multiple sclerosis: an updated metanalysis. *Plos. One* 2011; 6: e16149.
29. Hollenbach JA, Oksenberg JR. The immunogenetics of multiple sclerosis: a comprehensive review. *J Autoimmun* 2015; 64: 13– 25
30. Beecham AH, Patsopoulos NA, et al. Analysis of immunerelated loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat. Genet.* 2013; 45: 1353– 1360.
31. Matsui M. Multiple sclerosis immunology for clinicians. *Neurol Asia.* 2008; 13:195–8.

32. Prat E, Martin R. The immunopathogenesis of multiple sclerosis. *J Rehabil. Res. Dev.* 2002. Apr;39 (2):187–99.
33. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu. Rev. Immunol.* 2005. Apr;23 (1):683–747
34. Henderson APD, Barnett MH, Parratt JDE, Prineas JW. Multiple sclerosis: distribution of inflammatory cells in newly forming lesions. *Ann Neurol.* 2009. Dec;66 (6):739–53.
35. Lohr J, Knoechel B, Caretto D, Abbas AK. Balance of Th1 and Th17 effector and peripheral regulatory T cells. *Microbes. Infect.* 2009. Apr;11 (5):589–93.
36. Louten J, Boniface K, de Waal Malefyt R. Development and function of TH17 cells in health and disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009. May; 12 (5):1004–11
37. Stromnes IM, Cerretti LM, Liggitt D, Harris RA, Goverman JM. Differential regulation of central nervous system autoimmunity by TH1 and TH17 cells. *Nat Med.* 2008. Mar;14 (3):337–42.
38. Oukka M. Interplay between pathogenic Th17 and regulatory T cells. *Ann. Rheum. Dis.* 2007. Nov 1;66
39. Dalakas MC. B cells as therapeutic targets in autoimmune neurological disorders. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2008. Oct;4 (10):557–67.
40. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. *Lancet.* 2001. Jun;357 (9270):1777–89
41. Crawford A, Macleod M, Schumacher T, Corlett L, Gray D. Primary T cell expansion and differentiation in vivo requires antigen presentation by B cells. *J Immunol.* 2006. Mar 15;176 (6):3498–506.

42. Magliozzi R, Howell OW, Reeves C, Roncaroli F, Nicholas R, Serafini B, et al. A gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in Multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2010. Oct;68 (4):477–93.
43. Ćines L, Maja R, et al. Multiple sclerosis: new aspects of immunopathogenesis *Acta. Clin. Croat.* 2018 57 (2): 352-361
44. Gelfand JM. Multiple sclerosis: diagnosis, differential diagnosis, and clinical presentation. *Handb. Clin. Neurol.* 2014; 122:269–290.
45. Bejaoui K, Rolak LA. What is the risk of permanent disability from a multiple sclerosis relapse? *Neurology* 2010; 74: 900.
46. Matthews B. Compston A, Ebers GC, Lassman H, McDonald WI, Matthews B, Wekerle H, symptoms and signs of Multiple sclerosis. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 3 ed. London: Churchill Livingstone; 1998: 145-190.
47. Goodin DS. Survey of Multiple sclerosis in northern California. Northern California MS Study Group. *Mult. Scler.* 1999; 5: 78-88.
48. Kesselring J, Thompson AJ. Spasticity, ataxia and fatigue in multiple sclerosis. *Baillieres Clin. Neurol.* ;1997; 6: 429-45.
49. Ford HL, Johnson MH. Telling your patient he/she has multiple sclerosis. *Postgrad. Med. J.* ;1995; 71:449-52.
50. Joy JE, Johnston RB Jr. Institute of Medicine (US) Committee on Multiple Sclerosis: Current Status and Strategies for the Future; National Academic Press (2001)
51. Chia YW, Fowler CJ, Kamm MA, Henry MM, Lemieux MC, Swash M. Prevalence of bowel dysfunction in patients with Multiple sclerosis and bladder dysfunction. *J Neurol.* 1995;242:105-8.

52. Anderson D, Cox T. Visual Signs and Symptoms. Paty DW, Ebers GC, Multiple Sclerosis. Philadelphia, Davis Company; 1980: 229-256.
53. Wikstrom J, Poser S, Ritter G. Optic neuritis as an initial symptom in multiple sclerosis. *Acta. Neurol. Scand.* 1980; 61:178-85.
54. Purvin V. Optic neuritis. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 1998; 9:3-9.
55. Werring DJ, Bullmore ET, Toosy AT, et al. Recovery from optic neuritis is associated with a change in the distribution of cerebral response to visual stimulation: a functional magnetic resonance imaging study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*; 2000; 68:441-9.
56. Anderson D, Cox T. Visual Signs and Symptoms. Paty DW, Ebers GC, Multiple Sclerosis. Philadelphia, PA: F.A. Davis Company; 1998: 229-256.
57. Meienberg O, Muri R, Rabineau PA. Clinical and oculographic examinations of saccadic eye movements in the diagnosis of multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* ;1986; 43: 438-43.
58. Betts CD, Jones SJ, Fowler CG, Fowler CJ. 1994. Erectile dysfunction in multiple sclerosis. Associated neurological and neurophysiological deficits, and treatment of the condition. *Brain*; 117:1303-10.
59. Ghezzi A, Malvestiti GM, Baldini S, Zaffaroni M, Zibetti A. 1995. Erectile impotence in multiple sclerosis: a neurophysiological study. *J. Neurol.* 242:123-6.
60. Barak Y, Achiron A, Elizur A, Gabbay U, Noy S, Sarova-Pinhas I. 1996. Sexual dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis: magnetic resonance imaging, clinical, and psychological correlates. *J. Psychiatry Neurosci.* 21:255-8.
61. Hulter BM, Lundberg PO. Sexual function in women with advanced multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*; 1995 59:83-6.
62. Stenager E, Knudsen L, Jensen K. Acute and chronic pain syndromes in multiple sclerosis. *Acta. Neurol. Scand.* 1991 84:197-200.

63. Moulin DE, Foley KM, Ebers GC. Pain syndromes in multiple sclerosis. *Neurology*; 1988. 38:1830-4.
64. Chakravorty BG. 1966. Association of trigeminal neuralgia with multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 14:95-9.
65. Vermote R, Ketelaer P, Carton H. 1986. Pain in multiple sclerosis patients. A prospective study using the Mc Gill Pain Questionnaire. *Clin. Neurol Neurosurg.* ; 88:87-93.
66. Moulin DE, Foley KM, Ebers GC. 1988. Pain syndromes in multiple sclerosis. *Neurology.*; 38:1830-4.
67. Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in Multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology.*;1991: 41:692-6.
68. Fischer JS, Rudick RA, Goodkin DE, Assessment of neuropsychological function Multiple Sclerosis Therapeutics. London, UK: Martin Dunitz Ltd.; 1999:31-47.
69. Allen DN, Goldstein G, Heyman RA, Rondinelli T. Teaching memory strategies to persons with Multiple sclerosis. *J. Rehabil. Res. Dev.* ;1998: 35:405-410.
70. Fischer JS, Foley FW, Aikens JE, Ericson GD, Rao SM, Shindell S. What do we really know about cognitive dysfunction, affective disorders, and stress in multiple sclerosis? A practitioner's guide. *J. Neuro Rehab*. 1994: 8:141-164.
71. Amato MP, Ponziani G, Pracucci G, Bracco L, Siracusa G, Amaducci L. Cognitive impairment in early-onset Multiple sclerosis. Pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow-up. *Arch. Neurol*. 1995: 52:168-72.
72. Cottrell SS, Wilson Sak. The affective symptomatology of disseminated sclerosis. *J. Neurol. Psychopathol*. 1926 7:1-30.

73. Nyenhuis DL, Rao SM, Zajecka JM, Luchetta T, Bernardin L, Garron DC. Mood disturbance versus other symptoms of depression in multiple sclerosis. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 1995; 1:291-6.
74. Remick RA, Sadovnick AD. Depression and suicide in Multiple sclerosis. Thompson AJ, Polman C, Hohlfeld R, *Multiple Sclerosis: Clinical Challenges and Controversies* . London: Martin Dunitz Ltd; 1997:243-251.
75. Krupp LB, Alvarez LA, Larocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1988; 45: 435-7.
76. Thompson AJ, Polman C, Hohlfeld R, *Multiple Sclerosis: Clinical Challenges and Controversies*. London: Martin Dunitz. 1997
77. Diagnosis of Multiple sclerosis: comparison of the Poser criteria and the new McDonald criteria. *Acta. Neurol. Scand.* 2004; 109: 385–389.
78. Schumacher et al. Experimental therapy trials in MS
79. C.H.Polman, S.C.Reingold. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria *Ann. Neurol.* 2011 69 (2): 292–302.
80. A.J.Thompson, B.L.Wandell,F.Barkhoff. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria *Lancet Neurol.* 2018;17 (2) 162-173
81. M.P.Wattjes,M.D.Steenwijk. MRI in the Diagnosis and Monitoring of Multiple Sclerosis: An Update *Clin Neuroradiol.* 2015 157-65
82. Freedman MS, Selchen D, Arnold DL, et al. Canadian Multiple Sclerosis Working Group. Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. *Can. J. Neurol. Sci.* 2013;40(3):307–323.
83. Interferon β For Multiple Sclerosis Cold Spring Harb. *Perspect. Med.* 2018 Nov 1;8 (11):

84. Alex Thelis, Omar Khan. Glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2007 Apr; 3 (2): 259–267.
85. Pham TH, Okada T, Matloubian M, Lo CG, Cyster JG. S1P1 receptor signaling overrides retention mediated by G α i-coupled receptors to promote T cell egress. Immunity. 2008;28 (1):122–133.
86. Chiba K, Yanagawa Y, Masubuchi Y, et al. FTY720, a novel immunosuppressant, induces sequestration of circulating mature lymphocytes by acceleration of lymphocyte homing in rats. I. FTY720 selectively decreases the number of circulating mature lymphocytes by acceleration of lymphocyte homing. J Immunol. 1998;160 (10):5037–5044.
87. Yanagawa Y, Sugahara K, Kataoka H, Kawaguchi T, Masubuchi Y, Chiba K. FTY720, a novel immunosuppressant, induces sequestration of circulating mature lymphocytes by acceleration of lymphocyte homing in rats. II. FTY720 prolongs skin allograft survival by decreasing T cell infiltration into grafts but not cytokine production in vivo. J Immunol. 1998;160 (11):5493–5499.
88. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral Fingolimod in relapsing Multiple sclerosis. N. Engl. J. Med. 2010;362 (5):387–401.
89. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral Fingolimod or intramuscular interferon for relapsing Multiple sclerosis. N. Engl. J. Med. 2010;362 (5):402–415.
90. Jiwon Oh. Teriflunomide in the treatment of Multiple sclerosis: current evidence and future prospects Ther. Adv. Neurol. Disord. 2014 Sep; 7 (5): 239–252.
91. Limsakun T., Menguy-Vacheron F. Pharmacokinetics of oral Teriflunomide, a novel oral disease-modifying agent under investigation for the treatment of multiple sclerosis. In: Proceedings of the 62nd Annual Meeting of the American Academy of Neurology, Toronto, 2010 abstract P.05.032
92. R.Bomprezzi. Dimethyl fumarate in the treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis: an overview Ther. Adv. Neurol. Disord. 2015 Jan; 8 (1): 20–30.

93. Biogen Idec Tecfidera (Dimethyl Fumarate): 2013
94. De Jong R., Bezemer A., Zomerdijs T., Van de Pouw-Kraan T., Ottenhoff T., Nibbering P. Selective stimulation of T helper 2 cytokine responses by the anti-psoriasis agent monomethyl fumarate. *Eur. J. Immuno.* 1996; 26: 2067–2074.
95. Gold R., Kappos L., Arnold D., Bar-Or A., Giovannoni G., Selmaj K., et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing Multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 1098–1107.
96. M.Hutchinson. Natalizumab: A new treatment for relapsing remitting multiple sclerosis *Ther. Clin. Risk. Manag.* 2007 Jun; 3 (2): 259–268.
97. Alasdair J.Coles Alemtuzumab Therapy for Multiple Sclerosis *Neurotherapeutics.* 2013 Jan; 10 (1): 29–33.
98. Yahya Y.Syed. Ocrelizumab: A Review in Multiple Sclerosis *CNS Drugs* 2018 Sep;32 (9):883-890.
99. Lesley J.Scott. Mitoxantrone: a review of its use in multiple sclerosis *CNS drugs* 2004;18 (6):379-96.
100. Smith KJ, McDonald WI. The pathophysiology of multiple sclerosis: The mechanisms underlying the production of symptoms and the natural history of the disease. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 1999; 354:1649–73.
101. Waxman SG. Sodium channel blockade by antibodies: A new mechanism of neurological disease *Ann. Neurol.* 1995; 37:421–3.
102. Calabrese V, Scapagnini G, Ravagna A, Bella R, Foresti R, Bates TE, et al. Nitric oxide synthase is present in the cerebrospinal fluid of patients with active Multiple sclerosis and is

associated with increases in Cerebrospinal Fluid protein nitrotyrosine and S-nitrosothiols and with changes in glutathione levels. *J Neurosci Res.* 2002;70: 580–7.

103. Sellebjerg F, Frederiksen JL, Nielsen PM, Olesen J. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral, high-dose methylprednisolone in attacks of MS. *Neurology.* 1998;51: 529–34.

104. Filippini G, Brusaferri F, Sibley WA, Citterio A, Ciucci G, Midgard R, et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in Multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000.

105. Barkhof F, Frequin ST, Hommes OR, Lamers K, Scheltens P, Van Geel WJ, et al. A correlative triad of gadolinium-DTPA MRI, EDSS, and CSF-MBP in relapsing Multiple sclerosis patients treated with high-dose intravenous methylprednisolone. *Neurology.* 1992; 42:63–7.

106. Barkhof F, Tas MW, Frequin ST, Scheltens P, Hommes OR, Nauta JJ, et al. Limited duration of the effect of methylprednisolone on changes on MRI in multiple sclerosis. *Neuroradiology.* 1994; 36:382–7.

107. Dovio A, Perazzolo L, Osella G, Ventura M, Termine A, Milano E, et al. Immediate fall of bone formation and transient increase of bone resorption in the course of high-dose, short-term glucocorticoid therapy in young patients with Multiple sclerosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 4923–8.

108. Lyons PR, Newman PK, Saunders M. Methylprednisolone therapy in Multiple sclerosis: A profile of adverse effects. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1988; 51:285–7.

109. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW. et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol.* 1999;46: 878–86.

110. Ruprecht K, Klinker E, Dintelmann T, Rieckmann P, Gold R. Plasma exchange for severe optic neuritis: Treatment of 10 patients. *Neurology.* 2004; 63:1081–3.

111. CDC. Epstein-Barr Virus and Infectious Mononucleosis. (2016).
112. Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* (1964) 1 (7335):702–3
113. Young LS, Rickinson AB. Epstein-Barr virus: 40 years on. *Nat. Rev. Cancer* (2004) 4 (10):757–68
114. Tzellos S, Farrell PJ. Epstein-Barr virus sequence variation-biology and disease. *Pathogens* (2012) 1 (2):156–74
115. Santpere G, Darre F, Blanco S, Alcami A, Villoslada P, Mar Alba M, et al. Genome-wide analysis of wild-type Epstein-Barr virus genomes derived from healthy individuals of the 1,000 genomes project. *Genome Biol. Evol.* (2014) 6 (4):846–60
116. Gerber P, Walsh JH, Rosenblum EN, Purcell RH. Association of EB-virus infection with the post-perfusion syndrome. *Lancet* (1969) 1 (7595):593–5
117. Trottier H, Buteau C, Robitaille N, Duval M, Tucci M, Lacroix J, et al. Transfusion-related Epstein-Barr virus infection among stem cell transplant recipients: a retrospective cohort study in children. *Transfusion* (2012) 52 (12):2653–63
118. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens – part B: biological agents. *Lancet Oncol* (2009) 10 (4):321–2.
119. Böhm D. Investigation of the mechanism of Epstein-Barr virus latent membrane protein 1-mediated NF- κ B activation [Dissertation]. Berlin: The Free University of Berlin (2010).
120. Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, Moore PS, Roizman B, Whitley R, et al. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*. Cambridge: Cambridge University Press Cambridge University Press 2007; (2007).

121. Münz C. Epstein Barr Virus Volume 1 – One Herpes Virus: Many Diseases. Switzerland: Springer (2015).
122. Rickinson AB, Young LS, Rowe M. Influence of the Epstein-Barr virus nuclear antigen EBNA 2 on the growth phenotype of virus-transformed B cells. *J. Virol.* (1987) 61 (5):1310–7
123. Wang D, Liebowitz D, Kieff E. An EBV membrane protein expressed in immortalized lymphocytes transforms established rodent cells. *Cell* (1985) 43 (3 Pt 2):831–40
124. Kaye KM, Izumi KM, Kieff E. Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 is essential for B-lymphocyte growth transformation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1993) 90 (19):9150–4
125. Kilger E, Kieser A, Baumann M, Hammerschmidt W. Epstein-Barr virus-mediated B-cell proliferation is dependent upon latent membrane protein 1, which simulates an activated CD40 receptor. (1998) 17 (6):1700–9
126. Miller WE, Mosialos G, Kieff E, Raab-Traub N. Epstein-Barr virus LMP1 induction of the epidermal growth factor receptor is mediated through a TRAF signaling pathway distinct from NF-kappaB activation. *J. Virol.* (1997) 71 (1):586–94.
127. Yoshizaki T, Sato H, Furukawa M, Pagano JS. The expression of matrix metalloproteinase 9 is enhanced by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* (1998) 95 (7):3621
128. Mainou B. Biologic and Molecular Properties of LMP1: CTARs, Strains, and Beyond [Dissertation]. Carolina: University of North Carolina; (2007).
129. Maurmann S, Fricke L, Wagner HJ, Schlenke P, Hennig H, Steinhoff J, Et Al. Molecular parameters for precise diagnosis of asymptomatic Epstein-Barr virus reactivation in healthy carriers. *J. Clin. Microbiol.* (2003) 41 (12):5419
130. Laichalk LL, Thorley-Lawson DA. Terminal differentiation into plasma cells initiates the replicative cycle of Epstein-Barr virus in vivo. *J. Virol.* (2005) 79 (2):1296

131. Hess RD. Routine Epstein-Barr virus diagnostics from the laboratory perspective: still challenging after 35 years. *J. Clin. Microbiol.* (2004) 42 (8):3381
132. De Paschale M, Clerici P. Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection: problems and solutions. *World J. Virol.* (2012) 1 (1):31–43
133. Van Grunsven WM, Van Heerde EC, De Haard HJ, Spaan WJ, Middeldorp JM. Gene mapping and expression of two immunodominant Epstein-Barr virus capsid proteins. *J Virol* (1993) 67 (7):3908–16.
134. Dunmire SK, Hogquist KA, Balfour HH. Infectious mononucleosis. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* (2015) 390 (Pt 1):211
135. Balfour HH, Dunmire SK, Hogquist KA. Infectious mononucleosis. *Clin. Transl. Immunol* (2015) 4 (2):e33.
136. Bauer G. Simplicity through complexity: immunoblot with recombinant antigens as the new gold standard in Epstein-Barr virus serology. *Clin. Lab.* (2001) 47 (5–6):223–30.
137. Crowley A, Connell J, Schaffer K, Hall W, Hassan J. Is there diagnostic value in detection of immunoglobulin G antibodies to the Epstein-Barr virus early antigen? *Biores Open Access* (2012) 1 (6):291–6.10.1089/biores.2012.0274
138. The role of Epstein-Barr virus in Multiple sclerosis: from molecular pathophysiology to in vivo imaging *Neural. Regen. Res.* 2019 14 (3): 373–386.
139. R.M.Lucas, A.M.Hughes. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2011 1142-8
140. Evan L.Thecker. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a meta-analysis *Ann Neurol* 2006 Mar;59 (3): 499-503
141. Richard M.Ransohoff The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the central nervous system *Nat. Rev. Immunol* 2012 Sep;12 (9): 623-35.

142. S.Jarius, P.Eichhorn. The MRZ reaction as a highly specific marker of multiple sclerosis: re-evaluation and structured review of the literature *J. Neurol.* 2017 Mar;264 (3): 453-466.
143. Ruprecht K. Absence of Epstein-Barr virus seronegativity in a large cohort of patients with early Multiple sclerosis *Ectrimis online library* 2018
144. Morandi et. al. EBV Infection Empowers Human B Cells for Autoimmunity: Role of Autophagy and Relevance to Multiple Sclerosis *J Immunol* July 15, 2017, 199 (2) 435-448
145. Komabella et. al. EBV-specific immune responses in patients with multiple sclerosis responding to IFN β therapy *Multi. scler.*2012;18(5): 605-9
146. Martin Laurence, julian B. Leon. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: Updating Pender's hypothesis *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2017 16:8-14.
147. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33(11):1444–52.
148. Buljevac D, Van Doornum GJJ, Flach HZ, Groen J, Osterhaus ADME, Hop W, et al. Epstein-Barr virus and disease activity in Multiple sclerosis. *J. Neurol Neurosurg. Psychiatry.* 2005
149. Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC. The Multiple sclerosis functional composite measure (MSFC): An integrated approach to MS clinical outcome assessment. In: *Multiple Sclerosis.* 1999. p. 244–50.
150. Ozakbas S, Yigit P, Cinar BP, Limoncu H, Kahraman T, Kösehasanogullari G. The Turkish validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) battery. *BMC Neurol.* 2017;
151. Torkilsen, H.Nyland, H.Mymre Epstein–Barr virus reactivation and multiple sclerosis *European Journal of Neurology* 2008, 15: 106–108

152. Bradley's Neurology in clinical practice. 7th edition. 2016:1164

153. Roberto Bergamaschi Prognostic factors in multiple sclerosis

Int. Rev. Neurobiol 2007;79:423-47

154. Nikuni Davda, Emma Tallantyre, Neil P. Robertson Early MRI predictors of prognosis in multiple sclerosis 2019. 266, 3171–3173

155. Robert Zivadinov, Nicole Cerza, Jesper Hagemeyer, Ellen Carl, Darlene Badgett, Deepa P. Ramasamy, Bianca Weinstock-Guttman, Murali Ramanathan Humoral response to EBV is associated with cortical atrophy and lesion burden in patients with MS 2016

156. Verena L. Leussink, Stefan Jung, High-Dose methylprednisolone therapy in Multiple Sclerosis Induces Apoptosis in Peripheral Blood Leukocytes Arch. Neurol. 2001;58 (1):91-97.

EKLER

Ek 4. Olgu Rapor Veri Kayıt Formu Örneği - MS

Rumuz			
Doğum tarihiniz/yaş			
Cinsiyetiniz	Kadın ☐	Erkek ☐	
Boyunuz kaç?	m		
Kaç kilosunuz?	kg		
Eğitim düzeyiniz	İlkokul ☐	Ortaokul ☐	Lise ☐ Yüksekokul/Üniversite ☐
Çalışma durumunuz nedir?	Çalışıyorum ☐	Çalışmıyorum ☐	Emekliyim ☐ Öğrenciyim ☐
Medeni durumunuz nedir?	Evli ☐	Bekar ☐	Boşandım/Eşim öldü ☐
Aşağıdaki kısımları doldurmanıza gerek yoktur.			
EDSS			
MS tipi			
T25FW	1. deneme:.....	2. deneme:.....	
9DPT	Dominant: 1. deneme:.....	2. deneme:.....	
	Non-dominant: 1. deneme:.....	2. deneme:.....	
MS başlangıç tarihi			
MS tanı tarihi			
MS tanı kategorisi	Erken tanı ☐	Geç tanı ☐	
Hastalık süresi			

CVLT

California Verbal Learning Test

A Listesi Anında Serbest Hatırlama (Immediate Free Recall) 1.Deneme		2.Deneme		3. ve 4.Denemeler		5.Deneme			
Size kelimelerden oluşan bir liste okuyacağım. Dikkatle dinleyin, çünkü okumam bittiğinde, söyleyebileceğiniz kadar çok kelimeyi bana söylemenizi istiyorum. Bunları istediğiniz sırada söyleyebilirsiniz, sadece söyleyebileceğiniz kadar çok kelime söyleyin. Hazır mısınız?		Aynı listeyi tekrar okuyacağım. Daha önceden olduğu gibi, herhangi bir sıralama ile, bana söyleyebileceğiniz kadar çok kelime söyleyin. İlk seferde listeden bana söylemiş olduğunuz kelimeleri de söylediklerinizden emin olun.		Aynı listeyi tekrar okuyacağım. Daha önceden olduğu gibi, herhangi bir sıralama ile, daha önceki listeden söyledikleriniz kelimeler dahil, bana söyleyebileceğiniz kadar çok kelime söyleyin.		Aynı listeyi bir defa daha okuyacağım. Daha önceden olduğu gibi, herhangi bir sıralama ile, daha önceki listeden söyledikleriniz kelimeler dahil, bana söyleyebileceğiniz kadar çok kelime söyleyin.			
Eşit bir aralıkla, her kelimede bir saniyeden biraz daha uzun kalarak A Listesini okuyun. Böylece listedeki tüm kelimeleri okumak 18 ile 20 saniye kadar sürecektir. Sonra şöyle deyin: Şimdi başlayın		Tüm yanıtlan, hatırladıkları sıra ile, kelimesi kelimesine kaydedin. İlk ve sonraki denemelerin sonunda (Yani denek 15 saniye süreyle hiç yanıt vermediğinde ya da daha fazla kelime hatırlamadığını söylediğinde) sadece bir kez tepvik edici bir söz söyleyin (örneğin "Daha başka?")							
1.Deneme		2.Deneme		3.Deneme		4.Deneme		5.Deneme	
	Yanıt Turu		Yanıt Turu		Yanıt Turu		Yanıt Turu		Yanıt Turu
1		1		1		1		1	
2		2		2		2		2	
3		3		3		3		3	
4		4		4		4		4	
A Listesi		5		5		5		5	
kamyon		6		6		6		6	
ıspanak		7		7		7		7	
zürrafa		8		8		8		8	
kitaplık		9		9		9		9	
soğan		10		10		10		10	
motosiklet		11		11		11		11	
dolap		12		12		12		12	
zebra		13		13		13		13	
araba		14		14		14		14	
lamba		15		15		15		15	
kereviz		16		16		16		16	
inek		17		17		17		17	
yazı masası		18		18		18		18	
kayık		19		19		19		19	
sincap		20		20		20		20	
lahana									
Toplam Doğru Sayısı D		Toplam Doğru Sayısı D		Toplam Doğru Sayısı D		Toplam Doğru Sayısı D		Toplam Doğru Sayısı D	
Toplam Tekrar Sayısı T		Toplam Tekrar Sayısı T		Toplam Tekrar Sayısı T		Toplam Tekrar Sayısı T		Toplam Tekrar Sayısı T	
Toplam Yeni Kelime/Hata/ Müdahale Sayısı Y		Toplam Yeni Kelime/Hata/ Müdahale Sayısı Y		Toplam Yeni Kelime/Hata/ Müdahale Sayısı Y		Toplam Yeni Kelime/Hata/ Müdahale Sayısı Y		Toplam Yeni Kelime/Hata/ Müdahale Sayısı Y	

CVLT-II - Turkey/Turkish - Version of 31 Aug 12 - Mapci Institute.
 08688 / CVLT-II_Altı 8, 10-TR-12

BVMT



SDMT

Adı Soyadı:	
Tarih:	
Yaşı:	
Eğitim Durumu (yıl):	
Süre:	Doğru sayı:
Toplam yanıt:	Yanlış sayı:

SDMT - 2011

Kılavuz

(	-	+	+	-	>	+	)	÷
1	2	3	4	5	6	7	8	9

Test

(	-	-	(	+	>	-	+	(	>	-	(	>	(	-
+	>	(	-	-	>	+	+	(	-	>	÷	+	+	)
+	-	+	)	(	+	+	+	)	-	-	÷	+	+	+
-	+	-	(	>	+	(	-	>	+	÷	)	+	>	+
÷	÷	+	÷	+	+	÷	(	+	-	-	>	)	+	+
-	-	(	>	+	-	(	>	÷	+	+	-	+	+	÷

EK 3. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Araştırmanın adı: Epstein Barr Virüsü antikoru yüksek titrede pozitif olan multipl sklerozlu bireylerde erken tanı almanın atak şiddeti ve lezyon yayılımı üzerindeki etkisinin incelenmesi

Araştırmanın amacı: Bu araştırmanın amacı Multipl Skleroz (MS) gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu düşünülen Epstein Barr virüs maruziyetinin hastalığın erken ve geç dönemindeki etkisini araştırmaktır. Bu çalışmaya katılarak bu virüsün MS'li bireylerde hastalığın şiddeti üzerine etkisini incelemeyi amaçlayan ve bu sayede gelecek tedavi çalışmalarına ışık tutması beklenen araştırmamıza katkı sağlamış olacaksınız.

Bu amaç kapsamında MS tanısı almış 102 kişi araştırmaya dahil edilecektir. **Gönüllü katılımcılardan rutin nörolojik muayenelerine ek olarak rutin alınan kanlardan bağımsız ekstra 1 tüp kan alınıp serumdan epstein barr virüs nuklear antijeni bakılacaktır. Kan örneği hasta, tedavi amaçlı nöroloji servisine yatırıldığı sırada alınacaktır.** Ayrıca kısa mesafe yürüme testi ve anketi, el becerisi testi ve bilişsel testler uygulanacaktır.

Bu araştırmaya katılmak size hiçbir zarar vermeyecek, maddi ve manevi yük getirmeyecektir. Anketleri okuma hızınıza bağlı olarak yarım saat içinde işinizin bitmesi ön görülmektedir. Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) gibi kamusal ya da özel sigorta şirketinizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir.

Araştırmada kullanılmak üzere alınan bilgiler ve elde edilen veriler saklı tutulacak ve etik kurul komitesine açık olacaktır. Veriler herhangi bir yayın, rapor veya sunumda kullanılacağında isminiz gizli tutulacaktır. Bu veriler bu çalışmanın devamı niteliğinde olabilecek aynı konudaki çalışmalarda sizin izniniz alınarak kullanılabilir.

Bu araştırmaya katılmama veya katılsanız bile çalışmayı bırakma hakkınız vardır. Ayrıca araştırmacılar da katılımcıyı çalışma dışı bırakma hakkına sahiptir.

Araştırma hakkında öğrenmek istediklerinizi aşağıdaki iletişim bilgilerini kullanarak edinebilirsiniz.

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

Gönüllünün

Adı Soyadı:

Tarih:

Telefon Numarası:

Adresi:

İmza:

Olur Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı Soyadı: Özge Sağıcı

Tarih:

Telefon Numarası: +90 232 4124064

İmza:

Açıklamaları Yapan Araştırmacının

Adı Soyadı: Serkan Özakbaş

Tarih:

Telefon Numarası: +90 232 4124064

İmza:

İletişim Bilgileri:

Prof. Dr. Serkan ÖZAKBAŞ

Telefon: +90 232 4124064

Adres: Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Balçova/İZMİR

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Prof.Dr. Serkan Özakbaş

Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	5362-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Epstein Barr Virüsü Antikoru Yüksek Titrede Pozitif Olan Multipl Sklerozlu Bireylerde Erken Tanı Almanın Atak Şiddeti Ve Lezyon Yayılımı Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr. Serkan Özakbaş Nöroloji A.D.
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐ ÇOK MERKEZLİ ☒

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐	İngilizce ☒	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐

KARAR NO: 2021/1-6	Tarih: 06.2.2021
KARARILGİLEU	Prof. Dr. Serkan B. ha 111 sorumlusu old u 11 "Eps ltn lla rr V iriisii i\ nlikoru Y iiksek Tilred e Pozilil' Ola11 M ullipl Sldcrozlu llircylenle Erken Ta 111 Alm nn111 i\la k ithlcti Ve Lczyon Ya'1hm1 Ozcind cld Elksinin inccclnmsci" isi1111 i k li11ik ra11mnya ail havuru dosyas1 vc ilgili bclgelcr arn11r111an 111 grekc.mm1 . yaklas11n ve j\ntemleri dil..ka tc al111arnk incccl11mi. ctik a>1da11 c;alismm1111 gccc;eklctiril 111csini11 uyg11111 old11g1111a oy b1rligi lie karar vciril111i lir.
ETIK KURULLIGILERI	
Dr. A.1.1\$Mi ES\SI	Dokuz Eylul Universitesi Girisimsel Olmayan Arastirmalar Etik Kurulu Yilncrgcsi Ivi Klinik U11111lamalan Kitavuzu
ETIK KURULLIGILERI	