



T. C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**FİNGOLİMOD VE GLATİRAMER ASETAT KULLANAN İLE
KORUYUCU İLAÇ KULLANMAYAN MULTİPLE SKLEROZ
HASTALARINDA SOCS1, SOCS3, STAT3 VE STAT6
GENLERİNİN mRNA DÜZEYLERİ İLE IL-13 VE IL-22 SİTOKİN
DÜZEYLERİNİN HASTALIK AKTİVİTESİ, PROGNOZ VE
TEDAVİYE YANIT ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. FİDEL DEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2021



T. C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**FİNGOLİMOD VE GLATİRAMER ASETAT KULLANAN İLE
KORUYUCU İLAÇ KULLANMAYAN MULTİPLE SKLEROZ
HASTALARINDA SOCS1, SOCS3, STAT3 VE STAT6
GENLERİNİN mRNA DÜZEYLERİ İLE IL-13 VE IL-22 SİTOKİN
DÜZEYLERİNİN HASTALIK AKTİVİTESİ, PROGNOZ VE
TEDAVİYE YANIT ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr.Fidel DEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. Mehmet Ufuk ALUÇLU

Diyarbakır-2021

**Bu tez Tübitak tarafından 121S391 proje numarası ile
desteklenmiştir**

TEŞEKKÜR

Nöroloji uzmanlık eğitimim ve tez çalışmamın hazırlanması sürecinde her türlü destek ve yardımları ile yanımda olan, bilgi ve tecrübesi ile çalışmama ışık tutan, yol gösteren değerli tez danışmanı hocam aynı zamanda Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Mehmet Ufuk ALUÇLU' ya

Tez projesinin gerek laboratuvar gerek yazım sürecinde engin bilgisi ile bana yol gösteren, her zaman destek olan, motivasyonumu hep yukarı çeken, bilime olan tutkumu daha da arttıran sayın Doç.Dr. Sevgi İRTEGÜN KANDEMİR' e

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım kendileriyle tanışmaktan onur duyduğum sevgili hocalarım Prof.Dr.Yusuf TAMAM, Prof.Dr.Mehmet Uğur ÇEVİK, Prof.Dr. Abdullah ACAR, Doç.Dr.Eşref AKIL, Prof.Dr. Nebahat TAŞDEMİR ve Prof.Dr.Adalet ARIKANOĞLU' na

Asistanlığım sürecinde beraber gece gündüz demeden büyük bir özveriyle çalıştığımız ve tanışmaktan onur duyduğum sevgili hekim arkadaşlarım, sevgili hemşir, hemşire, personel, teknik eleman ve sekreterlerimize;

Tez projesinin laboratuvar sürecinde her daim yanımda olan ve büyük emekleri olan Deniz Evrim KAVAK, Suat MORKUZU ve Fatma Zehra DOKUMACI' YA

Eğitim hayatım boyunca hep yanımda olan, kayıtsız şartsız desteğini hiç esirgemeyen, beni emekle, zorlukla bu günlere getiren, kendilerinin annem ve babam olmasından onur duyduğum sevgili annem Menice DEMİR ve babam Necim DEMİR ile her daim yanımda olan kardeşlerime

Sevgisini ve desteğini her daim yanımda hissettiğim sevgili eşim Pelşin DEMİR' e ve benim en büyük motivasyon kaynağım olan oğullarım Mir Botan ve Miran Robin'e

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım

Dr. Fidel DEMİR

Diyarbakır-2021

ÖZET

Amaç: Amacımız inflamatuvar yanıtın oluşmasında ve regülasyonunda kilit rol oynayan janus kinaz proteinleri (JAK) / Sinyal iletimi ve transkripsiyon aktivatör proteinleri (STAT) / Sitokin sinyal inhibitör proteinleri (SOCS) yolağının bileşenlerinden olan SOCS1, SOCS3, STAT3 ve STAT6 genlerinin messenger ribonükleik asid (mRNA) düzeyleri ile interlökin-13 (IL-13) ve interlökin-22 (IL-22) sitokin düzeylerinin kronik inflamatuvar bir hastalık olan multiple skleroz (MS) patogenezindeki rollerini ve terapötik yanıtı takip etmek için biyobelirteç olabilme potansiyellerini araştırmaktır.

MS inflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize otoimmün bir santral sinir sistemi (SSS) hastalığıdır. Genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin kompleks interaksiyonundan dolayı MS' in patogenezi tam olarak anlaşılmamıştır. MS patogenezinde rol alan birçok sitokin JAK/STAT sinyal yolağını kullanmaktadır. MS hastalarında SOCS proteinleri ve ilişkili oldukları STAT yolakları hem MS etiyolojisi açısından hem de terapötik açıdan daha fazla araştırılması gerekmektedir. MS' de immünolojik faktörler üzerine yoğun çalışmalar yapılmasına rağmen, inflamatuvar yanıtın oluşması ve regülasyonu ile ilişkili olan SOCS1, SOCS3, STAT3 ve STAT6 genlerinin mRNA düzeyleri ile IL-13 ve IL-22 sitokin düzeylerinin hastalık patogenezindeki rolleri, prognoz ve özellikle fingolimod (FTY720) veya glatiramer asetat (GA) kullanan hastalarda tedavi etkinliğinin test edilmesinde biyobelirteç olarak kullanılabilme potansiyelleri bilinmemektedir. Bu nedenle bu projede SOCS1, SOCS3, STAT3 ve STAT6 genlerinin mRNA ekspresyon düzeyleri ile IL-13 ve IL-22 sitokin düzeylerinin MS' de prognozu ve tedavide etkinliğini gösteren bir biyobelirteç ve terapötik hedef olarak kullanılıp kullanılamayacağının belirlenmesi amacı oldukça önemlidir.

Gereç ve Yöntemler: Araştırmamıza Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Nöroloji Anabilim Dalına başvuran 2017 Revize McDonald kriterlerine göre relapsing remitting MS (RRMS) tanısı konulmuş hastalar dahil edildi. Katılımcılar; RRMS tanısı konulmuş 18-55 yaş aralığında olan en az 6 aydır FTY720 kullanan 25 hasta, en az 6 aydır GA kullanan 25 hasta, en az 6 aydır herhangi bir koruyucu MS ilacı kullanmayan

veya henüz koruyucu ilaç başlanmamış yeni tanı 25 hasta ile herhangi bir kronik hastalığı olmayan 25 sağlıklı insandan oluşmaktadır.

Tüm hastalara kan alınma işleminden 30 dakika önce detaylı nörolojik muayne yapıldı ve genişletilmiş özürölülük durum ölçeğı (EDSS) skoru hesaplandı. Tüm hastaların cinsiyet, aile öyküsü, ilk atak şikayeti, ilk atak başlangıç yaşı, hastalık süresi, kullandığı ilaç süresi, son 1 yıldaki toplam atak sayısı, optik nörit (ON) öyküsü, oligoklonal band (OKB), immünglobulin-G (İgG) indexi, görsel uyandırılmış potansiyel (VEP), vücut kitle indexi (BMI) kaydedildi. Tüm katılımcılara D vitamini, B12 vitamini, ferritin, folat, albümin, sedimentasyon (ESR), hemoglobin (HG), lenfosit sayısı çalışıldı. Sigara ve alkol kullanımı sorgulandı. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) sonucu belirlenen mRNA değerleri ile enzim bağlantılı immünosorbent testi (ELİSA) sonucu belirlenen sitokin düzeyleri bu parametrelerle karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda SOCS-1 düzeyleri için en yüksek ortalamanın G grubundaki hastalarda olduğu ve G grubunun diğer gruplardan anlamlı farklılık gösterdiği tespit edilmiştir (sırasıyla p: 0.002, p: 0.0.002 ve p:0.028)). Ayrıca sigara içenlerde SOCS-1 düzeylerinin daha düşük seyrettiğı belirlenmiştir (p: 0.025).

F grubunda tedavi etkinliğı düşük olmayan grupta SOCS-1 ortalaması (0.0476) ve SOCS-3 ortalaması (0.2477), tedavi etkinliğı düşük olan gruptaki SOCS-1 ortalamasından (0.0111) ve SOCS-3 ortalamasından (0.0953) anlamlı olarak daha yüksektir (p değeri sırasıyla SOCS-1 için 0.002, SOCS-3 için 0.003).

SOCS-3 düzeyleri son 1 yıl içinde atak geçirmeyen hastalarda anlamlı oranda daha yüksek iken, 1 atak geçirenlerde daha düşük ve 2 atak geçiren hastalarda ise en düşük seviyede saptanmıştır (p: 0.016). Yapılan korelasyon analizlerinde SOCS-1 düzeyleri ile SOCS-3 düzeyleri arasında anlamlı, pozitif ve kuvvetli bir korelasyon olduğu belirlenmiştir.

IL-13 düzeyinin kontrol grubunda (52.5 ± 28.33), hasta grubuna (29.22 ± 26.27) göre anlamlı oranda daha yüksek olduğu belirlendi. VEP Testi P100 latansında uzama varlığı ile çalışma parametreleri arasındaki ilişki de incelendiğinde STAT-6 düzeyleri sağ gözde latans uzaması olan hastalarda (n: 7) anlamlı oranda daha yüksek

saptanmıştır (p: 0.028). Çalışmamızda SOCS1, SOCS3, STAT3, STAT6 genlerinin mRNA düzeyleri ile IL-13 sitokin düzeyleri diğerklinik, laboratuvar ve demografik özellikler ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık izlenmedi.

Sonuç: Çalışmamız SOCS1, SOCS3, STAT3 ve STAT6 genlerinin mRNA düzeyleri ile IL-13 sitokin düzeylerinin MS patogenezinde rol oynadığını ve tedavi etkinliğinin bir göstergesi olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Multiple skleroz, SOCS, STAT, Fingolimod, Glatiramer asetat



ABSTRACT

Aim: Our aim is to investigate the roles of mRNA levels of SOCS1, SOCS3, STAT3 and STAT6 genes and interleukin-13 (IL-13) and interleukin-22 (IL-22) cytokine levels, which are components of the janus kinase proteins (JAK)/ Signal transduction and transcription activator proteins (STAT) / Cytokine signal inhibitor proteins (SOCS) pathway playing a key role in the formation and regulation of the inflammatory response in the pathogenesis of multiple sclerosis (MS), a chronic inflammatory disease, and their potential to be used as biomarkers following the therapeutic response.

MS is an autoimmune central nervous system (CNS) disease characterized by inflammation, demyelination and axonal damage. The pathogenesis of MS is not fully understood due to the complex interaction of genetic, environmental and immunological factors. Many cytokines involved in the pathogenesis of MS use the JAK/STAT signaling pathway. SOCS proteins and their associated STAT pathways in MS patients need to be investigated further in terms of both MS etiology and therapeutics. Despite intensive studies on immunological factors in MS, the roles of mRNA levels of SOCS1, SOCS3, STAT3 and STAT6 genes, which are associated with the formation and regulation of the inflammatory response, and the roles of IL-13 and IL-22 cytokine levels in the pathogenesis of the disease, prognosis and especially fingolimod (FTY720). or their potential to be used as a biomarker for testing treatment efficacy in patients using glatiramer acetate (GA) is unknown. Therefore, in this project, it is very important to determine whether the mRNA expression levels of SOCS1, SOCS3, STAT3 and STAT6 genes and IL-13 and IL-22 cytokine levels can be used as a biomarker and therapeutic target that shows the prognosis and efficacy of treatment in MS.

Material and Methods: Patients diagnosed with relapsing remitting MS (RRMS) according to the 2017 Revised McDonald criteria, who applied to the Neurology Department at Dicle University Medical Faculty Hospital, were included in our study. Participants; 25 patients diagnosed with RRMS, aged 18-55, using FTY720 for at least 6 months, 25 patients using GA for at least 6 months, 25 newly diagnosed patients who did not use any prophylactic MS drug for at least 6 months or who had

not yet been started on any prophylactic drug, and any chronic disease. It consists of 25 healthy people without the disease.

All patients underwent a detailed neurological examination 30 minutes before blood collection and the expanded disability status scale (EDSS) score was calculated. Gender, family history, first attack complaint, age at onset of first attack, duration of disease, duration of medication used, total number of attacks in the last 1 year, history of optic neuritis (ON), oligoclonal band (OCB), immunoglobulin-G (IgG) index of all patients, visual evoked potential (VEP), body mass index (BMI) were recorded. Vitamin D, vitamin B12, ferritin, folate, albumin, sedimentation (ESR), hemoglobin (Hb), lymphocyte count were studied for all participants. Smoking and alcohol use were questioned. mRNA values determined as a result of polymerase chain reaction (PCR) and cytokine levels determined as a result of enzyme-linked immunosorbent test (ELISA) were compared with these parameters.

Results: In our study, it was determined that the highest mean for SOCS-1 levels was in the G group and that the G group differed significantly from the other groups ($p: 0.002$, $p: 0.002$ and $p: 0.028$, respectively). In addition, it was determined that SOCS-1 levels were lower in smokers ($p: 0.025$).

In the F group, the mean of SOCS-1 (0.0476) and the mean of SOCS-3 (0.2477) in the group with low treatment efficacy were significantly higher than the mean of SOCS-1 (0.0111) and SOCS-3 (0.0953) in the group with low treatment efficacy (p value 0.002 for SOCS-1, 0.003 for SOCS-3, respectively).

While SOCS-3 levels were significantly higher in patients who did not have an attack in the last 1 year, it was found to be lower in patients who had 1 attack and at the lowest level in patients who had 2 attacks ($p: 0.016$). In the correlation analysis, it was determined that there was a significant, positive and strong correlation between SOCS-1 levels and SOCS-3 levels.

It was determined that IL-13 level was significantly higher in the control group (52.5 ± 28.33) than in the patient group (29.22 ± 26.27). When the relationship between the presence of prolongation in the VEP Test P100 latency and the study parameters was

also examined, STAT-6 levels were found to be significantly higher in patients with latency prolongation in the right eye (n: 7) (p: 0.028).

In our study, when the mRNA levels of SOCS1, SOCS3, STAT3, STAT6 genes and IL-13 cytokine levels were compared with other clinical, laboratory and demographic characteristics, no significant difference was observed.

Conclusion: Our study shows that mRNA levels of SOCS1, SOCS3, STAT3 and STAT6 genes and IL-13 cytokine levels play a role in the pathogenesis of MS and can be used as an indicator of treatment efficacy.

Key words: Multiple Sclerosis, SOCS, STAT, Fingolimod, Glatiramer acetate



İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	IV
ABSTRACT	VII
İÇİNDEKİLER	X
TABLolar LİSTESİ.....	XIII
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	XIII
RESİMLER LİSTESİ	XVII
KISALTMALAR LİSTESİ.....	XIV
1.GİRİŞ	1
1.1. Araştırmanın önemi	1
1.2. Araştırmanın hedefi	2
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Multiple Skleroz.....	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	6
2.1.3. Risk faktörleri.....	8
2.1.3.1 Genetik	9
2.1.3.2 D Vitamini.....	10
2.1.3.3 Hormonlar	11
2.1.3.4 Epstein-Barr Virüsü	11
2.1.3.5 Sigara içme.....	12
2.1.3.6 Sosyo-kültürel Düzey	12
2.1.4. Patogenez	12
2.1.4.1 MS İmmünohistopatolojisi.....	12
2.1.4.2 MS İmmünolojik Mekanizmalar	15
2.1.5. Klinik Özellikler.....	17
2.1.5.1. Duyusal Semptomlar	18

2.1.5.2. Optik Nörit	19
2.1.5.3. Motor Semptomlar	21
2.1.5.4. Beyin Sapı Semptomları	21
2.1.5.5. Serebellar Semptomlar	22
2.1.5.6. Mesane ve Barsak Fonksiyon Bozuklukları.....	22
2.1.5.7. Cinsel Fonksiyon Bozuklukları.....	23
2.1.5.8. Kognitif Bozukluklar	23
2.1.5.9. Psikiyatrik Semptomlar	23
2.1.5.10. Epileptik Nöbetler	23
2.1.5.11. Yorgunluk.....	23
2.1.5.12. Baş ağrısı	24
2.1.6. Klinik Sınıflandırma.....	24
2.1.6.1. Klinik İzole Sendrom	26
2.1.6.2. Relapsing Remitting MS	27
2.1.6.3. Sekonder Progresif MS	27
2.1.6.4. Primer Progresif MS	27
2.1.6.5. Relapsing Progresif MS	27
2.1.6.6. Benign MS	28
2.1.7. Prognoz	28
2.1.8. Tanı	30
2.1.9. MS tanısında yardımcı tetkikler	34
2.1.9.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme	34
2.1.9.2. Beyin omurilik sıvısı incelemeleri	39
2.1.9.3. Uyandırılmış potansiyeller	41
2.1.9.4. Optik Koherans Tomografi (OCT).....	42
2.1.10. Ayırıcı Tanı	43
2.1.10.1. MS ilişkili SSS' nin idiyopatik enflamatuvar demiyelinizan hastalıkları ve MS varyantları.....	43
2.1.10.2. MS ile karışabilecek sistemik hastalıklar	51
2.1.11. Tedavi.....	53
2.1.11.1. MS atak özellikleri ve tedavisi	54
2.1.11.2. Hastalık modifiye ediciler ilaçlar (HMEİ).....	56

2.1.11.3. MS' de Semptomatik tedaviler	61
2.2. JAK STAT SOCS YOLAĞI, IL-13, IL22, GLATİRAMER ASETAT, FİNGOLİMOD VE MS	63
2.2.1. JAK STAT SOCS YOLAĞI	63
2.2.2. İnterlökin 13 ve İnterlökin 22	67
2.2.3. Glatiramer asetat ve Fingolimod.....	69
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	74
3.1. Katılımcıların Seçimi.....	74
3.2. Çalışma Metodu	75
3.3. İstatistiksel Analiz.....	81
4. BULGULAR.....	82
4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Temel Özelliklerinin Tanımlanması ve Karşılaştırılması	82
4.2. Hasta ve Kontrol Grubunun SOCS1, SOCS3, STAT3 VE STAT6 Genlerinin mRNA Düzeyleri ile IL-13 ve IL-22 Sitokin Düzeylerinin ve Diğer Parametrelerin Karşılaştırılması	87
5. TARTIŞMA	99
6. SONUÇ	106
7. KAYNAKLAR	107
8. EKLER	135
a. GENİŞLETİLMİŞ ÖZÜRLÜLÜK DURUM ÖLÇEĞİ (EDSS).....	135

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. İmmünohistokimyasal analizde belirlenen MS paternleri.	13
Tablo 2. MS hastalarında ilk atak klinik fenotipi ve görülme oranları	18
Tablo 3. Tanı sırasında kötü progresyon açısından yüksek riskli olabilecek hastaların özellikleri.....	30
Tablo 4. Modifiye McDonald's 2017 Kriterleri.....	33
Tablo 5. MS tutulumunun tipik olduğu yerleşimler.	34
Tablo 6. MS' de BOS değişiklikleri.	39
Tablo 7. NMO 2015 tanı kriterleri	44
Tablo 8. MS, NMOSD ve MOGAD arasındaki temel farklılıklar.	48
Tablo 9. MS tedavisinde kullanılan ilaçlar	53
Tablo 10. I. Basamak tedavide kullanılan ilaçlar.	56
Tablo 11. II. Basamak tedavide kullanılan ilaçlar.....	57
Tablo 12. III.Basamak tedavide kullanılan ilaçlar.	59
Tablo 13. MS' de Semptomatik tedaviler.	61
Tablo 14. SOCS1, SOCS3, STAT3, STAT6 ve GAPDH primer dizileri.....	78
Tablo 15. GAPDH, SOCS1, SOCS3, STAT3 ve STAT6 probe dizileri	78
Tablo 16. qRT-PCR Reaksiyon bileşenleri ve hacimleri.....	79
Tablo 17. Çalışma gruplarında cinsiyet dağılımı	82
Tablo 18. Çalışma gruplarının yaş, ilk atak yaşı, hastalık süresi ve EDSS skorları ..	83
Tablo 19. Çalışmaya alınan MS hastalarının ilk ataklarının klinik fenotipleri	83
Tablo 20. Çalışmaya alınan toplam 75 MS hastasının tedavi gruplarına göre beyin MRG' de tespit edilen tutulum bölgeleri	86
Tablo 21. BMI ve Laboratuvar Verilerinin Gruplara Göre Dağılımı.....	87
Tablo 22. Çalışmada incelenen MS hastaları ve kontrol grubunda incelenen parametrelerin hasta ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması	88
Tablo 23. IL-13 düzeylerinin gruplara göre dağılımı.....	89
Tablo 24. SOCS-1 düzeylerinin gruplara göre dağılımı	90
Tablo 25. SOCS-3 düzeylerinin gruplara göre dağılımı	90
Tablo 26. STAT-3 düzeylerinin gruplara göre dağılımı	91
Tablo 27. STAT-6 düzeylerinin gruplara göre dağılımı	91

Tablo 28. IL-13, SOCS-1, SOCS-3, STAT-3 ve STAT-6 düzeylerinin birbirleriyle ve diğer parametrelerle korelasyonu	95
Tablo 29. IL-13, SOCS-1, SOCS-3, STAT-3 ve STAT-6 düzeylerinin laboratuvar parametreleriyle korelasyonu	97



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Sağlıklı ve MS hastası bireylerde aksonların şematik görünümü	3
Şekil 2. Charcot'un not defterinden sklerotik bir plağın merkezini gösteren orijinal renkli çizim. Preparasyonun merkezinde, birçok karmin pozitif çekirdekle kaplı bir kan damarı bulunur ve her iki tarafta, karmin ile hafifçe boyanmış, farklı çaplarda demiyelinizan aksonlar bulunur. Aksonlar arasında, bazıları bir çekirdeğe bağlı olan ince fibriller bulunur (9).....	5
Şekil 3. Uluslararası Multipl Skleroz Federasyonu (MSIF) 2020 MS atlası.....	7
Şekil 4. Risk faktörleri, tetikleyiciler, değiştiriciler ve hastalık seyri (28).	9
Şekil 5. MS ile ilişkisi gösterilen HLA ve NonHLA kalıtsal yapılar (34).....	10
Şekil 6. MS'de immün paternler (58).....	14
Şekil 7. Şekil 1. MS hastalığında CD8 ⁺ otoreaktivite mekanizmaları (69).....	16
Şekil 8. ON' li bir hastada görme bozukluğunun bir örneği, görme keskinliği 0.1 (89).....	20
Şekil 9. RRMS için 1996 ve 2013 fenotip tanımlamaları (107).....	25
Şekil 10. Progresif MS için 1996 ve 2013 fenotip açıklamaları (107).....	26
Şekil 11. A) MS düşündürülen periventriküler tipik lezyonlar, B) MS düşündürülen jukstakortikal ve kortikal lezyonlar (136).	35
Şekil 12. MS tanısından uzaklaştıran atipik lezyonlar (136).....	36
Şekil 13. RRMS (27 yaşında kadın), Sjögren hastalığı (46 yaşında kadın), antifosfolipid antikor sendromu (APS; 37 yaşında erkek) olan bireylerden temsili eksenel 3T FLAIR* görüntüleri, ve SLE (38 yaşında kadın). Santral ven işareti (oklar) MS lezyonlarının çoğunda mevcuttur ancak inflamatuvar vaskülopatilerdeki beyaz cevher lezyonları için tipik değildir (137,138).	37
Şekil 14. MS' li 2 farklı hastanın sagittal FLAIR görüntülemeye tipi "Dot- Dash sign" görünümü (139).....	38
Şekil 15. Dawson' s finger (140).....	38
Şekil 16. MS, beyin ve omurilikte nöronal hasara neden olur. SSS'deki inflamasyonları yansıtan immün hücreler, patolojik antikorlar, adezyon molekülleri, sitokinler, kemokinler ve nükleik asitler hastaların BOS' unda bulunur (142).	39
Şekil 17. MS ve NMO hastalarında ayırt edici tutulum lezyon lokalizasyonları (166).	46
Şekil 18. NMOSD, MOGAD ve MS hastalarında sık tutulan anatomik lokalizasyonlar (172).	49
Şekil 19. Balo'nun konsantrik sklerozu MRG görüntüsü (176).....	51
Şekil 20. Marburg tip MS' de görülen çok sayıda büyük plaklar (177).....	51
Şekil 21. Hücreler, moleküller ve terapiler (215).....	61

Şekil 22. JAK / STAT / SOCS yolağı çalışma prensibi (233).	64
Şekil 23. Multiple skleroz immünopatogenezinde temel rol oynayan T-helper hücrelerinden salınan sitokinler ve bunların regülasyonunda görevli STAT ve SOCS yolağı (234).	65
Şekil 24. SOCS protein ailesi (236).	66
Şekil 25. IL-22 ve immünopatogenezi (257-259).	68
Şekil 26. GA tarafından indüklenen anti-inflamatuar mekanizmalar (270).	70
Şekil 27. FTY720, lenf düğümlerinden lenfositlerin çıkışını engeller (277).	72
Şekil 28. Çalışmada incelenen parametrelerin floresans piki.....	80
Şekil 29. Çalışmaya alınan 75 hastanın ilk ataklarının klinik fenotipleri oranı	84
Şekil 30. LP yapılan 55 MS hastasının OKB paterni.	85
Şekil 31. IgG İndeksi çalışılan 26 hastanın indeks durumları.	85

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. PBMC'lerin İzolasyonu.	69
Resim 2. IL-13 Sitokin ELISA Çalışması	73



KISALTMALAR LİSTESİ

ACE	: Angiotensin converting enzyme
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ADEM	: Akut Demiyelinizan Ensefalopati
APC	: Antijen Sunan Hücreler
AQP4	: Aquaporin 4
BAEP	: Beyin Sapı Uyarılmış Potansiyel
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CADASIL	: Serebral Otozomal Dominant Arteriopati Subkortikal Ensefalit ve Lökoensefalopati
cDNA	: Complementary Deoksiribonükleik Asit
DMT	: Disease Modifying Treatment
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DTI	: Difüzyon Tensör Görüntüleme
DTR	: Derin Tendon Refleksi
DWI	: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
EAE	: Experimental Autoimmune Encephalomyelitis
EBV	: Epstein–Barr Virüs
EBNA-1	: Epstein-Barr nükleer antijeni
EDSS	: Expanded Disability Status Scale
ELİSA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
FLAIR	: Fluid Attenuated Inversion Recovery
GA	: Glatiramer Asetat

Gd-DTPA	: TPA Gadolinyum-dietilen triamin pentaasetik asit
GYA	: Günlük Yaşam aktiviteleri
HHV	: Human Herpes Virus
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HLA	: Human Lökosit Antijen
HMEİ	: Hastalık Modifiye Edici İlaç
ICAM	: Hücre İçi Adezyon Molekülü
IgG	: İmmün Globulin G
IL	: İnterlökin
IMT	: İmmnmodlator Tedavi
INF	: İnterferon
INO	: İnternkleer Oftalmopleji
IVIG	: İntravenöz İmmünglobulin
IVMP	: İntravenöz Metilprednizolon
JAK	: Janus Kinaz
JCV	: John Cunningham Virus
KBB	: Kan Beyin Bariyeri
KİS	: Klinik İzole Sendrom
MAG	: Miyelin Asosiye Glikoprotein
MBP	: Miyelin Bazik Protein
MHC	: Major Histokompatibilite Kompleks
MOG	: Miyelin Oligodentrosit Glikoprotein
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRS	: Magnetik Rezonans Spektroskopi
mRNA	: Messenger Ribonükleik Asit
MS	: Multiple Skleroz
MSIF	: Multiple Sclerosis International Federation
NK	: Natural Killer
NMO	: Nöromyelitis Optika
NMOSD	: Nöromyelitis Optika Spektrum Bozuklukları
NO	: Nitrik Oksit
OCT	: Optik Koherens Tomografi
OKB	: Oligoklonal Bant
PBMC	: Peripheral Blood Mononuclear Cell
PML	: Progresif Multifokal Lökoensefalopati
PPMS	: Primer Progresif Multiple Skleroz
RİS	: Radyolojik İzole Sendrom
RNFL	: Retinal Nerve Fiber Layer
RRMS	: Relapsing-Remitting Multiple Skleroz
RT-Q-PCR	: Real Time Quantitative Polymerase Chain Reaction
SEP	: Somatosensoriyal Uyarılmış Potansiyel
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SPMS	: Sekonder Progresif Multiple Skleroz
SOCS	: Suppressors of Cytokin Signaling
STAT	: Signal Transducers and Activators of Transcription
SSS	: Santral Sinir Sistemi

S1P	: Sfingozin-1 Fosfat
TGF	: Transforming Growth Factor
T	: T Helper Yardımcı T Hücreleri
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
VEP	: Vizuel Uyandırılmış Potansiyel
VZV	: Varisella Zoster Virüs



1.GİRİŞ

MS inflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize otoimmün bir SSS hastalığıdır. Myelin kılıflar, oligodendrositler ve daha az oranda akson ve sinir hücresi hasarlanır (1). MS ilk olarak 1868 yılında Jean Martin Charcot tarafından tanımlanmıştır (2). Hastalık sıklıkla genç yetişkinlerde ortaya çıkar. MS, dünya genelinde her 100.000 kişiden 50-300 kişide görülmektedir. 2013 verilerine göre bu hastalık dünya çapında 2.300.000 insanı etkilemektedir (3).

MS hastalarında ekstremitelerde güçsüzlük, duysal belirtiler, ataksi, mesane problemleri, yorgunluk, diplopi, görme bulanıklığı gibi görsel belirtiler, dizatri, bellek-konsantrasyon-dikkat bozukluğu gibi kognitif yakınmalar sık görülen belirtilerdir. Buna karşılık hareket bozuklukları, epileptik nöbet, baş ağrısı, demans düzeyinde kognitif yıkım, kortikal belirtiler, işitme kaybı, amiotrofi seyrek görülen belirti ve bulgulardır (4).

1.1. Araştırmanın önemi

Dünya nüfusu hızla artmakta ve MS gibi otoimmün hastalıklardan etkilenenlerin sayısı da her geçen gün artmaktadır. MS genellikle genç yaşlarda ortaya çıkan ve zamanla engelliliğe yol açan insan sağlığı için giderek artan bir tehdit oluşturmaktadır. Bugün için etiyojisi kesin olarak belirlenmiş değil ve hastalığı ortadan kaldıracak radikal bir tedavisi bulunmamaktadır. Otoimmün mekanizmaların rol aldığı MS patogenezinde MS ve JAK/STAT/SOCS yolağı ilişkisini daha iyi anlamak hem mevcut terapötiklerin etkinliğini test edebilmemize olanak sağlayacak hem de yeni terapötiklerin gelişmesine katkı sağlayabilecektir.

En az 6 aydır immünosüpresif etkili günde tek doz, oral 0,5 mg FTY720 kullanan RRMS hastalarında periferik kan mononükleer hücrelerinde (PBMC) SOCS1, SOCS3, STAT3 ve STAT6 mRNA düzeyleri ile serum IL-13 ve IL-22 protein düzeylerinin ölçülmesinin terapötik etkinliğin bir göstergesi olarak kullanılıp kullanılamayacağını ilk defa bu çalışma ile araştırdık.

- En az 6 aydır immünomodülatör etkili haftada 3 kez subkütan 40 mg GA kullanan RRMS hastalarında PBMC hücrelerinde SOCS1, SOCS3, STAT3 ve STAT6 mRNA düzeyleri ile serum IL-13 ve IL-22 protein düzeylerinin ölçülmesinin terapötik

etkinliğin bir göstergesi olarak kullanılıp kullanılmayacağını ilk defa bu çalışma ile araştırdık.

- En az 6 aydır FTY720 veya GA kullanan RRMS hastaları ile en az 6 aydır koruyucu ilaç kullanmayan veya henüz koruyucu ilaç başlanmamış yeni tanı MS hastalarının sağlıklı kontrol grubuna göre SOCS1, SOCS3, STAT3 ve STAT6 mRNA düzeyleri ile serum IL-13 ve IL-22 protein düzeylerinin karşılaştırılmasıyla literatüre katkı sağladık.

- RRMS hastalarında SOCS1, SOCS3, STAT3 ve STAT6 mRNA düzeyleri ile IL-13 ve IL-22 protein düzeyleri ile ilgili olarak yapılan önceki araştırmalarda çelişkili sonuçlar olup bu çalışma ile JAK/STAT/SOCS yolağı ile MS ilişkisinin daha iyi anlaşılacak ve yeni terapötik hedeflerin belirlenmesine katkı sağlayacaktır.

1.2. Araştırmanın hedefi

Bu araştırma sonuçları ile aşağıdaki sorulara yanıt verilmesi hedeflenmektedir.

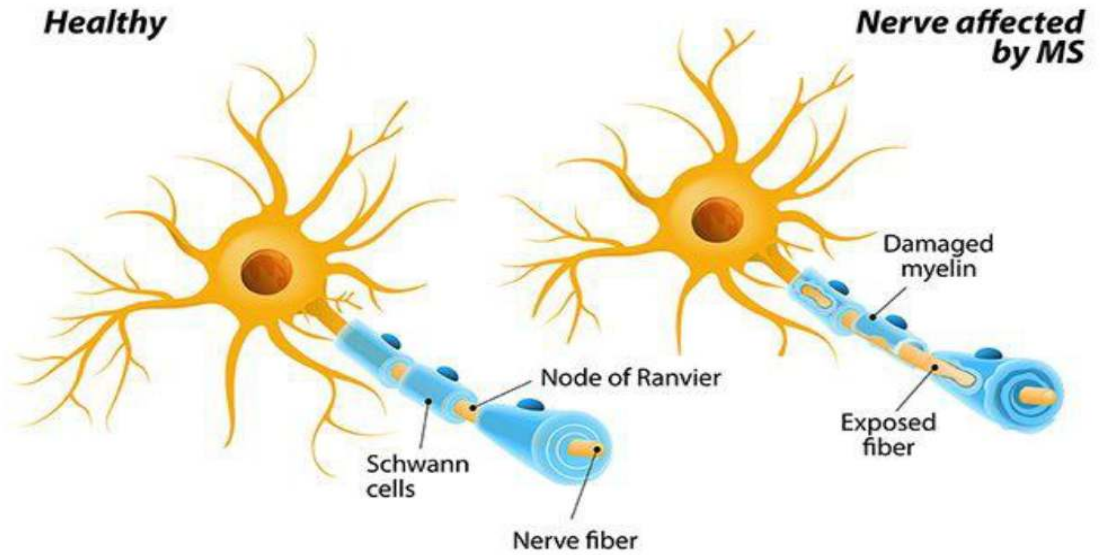
- 1- FTY720 kullanan RRMS hastalarında PBMC hücrelerinin SOCS1, SOCS3, STAT3 ve STAT6 mRNA ekspresyon düzeyleri ile serum IL-13 ve IL-22 protein düzeyleri terapötik etkinliğin bir göstergesi olarak kullanılabilir mi?
- 2- GA kullanan RRMS hastalarında PBMC hücrelerinin SOCS1, SOCS3, STAT3 ve STAT6 mRNA ekspresyon düzeyleri ile serum IL-13 ve IL-22 protein düzeyleri terapötik etkinliğin bir göstergesi olarak kullanılabilir mi?
- 3- RRMS hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında PBMC hücrelerinin SOCS1, SOCS3, STAT3 ve STAT6 mRNA ekspresyon düzeyleri ile serum IL-13 ve IL-22 protein düzeyleri arasında fark var mıdır?
- 4- RRMS hastalarında PBMC hücrelerinin SOCS1, SOCS3, STAT3 ve STAT6 mRNA ekspresyon düzeyleri ile serum IL-13 ve IL-22 protein düzeylerinin söz konusu ilaçlara başlanmanın planlandığı süreçte değerlendirilen hastalık aktivitesi, EDSS skoru ile kan örneği alınırken değerlendirilen hastalık aktivitesi, EDSS skoru, OKB ve İgG indexi arasında ilişki var mı?
- 5- PBMC hücrelerindeki SOCS1, SOCS3, STAT3 ve STAT6 mRNA ekspresyon düzeyleri ile serum IL-13 ve IL-22 protein düzeylerinin belirlenmesi, RRMS hastalığına yeni bir terapötik bir yaklaşım sağlayabilir mi?

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multiple Skleroz

2.1.1. Tanım

MS inflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize otoimmün SSS hastalığıdır. Myelin kılıflar, oligodendrositler ve daha az oranda akson ve sinir hücresi hasarlanır (1).



Şekil 1. Sağlıklı ve MS hastası bireylerde aksonların şematik görünümü

“<https://www.prevention.com/health/a20500422/7-things-you-dont-know-about-multiple-sclerosis/>”dan alıntıdır.

Tarihçe

Schiedam’ lı Lidwina’ nın kayıtlı ilk MS olgusu olduğu düşünülmektedir. 1380 yılında doğan Saint Lidwina ilk olarak 16 yaşındayken zamanla düzelen bir hastalık geçirdiği, sonrasında farklı zamanlarda bir gözde görme kaybı, sağ kolda güçsüzlük geliştiği ve

yıllar içinde yatağa bağımlı hale gelerek 37 yıllık hastalık sürecinden sonra 1433 yılında 53 yaşında iken hayatını kaybetmiştir (5).

İngiliz kraliyet ailesinden 3. George' un torunu ve Kraliçe Victoria' nın kuzeni olan Sir Augustus Frederick d'Este' nin yaşamı boyunca teşhis edilmeyen MS hastalığının seyri, tuttuğu günlüklerden bilinmektedir. 1822 ile 1846 yılları arasında yazdığı günlüğüne hastalığının 22 yılını ayrıntılı olarak yazmıştır (6). Semptomları 28 yaşında, bir arkadaşının cenazesinden sonra ani ve geçici görme kaybıyla başladı. Hastalığının seyri sırasında bacaklarda güçsüzlük, ellerde halsizlik, uyuşma, baş dönmesi, mesane bozuklukları ve erektil disfonksiyon geliştirdi. 1843' te titreme ve gece spazmları gibi kalıcı semptomlar yaşıyordu. 1844' te tekerlekli sandalye kullanmaya başladı. Son yıllarını yatağa bağımlı olarak geçirdi (7). Robert Carswell 1838 yılında yayınlanan patolojik anatomi atlasında sonradan MS olduğu düşünülen iki olgunun spinal kordlarında rastladığı yamasal lezyonları resmetmiştir. Jean Cruveilhier de Carswell ile aynı dönemde yaşamış bir patolog olup kendi atlasında dört hastanın klinik bulgularına ve kendi çizimlerine yer vermiştir. Bu vakaların sinir sisteminde spinal kord ile birlikte serebellar pedinkül ve korpus kallozumda, yamasal dejenerasyon alanları tespit etmiştir (8). Jean Martin Charcot' a kadar birçok klinisyen hastalıktaki patolojik ve klinik bulguları tanımlamıştır ancak Charcot bütün bulguları birleştirip hastalığa bir isim vererek, tanınır hale getirmiştir. Mayıs 1866' da Vulpian ve Charcot üç adet "sclérose en plaque disseminée" vakasını temel özellikleri ve otopsi bulgularıyla birlikte sunmuşlardır. Charcot dissemine sklerozda inflamasyon ve miyelin kaybının patolojide temel rolü oynadığını belirtmiştir (9).



Şekil 2. Charcot'un not defterinden sklerotik bir plağın merkezini gösteren orijinal renkli çizim. Preparasyonun merkezinde, birçok karmin pozitif çekirdekli kaplı bir kan damarı bulunur ve her iki tarafta, karmin ile hafifçe boyanmış, farklı çaplarda demiyelinizan aksonlar bulunur. Aksonlar arasında, bazıları bir çekirdeğe bağlı olan ince fibriller bulunur (9).

1884 yılında Pierre Marie MS'in etyolojisinde enfeksiyöz etkenlerin olabileceğini öne sürse de bununla ilgili yeterli kanıt sunamamıştır. Hastalığın ilk büyük sistematik çalışması ise patolog James Dawson tarafından gerçekleştirilmiştir. Dawson, 1915 yılında yayınlanan makalesinde, otopsilerinde MS lezyonlarını ve evrelerini tanımlamıştır (8).

1933' te Rivers, Sprint, ve Berry, MS' in bir hayvan modeli olan EAE' ı tanımlamışlar ve MS immünopatogenezinin anlaşılmasına önemli katkı sağlamışlardır (10). 1957 yılında Melvin Yahr, MS hastalarının beyin omurilik sıvısındaki (BOS) IgG gammaglobulinlerinin tanısal değerini tanımlamıştır (11). 1960' larda, Löwenthal ve arkadaşları elektroforez kullanarak MS' li hastaların BOS' unda şu anda OKB olarak bilinen IgG fraksiyonunda bir anormallik olduğunu saptamışlardır (12).

Kurtzke 1955’ de MS’ te dizabiliteyi nesnel olarak ölçebilmek amacıyla Dizabilite Durumu Ölçeği (DSS) adını verdiği yeni bir skala geliştirmiştir (13). 1983 yılında ise EDSS olarak geliştirilerek MS çalışmalarında kullanılır hale gelmiştir (14).

MS hastalarında adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizon tedavilerinin denenmesi 1950’ li yıllarda olmuştur. Merritt ve Glaser 33 MS hastasında kortikotropin ve kortizon tedavilerini denemiş ve olumlu sonuçlar elde etmiştir (15). Zamanla ACTH tedavisinin yerini yüksek doz intravenöz metilprednizolon (IVMP) tedavisi almaya başlamıştır. İnterferon-beta 1977 yılında MS hastalarında intratekal olarak kullanılmaya başlanmış, yapılan bir çalışmada plasebo alan gruba göre atak sayısında istatistiksel olarak anlamlı olarak azalma olduğu saptanmıştır (5).

Serebral ve spinal korddaki lezyonların görüntülenmesi, Ian Young’ın çalışmalarıyla dramatik bir gelişme göstermiştir. 1981 yılında Young, MRG’nin MS teşhisinde etkin biçimde uygulanmasını gösteren bir makale yayınladı. MRG alanında kaydedilen diğer önemli bir gelişme ise 1986 yılında, Philadelphia’ da çalışan bir radyolog olan Robert Grossman tarafından gerçekleştirilmiştir. Gadolinyum-dietilentriamin pentaasetik asit ajanı kullanan Grossman, bazı MRG lezyonlarının bu ajanı tutarken, diğerlerinin tutmadığını ortaya koymuştur. Grossman gadolinyum tutulmasının kan-beyin bariyerinin (KBB) çöküşünü gösterdiğini, böylece inflamasyon bölgelerine işaret ettiğini fark etmiştir. Dünyanın her yerinde kullanılan ‘multiple skleroz’ isminin kaynağı ise, Douglas Mc Alpine, Nigel Compston ve Charles Lumsden tarafından 1955’de yayımlanan ‘Multiple Sclerosis’ isimli kitaptır (16).

2.1.2. Epidemiyoloji

Uluslararası Multipl Skleroz Federasyonu (MSIF) tarafından derlenen güncel 2020 MS Atlasına göre dünya genelinde 2.8 milyon MS hastası bulunmakla birlikte her 3000 bin kişiden birinin MS hastası olduğu belirtilmektedir. Dünyada her 5 dakikada bir kişiye MS teşhisi konulduğu tahmin edilmektedir.

MS’nin prevalans ve insidans oranları ülkelere ve coğrafi dağılıma göre değişiklik göstermektedir. Hastalığın görülme riski beyaz ırklarda ve Avrupa ülkelerinde daha yüksek iken, siyah ırklarda ve Asya ülkelerinde daha düşüktür. Ekvatordan uzaklaştıkça hastalığın prevalansı artmaktadır. Örneğin; Amerika, Kanada, Almanya,

İtalya, Finlandiya, İsveç, İzlanda gibi ülkelerde prevalans >200 /100,000 iken, Asya ülkelerinde < 100 /100,000 olarak görülmektedir. Türkiye’ de MS prevalansı 70 /100,000 olarak görülmekte ve 58 bin MS hastasının olduğu belirtilmektedir. (17).



Şekil 3. Uluslararası Multipl Skleroz Federasyonu (MSIF) 2020 MS atlası

Türkiye hastalığın sık görüldüğü bölgeler arasında yer almakla birlikte MS insidansı ve prevalansı ile ilgili ulusal geniş çaplı bir çalışma henüz yapılmış değildir. Az sayıdaki bölgesel çalışmalar hastalığın prevalansı ile ilgili kısıtlı da olsa veri sağlamıştır. Örneğin; İstanbul Maltepe’de 2006 yılında yapılan bir çalışmada, prevalans oranı 101,4/100,000 olarak bulunmuş ve bu oran kadınlarda 118,7/100,000 iken, erkeklerde 76,0/100,000 olarak saptanmıştır (18). Türkiye’nin Kuzey Doğusunda 2012 yılında yapılan bir diğer çalışmada prevalans 68,97/100,000 bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca kadın erkek oranı 4/1 olarak saptanmıştır (19).

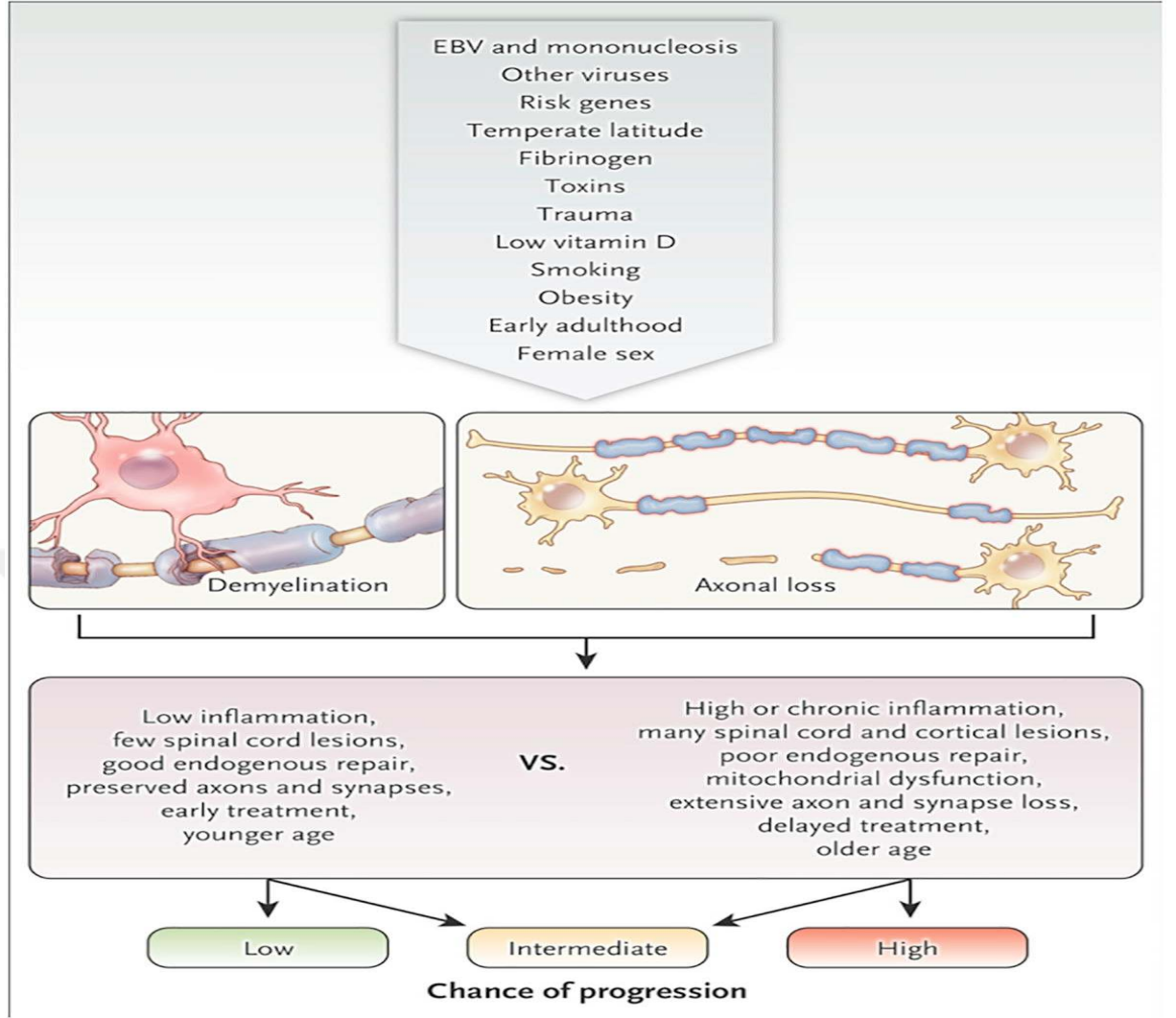
Hastalığın kadınlarda görülme sıklığı erkeklerden 1,5-3 kat daha fazladır (20). RRMS hastaları arasında kadın erkek oranı 3:1 iken, bu oranın sekonder progresif MS’ te (SPMS) 3:2 olduğu, primer progresif MS’ te (PPMS) ise hemen hemen eşit olduğu belirtilmektedir (21).

MS başlangıç yaşı ortalama ve ortanca değeri 23.5 ile 30 yaş aralığındadır. Kadınlarda başlangıç yaşı erkeklere göre 5 yıl daha erken olabilir. RRMS formu yaklaşık 25-29 yaş aralığında erken yaşta başlayarak 40-44 yaş aralığında progresif forma dönebilir. PPMS' in ortalama başlangıç yaşı 29-34' dür. Nadiren de olsa yedinci dekadattan sonra da ortaya çıkabilir (22,23). MS vakalarının %5' inde başlangıç 18 yaşından öncedir. Bu vakaların çoğu ergen yaşta, küçük bir kısmı hayatın ilk dekadında başlar (24). Bununla birlikte literatürde, 15 aylık çocuklarda da MS görülebildiği bildirilmektedir (25).

Yüksek riskli bir bölgeden düşük riskli bir bölgeye göç eden kişilerin beraberlerinde kısmen de olsa mevcut risk düzeyini taşıdıkları ortaya konmuştur. Göç yaşı 15'in üzerinde ise göç edilen ülkenin prevelansı; göç yaşı 15'in altında ise terk edilen ülkenin prevelansı ile uyumlu olduğu saptanmıştır (26).

2.1.3. Risk faktörleri

MS, SSS' nin enflamatuvar bir demiyelinizan hastalığıdır. Nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel faktörlerin her ikisi de etiyolojide yer alır. Etiyolojiye yönelik yapılan çok sayıda çalışmada çevresel risk faktörlerinden Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu, ultraviyole ışığa maruz kalma, D vitamini eksikliği ve sigara dumanına maruziyet destekleyici kanıtların gücü nedeniyle öne çıkmaktadır (27). MS' in nihayetinde tek bir nedene bağlanması pek olası değildir. Aksine, hastalığa yatkınlık oluşturan ve hastalığı başlatan ve seyrini değiştiren genetik ve çevresel faktör veya faktörlerin kombinasyonu, bir kişiden diğerine oldukça farklılık gösterir. Şeklin üst satırı, çeşitli düzeylerde kanıt bulunan önerilen faktörlerin, heterojen akson kaybı olan inflamatuvar, demiyelinizan lezyonların gelişimine akışını göstermektedir (ikinci sıra). Üçüncü sıra, lezyonların özelliklerini ve genellikle yararlı veya zararlı olan ve ilerleme şansını değiştiren sonuçlarını listeler (28).



Şekil 4. Risk faktörleri, tetikleyiciler, değiştiriciler ve hastalık seyri (28).

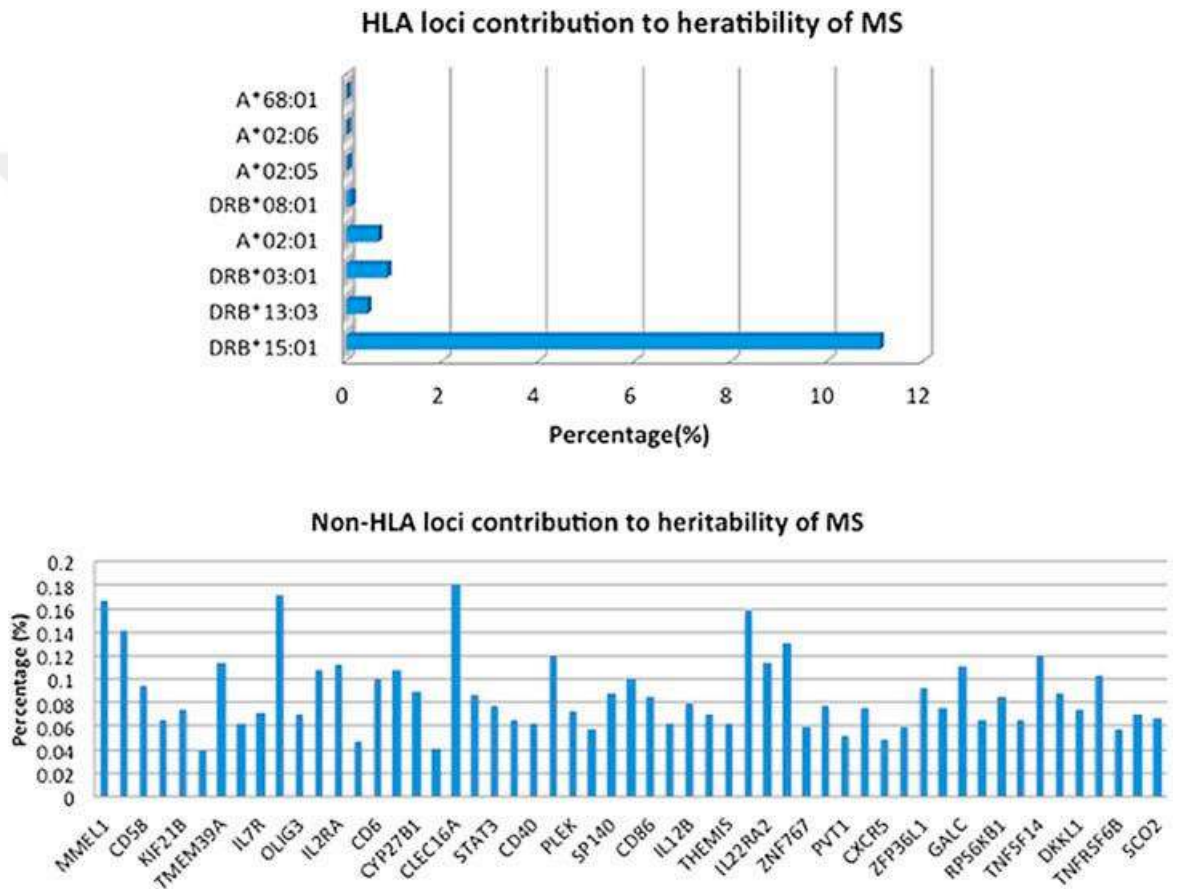
2.1.3.1 Genetik

Birinci derece akrabalarda risk %3-5 arasındadır. Monozigot ikizlerde konkordans %25-34, dizigotlarda ise %2-4 arasındadır (29). Üvey kardeşler üzerine yapılan bir çalışmada; baba ortaklığındaki geçiş riski %1,31; anne ortaklığındaki geçiş riski %2,35 bulunmuştur. Bu sonuç anne ortaklığının MS riskini daha fazla arttırdığını göstermiştir (30).

Kromozom 6p21 üzerindeki insan lökosit antijenleri (HLA) DRB1*1501-DQB*0602 haplotipi MS için en güçlü yatkınlık lokusudur (31). HLA DRB1*15 allelinin varlığı

MS riskini yaklaşık 3.5 kat arttırırken HLA DRB1*03, MS riskinde küçük bir artışa yol açar. HLA DRB1*14 ise MS riskini azaltır (32).

Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise MS hastalarında HLA DRB1*1501, HLA DQA1*0102 ve HLA DQB1*0602 allelleri daha fazla saptanmıştır (33).



Şekil 5. MS ile ilişkisi gösterilen HLA ve NonHLA kalıtsal yapılar (34).

2.1.3.2 D Vitamini

D vitamini ile ilgili çalışmalar MS’ in tedavisi ve önlenmesinde etkin olduğunu göstermiştir. RRMS hastalarında yapılan bir çalışmada her 10 nmol/Lt lik artışın relaps riskinde %14 düşüş sağladığı belirtilmiştir. Kanada’da Banwell ve arkadaşlarının

yaptığı başka bir retrospektif çalışmada ise 302 akut demiyelinizan sendrom tanısı alan çocuğun üç yıllık takibinde D vitamini düşük olan çocuklarda MS'in ortaya çıkma riskinin anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir (35).

2.1.3.3Hormonlar

Hormonların MS gelişiminde rolü olduğuna dair bazı kanıtlar bulunmaktadır. MS' in kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmesi, semptomların sıklıkla genç erişkinlik çağında başlaması ve MS' li kadınlarda gebeliğin ikinci ve üçüncü trimestirlerinde atak sayısının biraz daha düşük olduğu izlenimini veren bulgular göz önünde tutularak, MS riskini modüle eden olası faktörler arasında cinsiyet hormonları da araştırılmıştır.

Fare otoimmünite modellerinde progesteronun Th1 immun yanıtıdan Th2' ye geçilmesine neden olduğu, testosteronun ise antiinflamatuvar ve bağışıklığı baskılayıcı etki yaptığı bildirilmektedir (36).

Gebelik sırasındaki koruma ve doğum sonrasındaki risk artışına progesteron ve östrojen düzeylerindeki hormonal dalgalanmalar ya da gebelikten etkilenen diğer faktörlerin aracılık ettiği düşünülmektedir; örneğin, progesteron düzeyleri gestasyon sırasında yükselir, MS' ten korunma kanıtlarının en güçlü olduğu üçüncü trimesterde doruğa ulaşır ve lohusalık döneminde hızla düşer (37). Ayrıca, gebe olmayan kadınlardaki yaygın östrojen formu olan östradiol hormonunun MS açısından zararlı olduğu, gebe kadınlardaki yaygın östrojen formu olan östriol hormonunun ise koruyucu etki yapabileceği ileri sürülmüştür (38). Yüksek östrojen seviyesi Th1 oluşumunu azaltarak, Th2 oluşumunu uyararak antiinflamatuvar etki gösterir (39, 40). Bu da hamilelik döneminde atakların azalmasını açıklamamıza yardımcıdır (41).

2.1.3.4 Epstein-Barr Virüsü

EBV, çift zincirli DNA'ya sahip Herpes ailesi virüslerinden biridir. Dünya çapında %95 oranında görülen oldukça yaygın bir virüstür (42).

Toplumda sık görülen bir virus olmasına rağmen, birçok çalışma EBV ile MS arasında bir ilişki olabileceğini ortaya koymuştur. Bu ilişkiyi destekleyen çalışmalarda; MS

hastalarında, artmış Epstein-Barr nükleer antijeni (EBNA-1) titresinin olduğu (43; 44) ve enfeksiyöz mononükleoz görülme insidansının yüksek olduğu gösterilmiştir (45). Ayrıca MS hastalarının neredeyse %100'ünün MS olmadan önce bir şekilde EBV ile enfekte olduğunun gösterilmiş olması, EBV'nin MS patogenezinde rol oynadığı görüşünü desteklemektedir (46).

2.1.3.5 Sigara içme

Sigara içmenin MS için bir risk faktörü olduğu yönünde çok sayıda bilimsel yayın bulunmaktadır. Hiç sigara içmemiş kişilerle karşılaştırıldığında sigara içen kişilerde MS relatif riskinin 1.3 ve 1.8 arasında olduğu gösterilmiştir (47). Sigara içme MS' te SPMS' e geçişle de bağlantılı olarak bulunmuş (48, 49) ve sigara içmenin akut MS atak gelişimini tetikleyebileceği bildirilmektedir (50). Sigaranın RRMS formunu SPMS formuna dönüşümünü hızlandırdığını destekleyen çalışmalar vardır (51). Ayrıca, sigara kullanan Klinik İzole Sendromlu (KİS) hastalarda, klinik olarak MS'e dönüşme riskinin, kullanmayanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (52).

2.1.3.6 Sosyo-kültürel Düzey

MS, Sosyo-kültürel düzeyi yüksek kişilerde daha sık görülmektedir. Düşük sosyo-ekonomik ve hijyenik koşulların; enfeksiyonlarla daha erken yaşlarda karşılaşma ve bağışıklık kazanma yoluyla koruyucu olduğu düşünülmektedir (53).

2.1.4. Patogenez

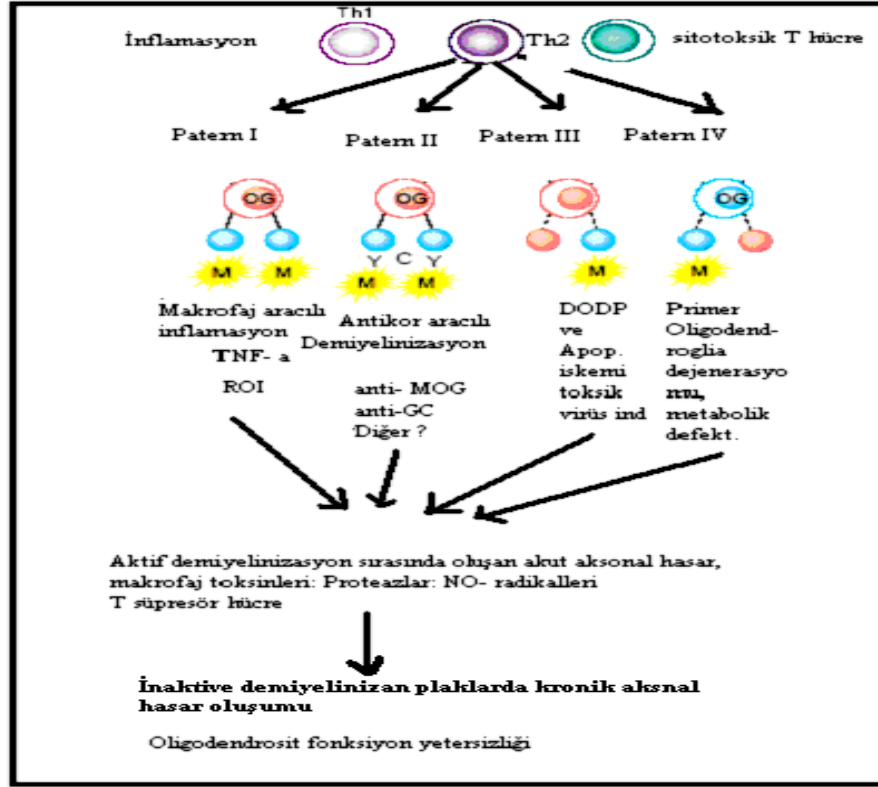
MS, SSS' nin inflamatuvar, demiyelinizan ve nörodejeneratif bir hastalığıdır. MS' in ayırt edici özelliği, miyelin kaybı, astrositik skar oluşumu ve T hücreleri, B lenfositleri, plazma hücreleri ve makrofajlardan oluşan perivasküler boşluklarda yoğunlaşan mononükleer hücre infiltratları ile karakterize, sınırları iyi belirlenmiş bir hiposelüler alandan oluşan miyelinsiz plaktır (54).

2.1.4.1 MS İmmünohistopatolojisi

MS hasta beynindeki aktif lezyonlar, immunohistokimyasal analizde genel olarak 4 farklı patern gösterirler. Farklı paternler olması MS'nin bulunduğu evre ve zaten MS'nin başlı başına heterojen bir hastalık olması ile ilgilidir.

Tablo 1. İmmunohistokimyasal analizde belirlenen MS paternleri (55-57).

Patern I	MS hastalarının %15’inde gözlemlenmiştir. Lezyon merkezinde küçük ven veya venüller bulunur. Sınırları keskindir. T hücreleri ve makrofajlar çoğunluktadır. Miyelin kaybı gözlenir. Plak çevresinde remiyelinizasyonun sonucu olarak gölge plak oluşumları görülür. Birçok RRMS hastası bu paterne sahiptir.
Patern II	Hastalarda en çok rastlanan (%58 oranında) aktif plak paternidir. Antikor aracılı patern olarak da bilinir. Patern I’de gözlemlenen bütün immunopatolojik bulgular burada da gözlemlenir. Ek olarak, aktif miyelin yıkım alanlarında IgG ve kompleman depozitleri bulunur. Bazı RRMS hastalarında görülür.
Patern III	MS hastaların %26’sında mevcuttur. Lezyon sınırları belirgin değildir ve inflamasyon alanında T hücreleri ve makrofajın yanı sıra aktif glia infiltrasyonu gözlenir. Miyelin kaybında özellikle miyelin ilişkili glikoprotein (myelin associated glycoprotein; MAG) azalması ön plandadır. Lezyon alanlarında apoptotik hücreler ve demiyelinizasyon beraber görülür.
Patern IV	Hastaların %1’inde gözlemlenebilmiştir. İnflamasyon alanlarında T hücreleri ve makrofajlar yoğunluktadır. Ayrıca oligodendrosit kaybı gözlemlenir. Apoptotik hücre ölümü morfolojisine rastlanmaz. PPMS olgularında patern IV gözlemlenir



Şekil 6. MS’de immün paternler (58).

Hümmoral immüitenin MS patogenezindeki rolü de yapılan çalışmalarda B hücrelerinin önemini göstermektedir. MS ile B hücreleri arasındaki ilişki 1950 yılında Kabat tarafından MS hastalarında intratekal immunglobülin sentezinin bildirilmesiyle ortaya konmuştur (59). MS için spesifik olmasada intratekal immunglobülin MS’li hastaların %90’ından fazlasında saptanmaktadır. Çalışmalar; B hücrelerini; antijeni yakalama ve T hücrelerine sunumu, sitokin sentezi, antikor salgılanması, demiyelinizasyon, doku hasarı ve remiyelinizasyon üzerinde rolleri olabileceğini düşündürmektedir (60).

Akut MS plakları

Hastalığın en erken dönemini temsil eden bu plaklar; perivasküler alanda yoğun olarak gözlemlenir. İnflamatuvar hücre infiltrasyonu, miyelin kaybı ve parankimal ödem bu plaklar için tipiktir. Oligodendrosit apoptozu ve yıkımı görülür.

Kronik MS plakları

Aktif plaklardan farklı olarak bu plaklar hiposellüler özellik gösterir. Ayrıca miyelin kaybının yanı sıra, akut plaklardan farklı olarak gliozis yoğun olarak gözlemlenir. Kronik plaklar kendi içinde ikiye ayrılır: lezyon çevresinde aktif inflamasyonun olduğu kronik aktif plaklar ve inflamasyonun tamamen durduğu kronik sessiz plaklar (61).

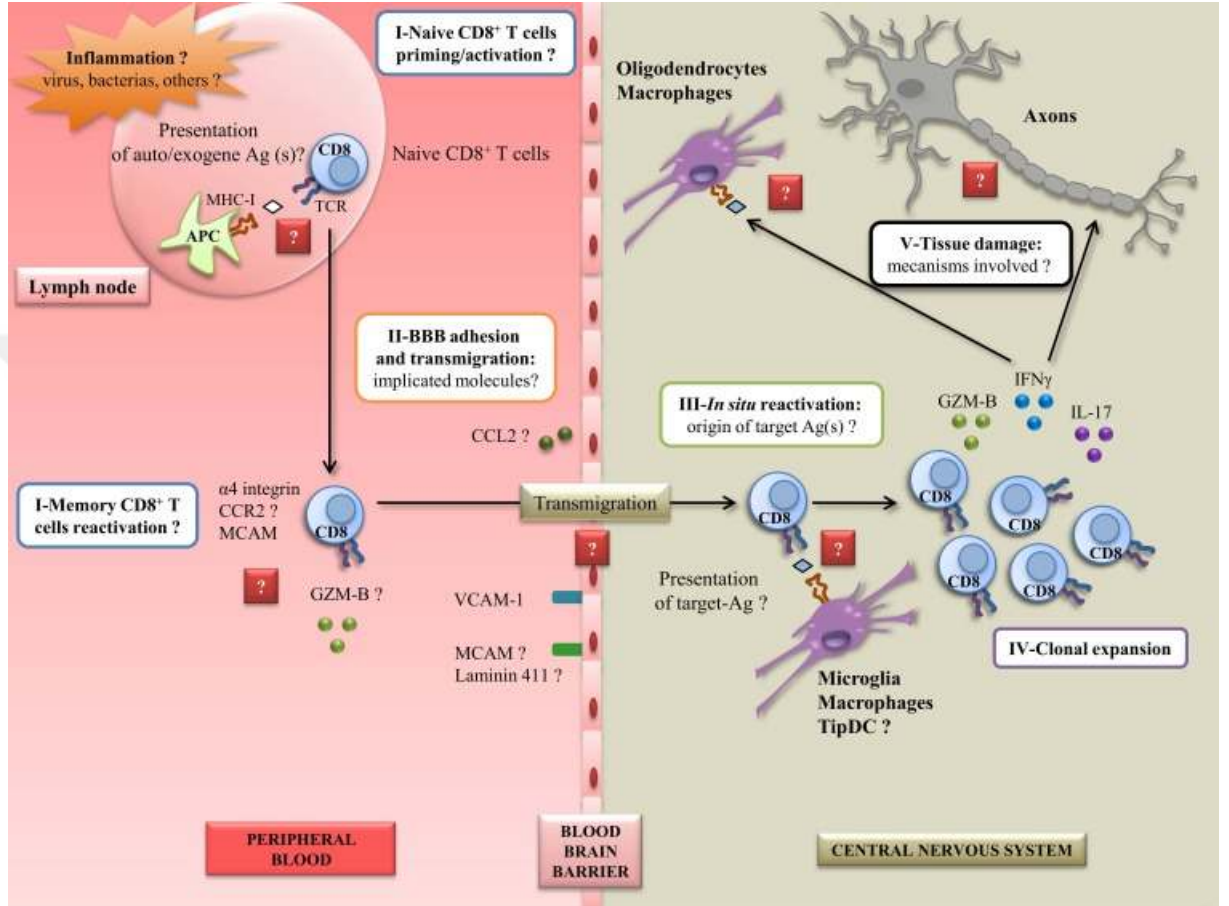
2.1.4.2 MS İmmünolojik Mekanizmalar

MS, hem beyaz cevher hem de gri cevheri etkileyen, otoimmün bir SSS hastalığıdır. İmmünolojik hücrelerin (T hücreleri, B hücreleri, doğal immünite hücreleri) aktif ve önemli rol oynaması, bu hastalığın otoantijenlere karşı yanıtla oluştuğunu düşündürmektedir (62).

SSS miyelin kılıfı otoantijenlerine karşı yanıtın nasıl başladığı tam olarak bilinmemekle birlikte bunun iki şekilde olabileceği düşünülmektedir. İlk teori, SSS yerleşik modele göre, otoimmünite ilk SSS’de başlar, sonra parçalanmaya bağlı olarak otoantijenlerin açığa çıkan altbirimleri dolaşım sistemi ile pasif ya da antijen sunan hücreler aracılığı ile aktif bir şekilde periferik immün sisteme taşınır. Diğer teori, SSS dışı modele göre, mikrobial veya viral antijenle moleküler benzerlik sebebi ile otoantijen uyarımı, ilk periferde başlar. KBB’ nin yıkılması ile birlikte, bu miyelin kılıfı hedef olarak algılama potansiyeline sahip uyarılmış bağışıklık sistemi hücreleri SSS’ ye geçer. Son yıllarda yapılan çalışmalar ışığında; RRMS’in SSS dışı teori, progresif MS’lerin ise SSS yerleşik model ile oluştuğu düşünülmektedir (63).

MS, uzun yıllardır T hücre aracılı otoimmün bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Gerçekten de MS lezyonlarına baktığımız zaman; büyük oranda T hücreleri ve makrofaj/mikroglial hücre aktivasyonu; daha az oranda B hücreleri ve diğer immün hücreler gözlemlenir. Miyelin proteinlerine reaktif CD8+ T hücrelerinin hastalık patogenezinde önemli rolü olduğu uzun yıllardır çalışmalarla gösterilmiştir (64). *In vitro* çalışmalarda CD8+ T hücrelerinin, nöron ve oligodendrositlere litik mekanizmalarla zarar verdiği; *in vivo* çalışmalarda ise MS lezyonlarındaki aksonal hasarın, lezyonlardaki CD8+ T hücre yoğunluğu ile korole olduğu gösterilmiştir (65,66). CD4+ T hücre alt tiplerinden Th1 ve Th17 hücreler, MS için önemli bir diğer T hücre gruplarıdır. Çeşitli çevresel ve genetik etmenlerin etkisiyle, periferde aktive

olan CD4⁺ T hücrelerin SSS' ne göçü ile MS lezyonlarının oluştuğu düşünülmektedir (67). Bu konuda yapılan ilk çalışmalarda, hastalığı transfer edenin Th1 hücreleri olduğu önerilmiştir. Fakat sonrasında devam eden çalışmalarla Th17 hücrelerinin MS patogenezinde çok daha önemli rolü olduğunu ortaya koymuştur (68).



Şekil 7. Şekil 1. MS hastalığında CD8⁺ otureaktivite mekanizmaları (69).

Şekil 7. Kontrolsüz enfeksiyon durumunda patojenler (EBV gibi) tarafından indüklenen periferik bir enflamasyon meydana gelebilir. Bu CD8⁺ T hücrelerinin etkinleştirilmesine veya yeniden etkinleştirilmesine ve şu anda iyi tanımlanmamış olan yapışma, göç ve sitotoksiste ile ilişkili birkaç molekülün ekspresyonuna yol açabilir. Bu iltihaplı durumda, KBB yapışma ve kimo-çekici molekülleri aşırı ifade ederek CD8⁺ T hücrelerinin SSS' ye girmesine yol açabilir. Yerinde, CD8⁺ T hücreleri, şimdilik bilinmeyen hedef antijenleri sunan yerleşik APC tarafından yeniden aktive edilebilir. Bu, CD8⁺ 'nın klonal genişlemesine yol açabilir. Proinflamatuvar moleküllerin salgılanması ile birlikte T hücreleri. Son

olarak, bu adımda, CD8⁺ T hücreleri, SSS' den türetilen peptitlerin tanınmasıyla potansiyel olarak yerleşik hücelere ve aksonlara verilen hasara aracılık edebilir (69).

Gerek insan MS lezyonlarında yoğun Th17 hücrelerinin gösterilmesi gerek EAE çalışmalarında Th17 hücrelerinin ve ilgili yolların hastalık patogenezi ile anlamlı bulunması Th17' nin MS hastalığında önemli bir rolü olduğuna işaret etmektedir. Özellikle Th17 hücrelerinin KBB bütünlüğünü bozduğunun gösterilmesi, SSS inflamasyonunda kilit bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca Th17; temel sitokini IL-17 aracılığı ile SSS immün yanıtında önemli hücreler olan mikrogliya ve makrofaj aktivasyonunu, IL-9 ile de Th17'nin SSS göçünü arttırdığı gösterilmiştir (67, 70).

T regülatör hücreler (Treg), immünolojik sistemin aşırı ve uzun zamanlı reaksiyon vermesini engelleyen bir kontrol sistemidir (68). MS ile ilgili gerek *in vitro* gerekse *in vivo* çalışmalarda, bu regülatör sistemin çalışmasında aksaklık olduğu gösterilmiştir. MS' te Treg yapı ve işlevinin bozulduğunu gösteren mekanizmalar şöyledir: Foxp 3 ekspresyonunda azalış, Treglerin Th17'yi kontrol etme yeteneklerinde azalış, Treglerin timustan periferik göçünde azalma, Treglerin dönüşümünde artma ve T hücre antijen reseptörü (TCR) yapısında bozulma (71; 72).

MS patogenezinde natural killer (NK) hücrelerinin hem immünsüpresif hem de proinflamatuvar etkileri vardır. İnsan NK hücrelerinin, sitotoksik CD56soluk ve immünregülatör etkisi de bulunan CD56parlak olmak üzere iki tipi vardır. MS hastalarının BOS' ları incelendiğinde CD56parlak, serumlarına bakıldığında CD56soluk seviyesinin yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca IFN- β , daclizumab, natalizumab gibi tedavilerin immünregülatör işlevi olan CD56 parlak popülasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (73,74, 75, 76).

2.1.5. Klinik Özellikler

Klinik olarak MS homojen bir hastalık olmayıp her hastada farklı seyretmektedir. MS'de görülen inflamasyon, serebral hemisferler, spinal kord, veya optik sinirin herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir. Her türlü nörolojik semptom ya da bulgu MS'in ilk semptomu veya belirtisi olabilir. Çoğu hastada belirtiler günler içerisinde artar ve daha sonra 2 ila 6 hafta içerisinde düzelir. Bazı hastalarda tam düzelme olabileceği gibi

bazılarında da sekel kalabilir (77). İlk atak semptomları sıklık sırasına göre sırasıyla duyuşal, görsel, piramidal, beyin sapı, serebellar, mesane, barsak ve kognitif sistemin etkilenmesi şeklinde ortaya çıkmaktadır.

Tablo 2. MS hastalarında ilk atak klinik fenotipi ve görölme oranları (78).

Duyusal	%46,3
Görsel	%26,7
Piramidal	%22,3
Beyin sapı	%19,6
Serebellar	%6,7
Mesane/barsak	%3
Kognitif	%1,4

2.1.5.1. Duyusal Semptomlar

MS hastalarının %43' ünde ilk klinik manifestasyon duyuşal semptomlarla başlar ve çoğunlukla myelit veya beyin sapı sendromudur (79). Bunlardan pozitif duyuşal belirtiler kendini daha çok nöropatik ağrı kliniğinde allodini, dizestezi, yanma, karıncalanma, elektriklenme parasteziler şeklinde kendini gösterir. Negatif duyuşal belirti olarak daha çok hipoestezi izlenir. Lhermitte bulgusu (LS) en sık izlenen medulla spinalisin parastezik semptomudur. Boyun hareketleri, yorgunluk, stres ve ısı, LS' i tetikleyebilir. Bu bulgu boynun fleksyona getirilmesi ile uyarılan ve medulla spinaliste yukarıdan aşağıya, kollara yayılan ani, kısa süreli elektrik şoku benzeri bir histir. Bu medulla spinaliste anatomik olarak arka kordan tutulumunu düşündürür (80).

Eski bir çalışmada, 114 MS hastasının %33.3' ünde LS yaşadığını bildirmiştir; %16'sında MS'in ilk epizodunda meydana geldiği bildirilmiştir (81). Bir başka çalışmada ise MS ve Neuromyelit Optica (NMO) hastalarındaki prevalans karşılaştırılmış ve MS hastaları arasında LS prevalansının (%4.3), NMO hastalarından (%20.5) anlamlı derecede düşük olduğu belirtilmiştir (82). LS, MS dışında NMO, Spinal kord basısı, Radikülopati, Servikal spondilit, Transvers miyelit, Subakut kombine dejenerasyonu, Radyasyon miyelopatisi, Arnold-Chiari Malformasyonu, yüksek doz kemoradyoterapi (sisplatin), Travma, Araknoidit, Herpes Zoster toksisitesi, Siringomiyeli, Behçet hastalığı, Nitrik oksit toksisitesi, Sistemik Lupus

Eritematöz (SLE) durumlarında da görülebildiğinden dolayı MS için tanısız değildir (83, 84).

Oppenheim'in kullanılmayan el sendromu çok özgül bir belirtidir ve nadiren diğer nedenlere bağılı olarak ortaya çıkabilir. Oppenheim'in kullanılmayan el sendromu spinal kordun posterior kolonunda veya ilgili arka kök girişindeki demiyelinizan plak nedeniyle ortaya çıkan üst ekstremitelerde motor, serebellar veya dokunma duyu bozukluğu olmadan proprioseptif duyu kaybı ile meydana gelen tablodur. Bu durum MS için patognomik bir bulgudur (85).

2.1.5.2. Optik Nörit

Orta Avrupa'da ON insidansı yılda 100.000 kişi başına 5 vakadır. Ortalama başlangıç yaşı 36' dır; 18 yaş altı veya 50 yaş üstü kişilerde nadirdir. Hastaların %70' inden fazlası kadındır (86,87). Yapılan bir araştırmaya göre ON, MS' in potansiyel öncüleri olarak kabul edilen klinik olarak izole edilmiş nörolojik sendrom vakalarının %43' ünden sorumludur.

Tipik olarak ON ilk önce gözlerin hareketinde ağırlık ile kendini gösterir, ardından görme kötüleşir. Hastaların sadece %0.4'ü aynı anda her iki gözde semptom ortaya çıkar (88). Neredeyse tüm hastalar semptomların başlangıcını kesin olarak belirli bir güne tarihleyebilir.

ON' de görme keskinliği 0' dan, yani ışık algısı yoktan 1.5' e kadar değişebilir; hastaların üçte ikisinde 0,5' in altındadır. Etkilenen göz, vakaların %3' ünde kördür, ancak vakaların %11' inde keskinliği 1.0 veya daha iyidir. Çoğu hastada santral ve sentroçekal skotom vardır. Optik disk genellikle normal görünür ancak vakaların üçte birinde hafif ödemlidir. Bozulmuş renk algısı, hastanın renkli bir nesneye önce sağ, sonra sol gözle (veya tam tersi) bakması ile en iyi şekilde test edilir. Nesnenin rengi iki göze eşit derecede doygun ve parlak görünmelidir; Bir göz ON' den etkilenirse, o göz daha koyu, doymamış bir renk algılar (86).



Şekil 8. ON' li bir hastada görme bozukluğunun bir örneği, görme keskinliği 0.1 (89).

Göz doktorunun görevi, tanı için nesnel kanıt sağlamaktır. Tek taraflı ON' de doğrudan pupiller ışık reaksiyonu ve buna eşlik eden karşı gözbebeğinin rızaya dayalı reaksiyonu, etkilenen gözün aydınlatılmasında, etkilenmeyen gözün aydınlatılmasına göre daha zayıftı. Relatif afferent pupil defekti (RAPD) olarak bilinen bu bulgu, en iyi sallanan el feneri testinin yardımıyla görülür.

Bununla birlikte, görme keskinliği, alanlar ve renk algısı genellikle normale dönse de, görsel kontrast sıklıkla belirgin şekilde bozulmuş kalır ve bu nedenle ON' e bağlı kalıcı disfonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılacak en iyi fonksiyonel parametredir.

Hastaların %92' sinde göz hareketlerinde ağrı olduğu için, eğer durum böyle değilse ON neredeyse ekarte edilir ve görme düzelmez. Tersine, tipik tanı üçlüsünün üç unsurunun tümü (göz hareketinde ağrı, akut görme keskinliği kaybı ve hastalığın ilerleyen seyrinde iyileşme) mevcutsa, diğer tanılarının dikkate alınmasına bile gerek yoktur (89).

ON, VEP testinde latansta uzamaya yol açar. Bu uzama ancak potansiyelin keskin bir şekilde sınırlandırılması durumunda ölçülebilir. Yakın tarihli bir retrospektif çalışmada, görsel uyarılmış potansiyellerin duyarlılığı sadece %37 idi (90).

ON ile iki klasik fenomen ilişkilidir. Pulfrich fenomeninde, görüş düzleminde ileri geri sallanan bir nesne bir daire içinde hareket ediyormuş gibi algılanır. Bu fenomen, bir gözü gri bir filtreyle kapatıldığında normal görüşe sahip kişilerde de ortaya çıkar; bu nedenle spesifik değildir. Uhthoff fenomeninde, atletik aktivite, diğer sürekli fiziksel efor veya sıcak bir banyo veya duşun bir sonucu olarak vücut ısısı yükseldiğinde görme kötüleşir (91). Uhthoff fenomeni MS' e özgüdür ancak tüm hastaların sadece yarısında ortaya çıkar (92). IVMP (1000 mg/gün) ile 3-5 günlük tedavi, ON' de görmenin daha hızlı iyileşmesine yol açar, ancak görme keskinliği açısından nihai sonucu iyileştirmez (89).

2.1.5.3. Motor Semptomlar

İlk MS atağında kortikospinal ve kortikobulber yolların etkilenmesi nedeniyle ortaya çıkan motor semptomlar %32-41 oranında görülür. Piramidal yol etkilenmesi durumunda paraparezi, monoparezi, kuadriparezi, hemiparezi ortaya çıkabilir. Üst ekstremitelerde güçsüzlüğünden ziyade paraparezi ve parapleji görülür. Hastalığın başlarında spastisite saptanmayabilir. Fakat ilerleyen zamanlarda MS hastalarının yaklaşık %70'inde spastisite görülmektedir (93).

2.1.5.4. Beyin Sapı Semptomları

Beyin sapı etkilendiğinde göz hareketlerinde bozukluklar saptanır ve en sık nistagmus ile diplopi gözlenir. MS' li hastalarda yaklaşık %40-70 oranında nistagmus görülür. Nistagmus genellikle horizontal düzlemde olmakla birlikte diğer düzlemlerde de görülebilir. Beyin sapında Medial Longitudinal Fasikulus tutulumuna bağlı oluşan, ipsilateral gözde içe bakış kısıtlılığı, kontralateral gözde dışa bakış kısıtlılığı ve nistagmusla seyreden tabloya İnter Nükleer Oftalmopleji (INO) denir.

MS' te genellikle başvuru şikayeti diplopidir. Diplopi çoğunlukla abducens sinir etkilenmesine bağlıdır. Vertigo bütün olguların %5'inde görülür. Trigeminal nevralji sıktır, görüldüğü zaman genellikle ikinci ve üçüncü dalını tutma eğilimindedir. Genellikle ağrılıdır. Fasiyal sinir paralizisi genellikle hafif olup muayeneyle periferik-santral ayrımı zor olabilir. Çoğunlukla santral fasial paralizisi görülmesine rağmen zaman zaman kök çıkış bölgesinin tutulması nedeniyle periferik fasial paralizisi de görülebilir. MS'te sık görülen bir diğer beyin sapı semptomu dizartridir. Disfaji,

blefarospazm, işitme kaybı, tinnitus, inatçı hıçkırık karşımıza çıkabilecek diğer beyin sapı bulgularıdır (85, 94).

2.1.5.5. Serebellar Semptomlar

Serebellar semptomlarla başlangıç semptomu olarak daha nadir karşılaşılsa da hastalık seyri boyunca hastaların yaklaşık %50' sinde bu semptomlar görülebilir. Serebellar bozukluklar MS hastalarının yaşam kalitesini en çok bozan semptomlardandır. Serebellar vermişin tutulumunu gösteren yürüyüş ataksisi şeklinde ortaya çıkabileceği gibi serebellar hemisfer tutulumuna bağlı olarak ipsilateral ekstremitelerde ataksi şeklinde de izlenebilir. Tipik serebellar bulgular olan intansiyonel tremor, dismetri, disdiyakokinezi hastalık seyrinde görülebileceği gibi serebellar tipte dizartri de karşılaşılan bulgulardandır (95). Serebellar bulgular genellikle tam remisyona girmez. Erken başlayan serebellar ataksi kötü prognoz göstergesidir (94).

2.1.5.6. Mesane ve Barsak Fonksiyon Bozuklukları

Mesane fonksiyon bozuklukları tüm hastaların %75' inde, hastalık süresi 10 yılın üzerinde olan hastaların ise %96' sında saptanmıştır (96). Sıklıkla medulla spinalis etkilenmesine bağlı olmakla birlikte, medial frontal lob ve pontin lezyonlarında idrar depolanması, boşaltılması veya her iki fonksiyonun birlikte bozukluğunun görüldüğü tablolar ortaya çıkabilir (97).

Sık idrara çıkma, yetiştirememe, damlama şeklinde idrar inkontinasi ve noktüri en sık görülen bulgulardır. Üriner sistem enfeksiyonları, özellikle kadın hastalarda daha sık görülmekte olup mesane işlev bozukluğunun artmasına sebep olmaktadır. Detresör kas hiperaktivitesi pollaküri ve acil idrara sıkışmaya yol açarken; sfinkter dissinerjisi ise idrarı boşaltamamaya ve rezidüel idrar kalmasına sebep olur.

52 MS hastasından oluşan bir çalışmada ürolojik semptomlar ve komplikasyonlar kaydedilmiş ve her hastaya ürodinamik inceleme yapılmış. Aciliyet en sık görülen üriner semptom (%65) iken idrar yolu enfeksiyonu en sık görülen üriner komplikasyon (%15) olarak belirlenmiştir. Detrüsör hiperrefleksi ana mesane disfonksiyonu (%27) olarak belirlenmiştir. Hastaların %25'inde detrüsör sfinkter dissinerjisi, %6'sında detrusor hiporefleksi saptandı. Üriner semptomlar ile ürodinamik anormallikler arasında bir ilişki bulunamadı (98).

Bağırsak problemleri hastalığın ilk zamanlarında hastaların %45'inde, ilerleyen zamanda ise hastaların %68 inde görülmektedir. Konstipasyon, diyare, fekal inkontinans genellikle görülen bağırsak problemleridir (97).

2.1.5.7. Cinsel Fonksiyon Bozuklukları

Cinsel işlev bozukluğu, MS hastaları tarafından sıklıkla ihmal edilir. Erkekler için erektil disfonksiyon ve libido azalması, kadınlar için de libido azalması ve vajinal sekresyon azalması önemli bir problem olarak görülmektedir (97).

2.1.5.8. Kognitif Bozukluklar

Kognitif disfonksiyon MS hastalarının %40-70' inde görülmektedir. Bellek bozulması, dikkatsizlik, yavaş bilgi işleme, kavramları özetlemekte ve soyutlamada güçlükler mevcuttur. Sentrum semiovale, subkortikal yapılar ve periventriküler alanda yoğunlaşmış olan demyelinizan plakların, korteks ile subkortikal yapılar arasındaki bağlantıyı bozarak kognitif bozukluklara yol açtığı tahmin edilmektedir. MRG' de görülen total lezyon yükü kognitif bozulmanın derecesiyle korelasyon gösterebilir. Zeka ve lisan bozukluğu genellikle eşlik etmez (99).

2.1.5.9. Psikiyatrik Semptomlar

MS hastalarının büyük bir çoğunluğunda affektif bozukluk olduğu tespit edilmiştir. En sık izlenen ise depresyondur. Sıklıkla kronik ve prognozu kötü formlara ikincil gelişmektedir. Depresyondan çok daha nadir görülmekle birlikte bipolar bozukluk, anksiyete, anormal gülme ve ağlama atakları ve öfori MS hastalarında sıktır (100).

2.1.5.10. Epileptik Nöbetler

MS' te epileptik nöbet prevalansı %2,3'tür. Genel popülasyona oranla nöbet geçirme riski 3-6 kat daha fazladır. Epileptik nöbetlerin muhtemel anatomik nedeni kortikal/jukstakortikal beyaz maddenin inflamasyonu, ödemi ve lezyonlara sekonder demiyelinizasyon alanları olarak düşünülmektedir (101).

2.1.5.11. Yorgunluk

Yorgunluk MS' in en önemli belirtilerinden biri olup %50-90 oranında görüldüğü bildirilmektedir (102). MS olgularında tipik olarak, sıcaklık ile artıp soğuk ile azalan

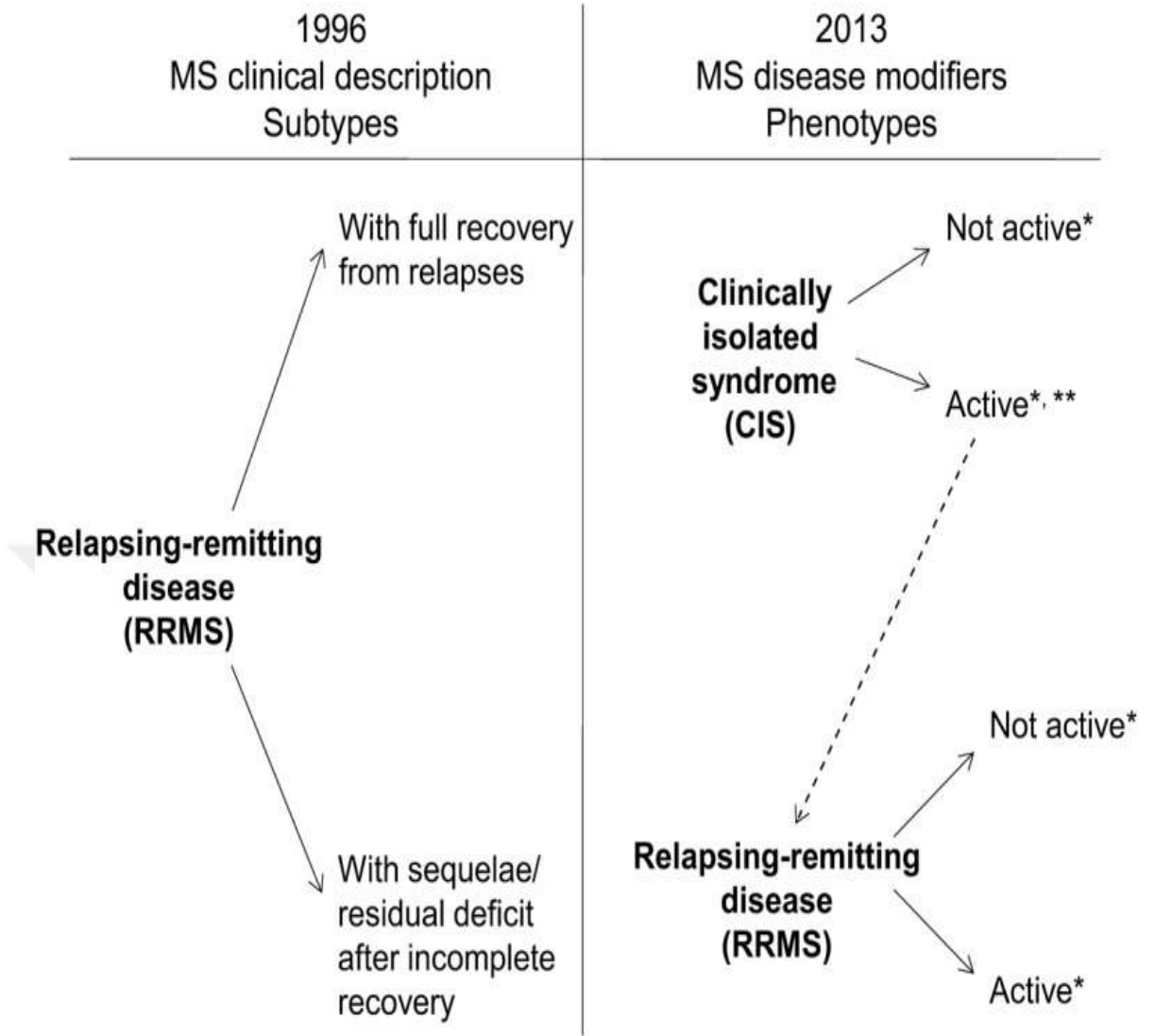
ve günlük yaşam aktivitelerini (GYA) etkileyen bir yorgunluk vardır. MS' de oluşan yorgunluk özellikle öğleden sonraları meydana gelmektedir. Depresyona bağlı olan yorgunluk ve bitkinlik ise genellikle sabah saatlerinde görülür. Bu iki farklı durumun klinik ayrımının yapılması önerilmektedir (103,104).

2.1.5.12. Baş ağrısı

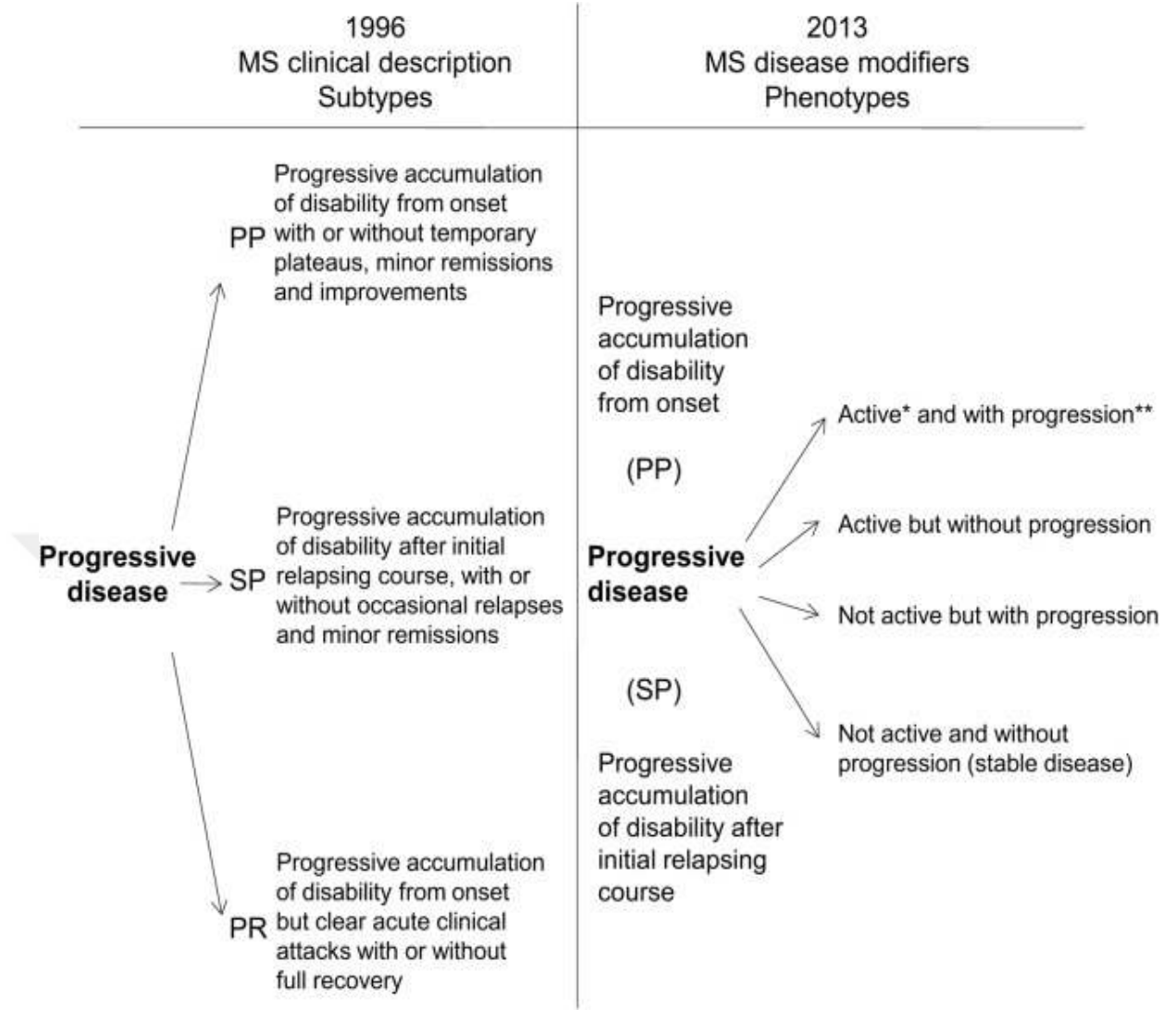
MS hastalarında primer baş ağrısı yaygındır ve hastaların yaklaşık %58'inde görülür (105). İnsidans olarak genel popülasyondan yüksektir. Migren benzeri, küme tipi ya da gerilim tipi baş ağrısı olarak bildirilebilir (106).

2.1.6. Klinik Sınıflandırma

MS' in temel fenotipleri relapsing ve progresif olarak düşünülebilir. Klinik tip aktif ve progresif olarak ikiye ayrıldı. Akut relaps, MRG' de yeni veya artan T2 lezyon veya kontrast tutan lezyon varlığı olarak tanımlanmıştır. Buna göre belirli bir zamanda atak geçiren veya çekilen MRG' de yeni lezyon saptanan hastalar aktif RRMS olarak tanımlanmaktadır. PPMS ve SPMS hastaları da belirli bir zaman diliminde progresyon gelişen ve gelişmeyen olarak alt kategorilere ayrılmıştır. Buna göre progresif hastalarda aktif/inaktif ve progresyon gelişen/gelişmeyen olarak adlandırılır (Şekil 1,2) (107). Bu güncellemelerle klinik süreçler daha net tanımlanmaktadır. Eski sınıflamada relapsing progresif MS (RPMS) formunun, yeni revizyonda ayrı bir kategoride değerlendirilmek dışında, hastalık aktivitesinin olduğu aktif progresif tip olduğu düşünülmektedir.



Şekil 9. RRMS için 1996 ve 2013 fenotip tanımlamaları (107).



Şekil 10. Progresif MS için 1996 ve 2013 fenotip açıklamaları (107).

2.1.6.1. Klinik İzole Sendrom

MS tanı kriterlerini karşılamayan ilk atağı tanımlamak için kullanılan tanımlamadır. SSS tutulum kriterlerini karşılayan MRG lezyonları bulunmamaktadır. Hastanın anamnezinde demiyelinizasyon bulguları ile ilgili kanıt yoktur (107). Klinik izole optik nöropati, medulla spinalis tutulumu, beyin sapı sendromu daha az sıklıkla hemisferik tutulum şeklinde ortaya çıkabilir. MS olgularının %85' i KİS ile başvurur (108). Bu olguların %50-70' inin kranial MRG' lerinde beyaz cevher de demiyelinizasyonu düşündüren çoklu asemptomatik beyin lezyonlarına rastlanılmıştır. Beyin MRG' de lezyon saptanan KİS hastaları için uzun dönemde (>7 yıl) MS gelişme riski %60'ın

üzerindedir (109, 110). MRG lezyonu saptanmayan ve ortalama 20 yıl takip edilen KİS hastaları için MS gelişme riski %21 bulunmuştur (111).

2.1.6.2. Relapsing Remitting MS

MS' in en fazla görülen klinik tipidir. Başlangıçta hastaların %80-85' inde görülür. Ataklarla karakterize tam ya da kısmi sekelli olarak iyileşen formdur. Ataklar arasında progresyon olmaz. Ataklar sonrası kalan sekellerin birikimi sonucu engellilikte artış olabilir. Ataklar genellikle subakut seyirlidir. Atağın iyileşme zamanı birkaç haftadan birkaç aya kadar uzayabilir. Atak tanısı konulabilmesi için semptomların en az 24 saat sürmesi ve iki atak arasında en az 1 ay olması gerekmektedir (112).

2.1.6.3. Sekonder Progresif MS

SPMS 30-40 yaşları arasında görülür. Kadınlarda 2-3 kat daha sık görülür. %30-50 oranında görülür. RRMS tanısı alan hastaların yaklaşık %50' sinin hastalık formu on yıl içinde SPMS formuna dönüşür. SSS' de sürekli negatif süreç vardır. Nörolojik defisitlerde yavaş yavaş artış görülür. Prognozu kötü seyreder (113).

2.1.6.4. Primer Progresif MS

Kırk yaş üzerinde başlar. Hastalığın görülmesinde cinsiyet farkı yoktur. MS olgularının %5-10'unu oluşturur. Genel olarak motor tutulum ve progresyon gösteren paraparezi ile başlar. Hastalığın başlangıcından itibaren engellilik progresif seyir gösterir (113). Bu form diğer MS tiplerinde farklı bir patogeneze sahiptir. Bilinen mevcut tedavilere dirençlidir (114).

2.1.6.5. Relapsing Progresif MS

RPMS, MS hastalarının %5'ini oluşturur. Hastalığın tanısının konulmasından itibaren PPMS' e benzer şekilde progresif olarak kötüleşme görülür. Bundan dolayı ilk atağa kadar PPMS' den ayırt edilemez. Ataklar olguların yarısında ilk 10 yıl içinde başlangıç gösterir. Ataklar sık aralıklarla gelişmez. Ataklar arasında da progresyon mevcuttur (115, 116). Ataklar sonrasında tam iyileşme hali görülmez. EDSS skorunun 6' ya ulaşma süresi yaklaşık 8-10 yıldır. En yüksek mortaliteye sahip klinik formdur.

2.1.6.6. Benign MS

Motor belirtilerin ve duyuşsal bulguların hafif olduğu, ON ile ortaya çıkan ve tam iyileşme görülen, 10-15 yıllık süreçte EDSS skoru 3' ün altındaki hastalar benign MS olarak tanımlanır (117).

2.1.7. Prognoz

Progresyon, hastalığın ilerleyişinin kontrol altına alınamadığını ifade eder. Erken dönemdeki progresyon henüz tam düzelmemiş atakların bir göstergesi olabileceğinden dolayı atak sonrası yeterli süre geçtikten sonra hastalığın ilerleyişı olarak değerlendirilmelidir. MS hastaları arasında dizabilite gelişimi oldukça farklılık göstermektedir (118). Hastalık spektrumu günler ya da haftalar içerisinde ölümle sonuçlanabilecek fulminan bir seyirden, klinik bulgu olmadan tesadüfen yapılan MRG incelemelerinde saptanan MS plaklarına kadar uzanır (292).

MS'de klinik gidişatın değerlendirilmesinde en sık EDSS kullanılmaktadır: Bu ölçek sekiz fonksiyonel sistemi değerlendirerek hastalığın ağırlığını belirlemeyi hedeflemekte olup EDSS'de 10 puan MS'e bağılı ölümü, sıfır puan ise normal nörolojik muayeneyi temsil eder. EDSS puanı 6 olan bir hasta ise yürüyüş için tek taraflı desteğe gereksinim duyuyordur. EDSS skorunda 1 puan artış olması ve bunun 6 ay boyunca devam etmesi progresyon göstergesidir (14).



0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	5.0	6.0	7.0	8.0	9.0	10.0
Normal Nörolojik Muayene	Minimal Bulgu	Minimal Dizabilite	Orta Dizabilite	Görece ciddi Dizabilite	Günlük aktivite etkilenir	Destek Gerekli	Tekerlekli sandalyeye bağımlı	Yatağı Bağımlı	Yeme/ yutma güçlüğü	ÖLÜM

Şekil 5: Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeğı

Kaynak:<https://my-ms.org/msprogression.html>

Hastalık başlangıç yaşı arttıkça ilk ataktan sonra iyileşme düzeyinin azaldığı belirtilmektedir (118). Yaş ilerledikçe ataklardan sonra düzelme oranı azalmaktadır.

MSBase çalışma grubunun bir çalışmasında erkek cinsiyetin daha yüksek bir oranda SPMS' e eğilim gösterdiği gözlenmiştir. Kadınların daha çok atak geçirdikleri belirtilse de erkeklerdeki bu kötü prognoz, kadınların atak sonrası daha yüksek iyileşme özelliği göstermesi ve daha hafif atak geçirmeleri nedeniyle uzun vadede daha iyi progresyon gösterdiği ifade edilebilir (119, 120).

Hastalığın erken dönemindeki tedavi gecikmesi, daha sonraki dönemlerde agresif tedavilerle bile geri döndürülemeyen sonuçlarla karşılaşılmasına neden olabilir (121). Hastalık modifiye edici ilaçların (HMEİ) özellikle erken dönemde başladığında uzun dönemde özürlülük gelişiminde koruyucu etkilerinin olduğu gözlenmiştir. Yüksek atak sayısı ve daha düşük düzeyde etkisi olan ileri yaş, tedaviye geç başlanması gibi faktörler de dizabilite de artışla ilişkilidir (122).

RRMS' li hastalarda uzun dönemdeki progresyonun en güçlü ve tutarlı belirleyicisi olan semptomun hastalık başlangıcında veya erken döneminde ortaya çıkan sfinkter bozuklukları ile ilgili semptomlar olduğu belirtilmiştir. Ayrıca ilk ataktan sonra yetersiz iyileşme, birinci ve ikinci atak arasındaki sürenin kısa olması da potansiyel olarak kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir (123).

Yaklaşık 20.000 hastanın incelendiği bir çalışmada özellikle piramidal, serebellar ve bağırsak / mesane bulguları ile ilişkili ataklar olmak üzere atak fenotipiyle özürlülük gelişmesi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Atakların, özellikle piramidal, serebellar, bağırsak ve mesane bulguları ile başvuruların önlenmesi önemli bir tedavi hedefi olarak belirtilmiştir (124). 2009 yılında yayınlanan bir çalışmada RRMS' te atak sayısının fazla olması, ikinci atağa kadar geçen sürenin kısa olması, ilk 5 yıl içinde özürlülüğün ilerlemiş olması ve birden çok sistemin etkilenmesi, SPMS' te progresyona geçiş süresinin kısa olması, PPMS' te ise ilk 2-5 yıl arasında hızlı nörolojik kötüleşme olması ve 3' ten fazla sistemin etkilenmiş olmasının kötü prognoz göstergeleri olduğu belirlenmiştir (125).

Tipik olarak pediatrik başlangıçlı MS hastalarında daha yüksek oranda atak geçirme ve MRG lezyon aktivitesi görülmektedir. Pediatrik başlangıçlı MS hastalarında, SPMS' e dönüş süresi erişkin başlangıçlı MS hastalarına göre daha uzun olmakla birlikte pediatrik yaş grubunun bu evreye ulaştığı zamanki yaşı erişkin hastalara göre daha erkendir (126).

Çalışmada prognoz üzerinde, demografik ve topografik özelliklerin düşük derecede, BOS' ta OKB varlığının orta derecede, MRG' deki lezyon yükünün de yüksek derecede etkili olduğu gösterilmiştir (116). Yakın zamanda yapılan global gözlemsel bir çalışmada ise BOS' ta OKB varlığının SPMS' e geçişle ilişkili olmadığı saptanmıştır (127).

Tablo 3. Tanı sırasında kötü progresyon açısından yüksek riskli olabilecek hastaların özellikleri

Atak şiddeti
• ≥ 1 orta ya da ciddi atak • Steroid/hastanede yatış gerektirmesi • Günlük yaşam aktivitelerinde ciddi etkilenme • >1 fonksiyonel sistemin etkilenmesi • Ciddi motor/serebellar/beyin sapı tutuluşu
MRG
• ≥ 2 Gd+/yeni T2 lezyon veya ≥ 2 T1 hipointens lezyon • ≥ 2 spinal kord lezyonu • Beyin atrofisi
Tedaviye rağmen tam olmayan atak iyileşmesi
HMEİ' lerin geç başlanması
Birinci ve ikinci atak arasındaki sürenin kısa olması
Erken sfinkter problemleri
İleri yaş
Erkek cinsiyet
Afrikalı-Amerikan etnik köken

2.1.8. Tanı

MS tanısındaki temel prensip, SSS içindeki lezyonların ve neden olduğu klinik tablonun zamanda ve alanda yayılımının gösterilmesi ve benzer özelliklere sahip alternatif hastalıkların klinik ve/veya inceleme yöntemleri ile dışlanmasıdır. Bazı olgularda tanı klinik ve laboratuvar bulguları ile kolaylıkla konulabilir. Ama bazıları

için bu kadar kolay değildir. Özellikle KİS döneminde ve atipik klinik ve MRG özelliklerine sahip olgularda tanı güçlükleri yaşanmaktadır. Böyle olgularda tanı bazen, klinik ve radyolojik takip sonunda kesinleştirilir. Son yıllarda gündemimize giren radyolojik izole sendrom (RIS) bugün için henüz MS olarak kabul edilmemekte ancak 1/3' ü 5 yılda MS' e dönüştüğü için bu hastalarda klinik ve radyolojik takip önerilmektedir (128)

Jean Martin Charcot, nistagmus, tremor ve konuşma bozukluğu ile gelen bir hastaya klinik bulgularına dayanarak ilk defa MS tanısı koymuştur. Aynı zamanda hastalığın patolojik incelemesini de yapmıştır. Bugün MS için Charcot' un klinik ve patolojik tanımı hala altın standarttır. Bu tanımda MS'in SSS' ni multifokal olarak etkilemesi ve tekrarlayan veya progressif özelliği vurgulanmış; bir başka deyişle günümüzdeki mekanda ve zamanda yayılım özelliği vurgulanmıştır. MS tanısı hala klinik bir tanı olma özelliğini korumaktadır. Tanı daha çok öykü ve muayaneye dayanmaktadır. Bunun yanında MRG, BOS tetkiki ve uyarılmış potansiyellerden özellikle VEP tanı için yardımcı tetkikler olarak kullanılmaktadır. Kesin tanıyı koyduracak bir laboratuvar tetkiki henüz yoktur (129).

Kesin MS tanısını koymayı sağlayacak patognomonik bir klinik veya laboratuvar bulgusu olmadığı için yıllardan beri tanı kriterleri oluşturmaya yönelik çalışmalar yapılmıştır. İlk kez 1965 yılında Schumacher paneli ile kesin MS tanı kriterleri belirlenmiştir. Bu kriterler, klinik özellikler temelinde belirlenmiştir ve daha sonra geliştirilen tüm klinik tanı kriterlerinin temelini oluşturmuştur. Tanıda temel prensip SSS' deki hastalığın klinik olarak zamanda ve alanda yayılımının gösterilmesi olmuştur. Daha sonrasında bazı yazarlar tarafından revizyonlar yapılsa da 1983 yılında geliştirilen Poser tanı kriterleri Schumacher kriterlerinin yerini almış ve uzun yıllar MS tanısında kullanılmıştır. Poser kriterlerinde laboratuvar verileri de tanıda kendine yer bulmuştur. Temel laboratuvar kanıt beyin BOS' ta OKB varlığı ise de MRG ve uyandırılmış potansiyeller de paraklinik kanıt olarak kabul edilmiştir (130, 131)

2001 yılında McDonald öncülüğünde toplanan uluslararası panelde McDonald kriterleri olarak adlandırılan yeni tanı kriterleri geliştirilmiş ve yayınlanmıştır. Bu tanı kriterlerinde MRG'nin katkısı arttırılmış, uyandırılmış potansiyellerden VEP ön plana çıkarılmış ve progresif MS tanı kriterleri eklenmiştir. BOS bulgularının tanıya katkısı

korunmuştur. Ancak sadece OKB pozitifliği değil IgG indeks yüksekliği de tanıyı destekleyici BOS bulgusu olarak kabul edilmiştir. Böylece ilk atakta dahi MS tanısı koyma şansı ortaya çıkmıştır. 2001 McDonald kriterleri hastaları MS, olası MS ve MS dışı kategorilerine ayırmıştır. 2005’ te uluslararası panel 4 yılda kriterlerle ilgili kanıta dayalı verileri değerlendirerek yeni bir revizyon yapmıştır. Bu revizyonda kriterlerin temel özellikleri korunmuş fakat özellikle de görüntüleme ve BOS ile ilgili kafa karıştırıcı, yanlış yorumlamaya neden olan özellikler sadeleştirilmiştir. 2010 yılında yapılan revizyonla 2001 ve 2005 McDonald kriterlerinin özgüllüğü korunurken duyarlılığı artırılmış ve zamanda ve mekanda yayılım kriterleri basitleştirilmiştir (132, 133).

Daha sonra elde edilen yeni veriler, gelişen teknolojiler nedeni ile “International Advisory Committee on Clinical Trials in Multiple Sclerosis” 2016 ve 2017’ de 2 kez toplanarak McDonald 2010 kriterlerini güncellemiş ve 2017 revizyonunu yayınlamışlardır. Panel 2010 kriterlerinin klinik ve araştırmalar bazında iyi bir temele oturduğuna karar vermiş ve major bir değişiklik yapmamıştır. 2017 revizyonunda 2010’ dan farklı olarak, MRG alanda yayılım kriterlerine kortikal lezyonlar jukstakortikal lezyonların eşdeğeri olarak girmiştir. Alanda yayılım kriterlerinde; infratentorial ve spinal lezyonlar için, zamanda yayılım kriterlerinde; kontrastlanan lezyonlar için semptomatik-aseptomatik ayrımı kaldırılmıştır. Ek olarak, BOS’ ta OKB varlığı zamanda yayılım kriterine alternatif kriter olarak yer almıştır. PPMS tanısında da lezyonların semptomatik-aseptomatik ayrımı kaldırılmıştır. Ancak 2017 revizyonunda da ON ile başvuran hastalarda optik sinirdeki lezyonlar yeterince kanıt olmadığı gerekçesi ile değerlendirme dışı tutulmuştur. Panel ayrıca, tanı konusunda hastalığın önceki yıldaki seyrinin değerlendirilerek hastalık tipi ve aktif ya da inaktif olduğunun belirlenmesini ve periyodik olarak yeniden değerlendirme yapılmasını önermiştir. 2017 revizyonunda da 2010 kriterlerinde olduğu gibi, hastanın özellikleri kriterleri tam olarak karşılıyorsa ve klinik presentasyon için daha iyi bir açıklama yoksa tanı “MS” olarak kabul edilmektedir. Eğer MS düşündürüyor ama kriterleri tam olarak karşılamıyorsa tanı “olası MS” dir. Eğer klinik durumu açıklayacak daha iyi bir hastalık tanısı varsa tanı “MS değil” dir (4).

Klinik olarak MS ile karıştırılabilecek birçok hastalık vardır. Bu sebeple MS tanı kriterleri ile sadece klinik özelliklerine göre bile kesin MS tanısı konulabilirse de günümüz nöroloji pratiğinde diğer ayırıcı tanıları dışlayarak desteklemek için ek tetkikler yapılması önerilmektedir (134).

e: BOS-spesifik OKB varlığı zamanda yayılımı göstermez ama tanıda onun yerine geçer (4).

Tablo 4. Modifiye McDonald's 2017 Kriterleri

Atak	Objektif klinik bulgulu lezyon sayısı	MS tanısı için gerekli ek veri
≥2 atak	≥2	Yok ^a
≥2 atak	1+ öyküde başka bir alanda ki lezyona ait atak ^b	Yok ^a
≥2 atak	1	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ^c ile mekanda yayılımın gösterilmesi
1 atak	≥2	Ek bir klinik atak veya MRG ^d ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB ^e varlığı
1 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ^c ile mekanda yayılımın gösterilmesi ve ek bir klinik atak veya MRG ^d ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB ^e varlığı
Sinsi progresyon	1 yıl klinik progresyon (retrospektif veya prospektif, ataktan bağımsız olarak)	Aşağıdakilerin 2'si • MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal veya infratentoryal) alanlarda ≥1 lezyon • Spinal kordda ≥2 lezyon • BOS-spesifik OKB varlığı

a: Mekanda ve zamanda yayılımı göstermek için ek bir teste gerek yoktur. Ancak beyin MRG tüm hastalara yapılmalıdır. Tanıyı destekleyecek yetersiz klinik ve MRG bulguları olanlarda, tipik KİS olmayanlarda, atipik özellikleri olan hastalarda ek olarak spinal kord MRG ve BOS tetkiki yapılmalıdır. Bu tetkikler yapılamadıysa ya da negatifse MS tanısı koymadan önce dikkat edilmeli ve alternatif tanılar göz önünde bulundurulmalıdır.

b: Atak için objektif nörolojik bulgular temelinde konulmuş klinik tanı en güveniliridir. Öyküdeki atağa ait dökümanante edilmiş objektif nörolojik bulgular yoksa, öykü enflamatuvar demyelinizan olaya ait tipik semptom ve klinik gelişim özelliklerini

içermelidir. Ancak en az bir atak objektif bulgularla desteklenmelidir. Objektif kanıtların yokluğunda dikkatli olunmalıdır.

c: MRG’de alanda yayılım; MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentoryal ve spinal kord) 4 alanın ≥ 2 ’sinde ≥ 1 lezyon olması.

d: MRG’de zamanda yayılım; herhangi bir zamanda çekilen MRG’de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların aynı anda bulunması veya takip MRG’sinde ilk MRG (çekildiği zamandan bağımsız olarak) referans alındığında yeni bir T2 hiperintens lezyonun ya da kontrast tutan lezyonun olması.

2.1.9. MS tanısında yardımcı tetkikler

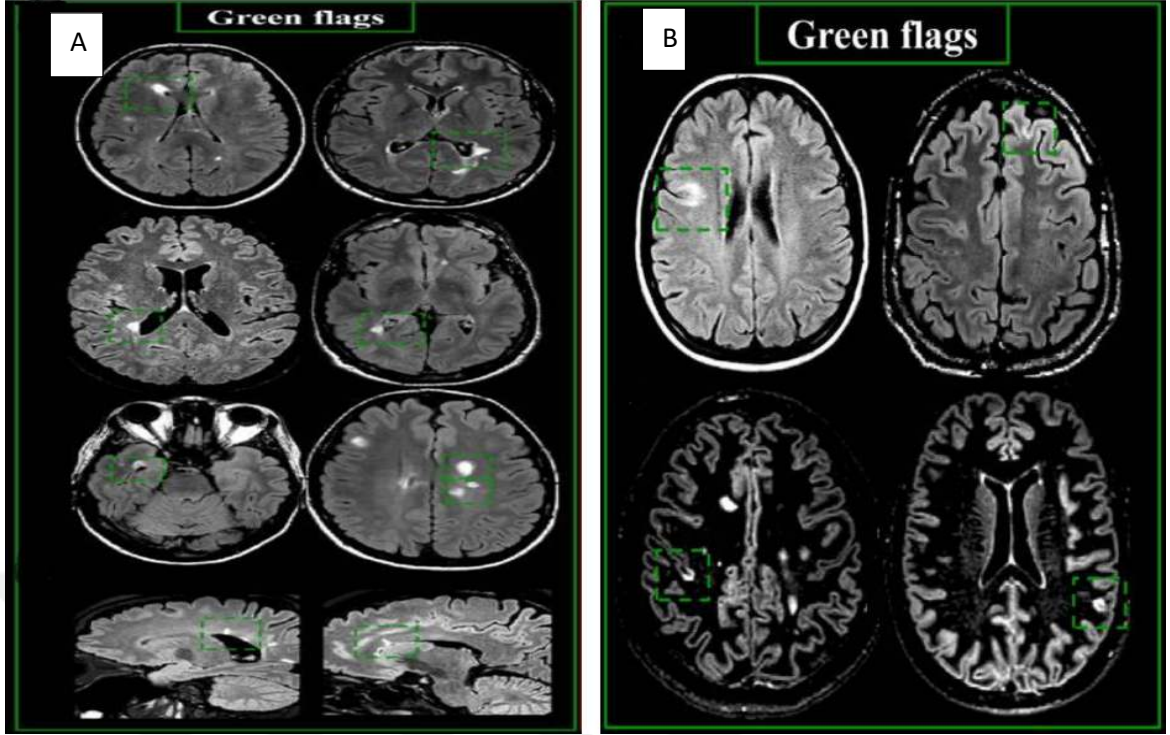
2.1.9.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Beyin ve spinal kordun MRG’ si, beyaz cevher lezyonlarının saptanmasında hassastır ve MS için tipik olan lezyonları belirlemede etkilidir.

Konvansiyonel MRG ile MS plaklarının karakteristik yerleşim, patern ve şekilleri değerlendirilir. T2 hiperintens lezyonlar enflamasyon, ödem, gliosis ve aksonal kaybı temsil ederken T1 kontrast tutulumu parankimal hücre infiltrasyonu ve yoğun enflamatuvar aktivite ile yeni lezyonları gösterir.

Tablo 5. MS tutulumunun tipik olduğu yerleşimler (135).

Periventriküler	-Beyin sapı
-Korpus kallosum	Serebellum
Jukstakortikal/kortikal lezyonlar (U-lifleri)	Spinal kord
-Temporal loblar	Optik sinir



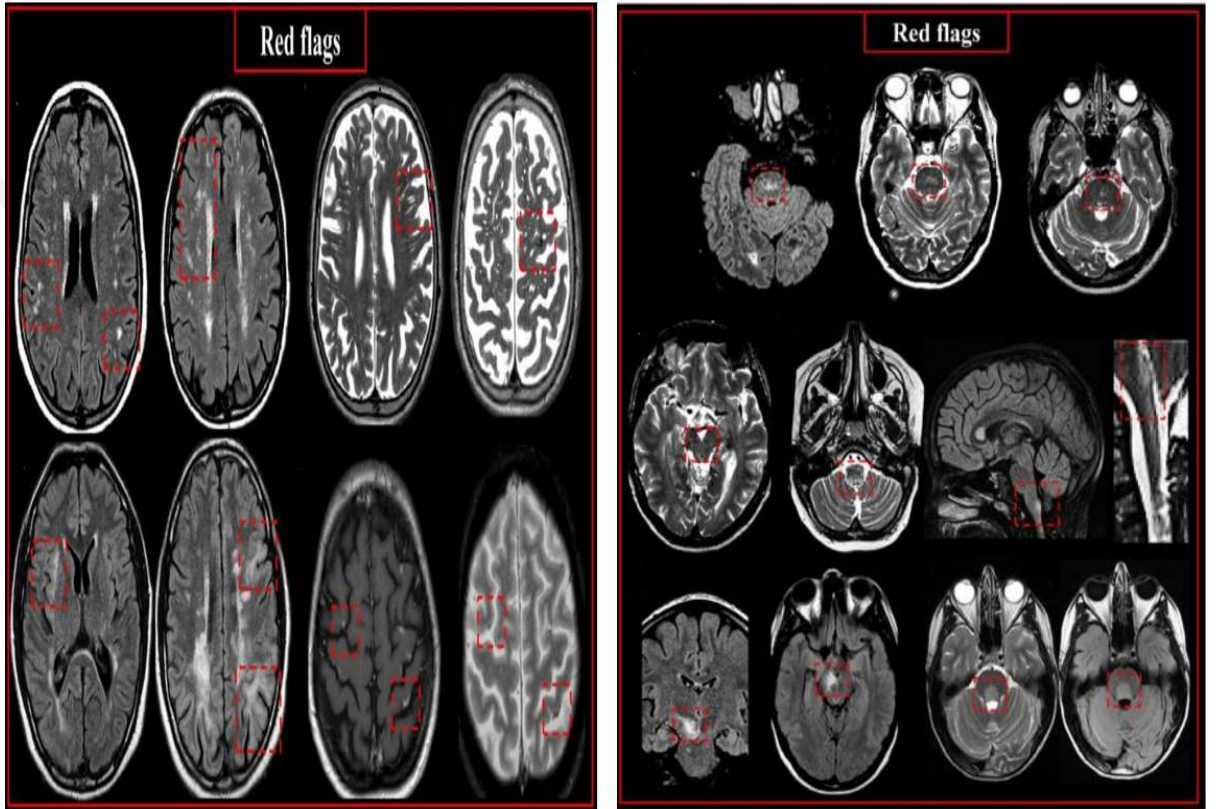
Şekil 11. A) MS düşündüren periventriküler tipik lezyonlar, B) MS düşündüren jukstakortikal ve kortikal lezyonlar (136).

Beyin atrofisi ilerleyen hastalık dönemine işaret eder ve T1 incelemelerde daha iyi görülür. T2 lezyonlar tipik olarak hiperintensdir, akut olanların çevresinde ödem vardır. Yüksek alan gücü ile yapılan çalışmalar T2 plakların çoğunun perivenüler olduğunu göstermiştir. Fluid Attenuation Inversion Recovery (FLAIR) sekansında lezyonlar tipik olarak hiperintensdir. T1 kontrastlı çekimlerde aktif lezyonlar sıklıkla açık halka kontrast tutulumu gösterir. Difüzyon ağırlıklı çekimlerde düşük ve yüksek görünür difüzyon katsayısı (ADC) ve yine açık halka morfolojisi saptanır. MRG spektroskopide plaklarda N-asetil aspartat pikleri azalmış, aktif fazda da kolin ve laktat artmış bulunur.

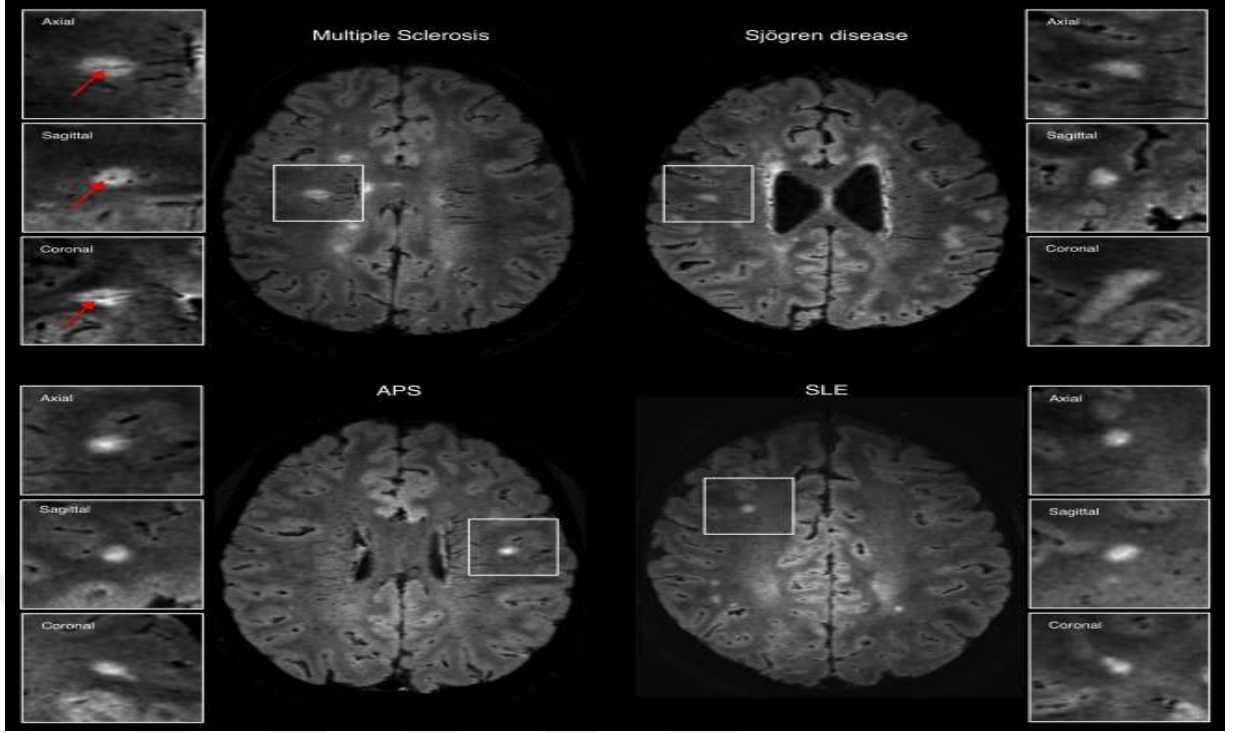
Spinal kord lezyonları hastaların %50-90' ında zamanla ortaya çıkar ve servikal bölgede torakal bölgeden daha sık görülürler. Genellikle 1,5-2 vertebra segmentinden daha kısa uzunlukta, puro şeklinde (PPMS' de daha diffüz olabilir), periferik yerleşimli, asimetrik, dağınık, kraniyal lezyonlara göre daha az kontrast tutan veya tutmayan, çok nadir olarak şişme ve kitle etkisi yapan lezyonlardır (4, 135).

Tipik İşaretler

Santral ven işareti: Özellikle 3 boyutlu ve 3T ve üstü incelemelerde daha net görünen bir bulgu olup MS plaklarının perivenüler yerleşim gösterdiği, santralinden geçtiği ve plak yönelimini ven seyrinin belirlediği esasına dayanır. Perivenüler lezyonların gösterilmesi MS tanısının özgüllüğünü de arttırmaktadır (137).

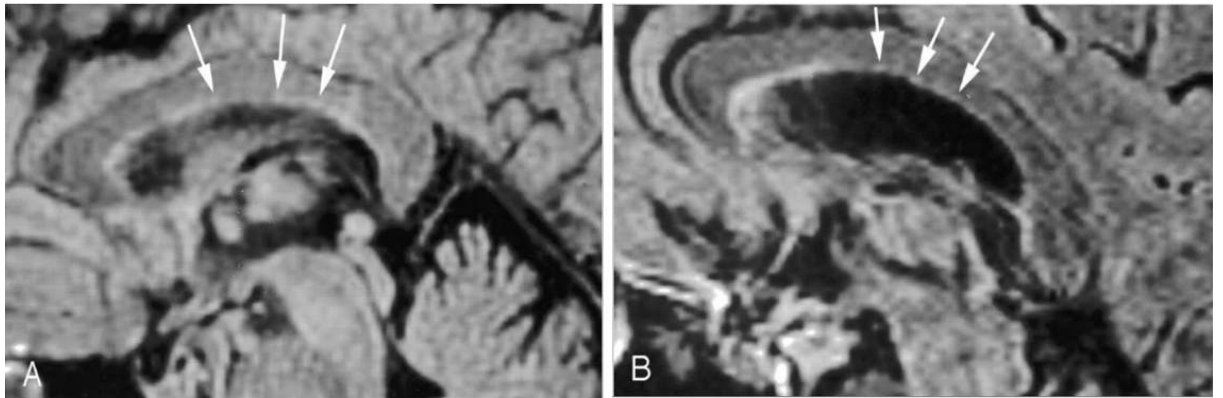


Şekil 12. MS tanısından uzaklaştıran atipik lezyonlar (136).



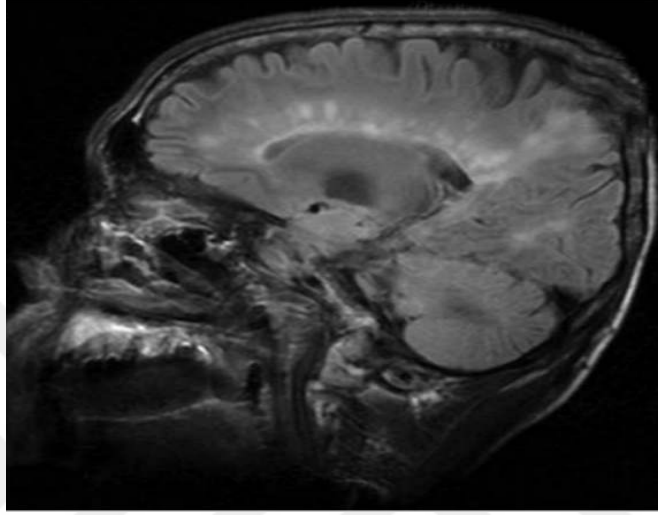
Şekil 13. RRMS (27 yaşında kadın), Sjögren hastalığı (46 yaşında kadın), antifosfolipid antikor sendromu (APS; 37 yaşında erkek) olan bireylerden temsili eksenel 3T FLAIR* görüntüleri, ve SLE (38 yaşında kadın). Santral ven işareti (oklar) MS lezyonlarının çoğunda mevcuttur ancak inflamatuvar vaskülopatilerdeki beyaz cevher lezyonları için tipik değildir (137,138).

Ependimal ‘Dot-Dash’ işareti (ependymal ‘Dot-Dash’ sign): Kallozoseptal yüzey boyunca ortaya çıkan minik alternan hiperintensite odaklarıdır. İnce kesit sagittal FLAIR görüntülemelerde erken bir ependimal düzenlik olarak görülür. Özellikle genç hastalarda MS için erken bir belirteçdir ve gelecekteki periventriküler ovoid lezyonu göstermektedir.



Şekil 14. MS' li 2 farklı hastanın sagittal FLAİR görüntülemesinde tipi “Dot- Dash sign” görünümü (139).

Dawson parmakları: MS için tipiktir ve penetran venüllerin etrafındaki enflamasyonunun neticesidir. Bu damarlar ventriküler yüzeye diktir. En iyi sagittal görüntülemelerde görülürler.



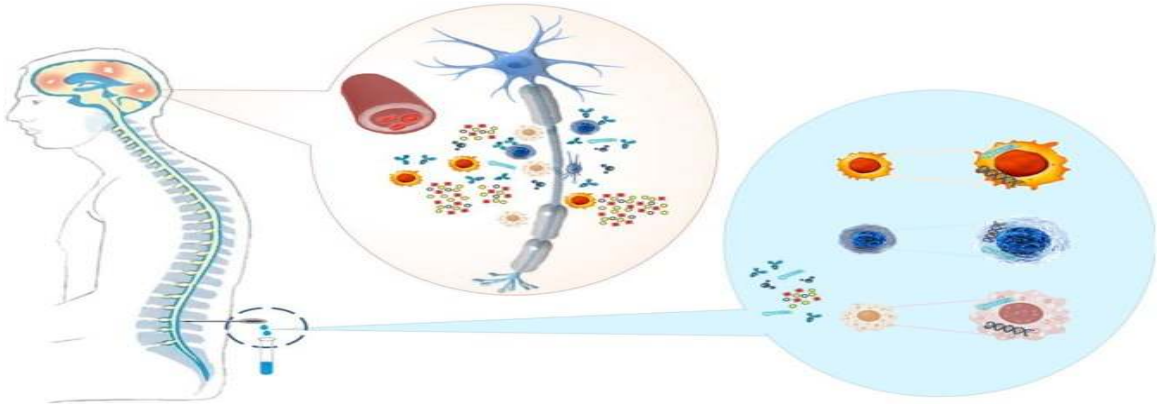
Şekil 15. Dawson' s finger (140).

Demir birikimi: Son dönemlerde demir birikiminin önemine işaret edildiyse de özel bir MRG tekniği olan duyarlılık ağırlıklı görüntüleme (SWI) ile saptanmaktadır ve her merkezde yapılamamaktadır. MS plakları kronikleştikçe kan yıkım elemanları birikir, demir artar ve SWI ile görülebilirlik artar.

Kara delik (black hole): T2 lezyonlar birçok farklı nedenle (ödem, enflamasyon, gliosis ve aksonal kayıp) ortaya çıktığı bilindiğinden aksonal kaybı gösteren daha özgül bir belirteç olarak kara delikler düşünülmüştür. Nörodejenerasyona işaret eden kalıcı T1 hipointens lezyonlar (black hole) hastalığın her döneminde ortaya çıkabilir.

Atrofi: Beyin atrofisi MS hastalarında sık olduğu bilinen bir bulgudur ve günümüzde volümetrik MR incelemeleri ile değerlendirilebilmektedir (135, 141).

2.1.9.2. Beyin omurilik sıvısı incelemeleri



Şekil 16. MS, beyin ve omurilikte nöronal hasara neden olur. SSS'deki inflamasyonları yansıtan immün hücreler, patolojik antikorlar, adezyon molekülleri, sitokinler, kemokinler ve nükleik asitler hastaların BOS' unda bulunur (142).

MS' e özgü bir laboratuvar testi henüz yoktur. Hastaların %40' ında BOS proteinini hafif düzeyde artmıştır. BOS proteininin 100 mg' ın üzerinde olduğu durumlarda ise başka hastalıklar araştırılmalıdır. Hastaların %70-90' ında BOS' ta IgG düzeyi artmıştır (143, 144).

Hücre sayısı: MS'de BOS 'da hücre sayısı %50-60 hastada $5-35 \times 10^6/L$ hücredir. Hücre sayısının $50 \times 10^6/L$ ' den fazla olması MS için alışıldık bir durum değildir. Bu hücrelerin %90' ını lenfositler oluşturur. Sarkoidoz ayırıcı tanısı için BOS angiotensin converting enzim (ACE) düzeyinden faydalanılabilir (145). MS' li hastalarda BOS' ta SSS tarafından üretilen gammaglobulin, elektroforezde OKB oluşturur (146).

Tablo 6. MS' de BOS değişiklikleri (142).

BOS değişkeni	Beklenen bulgu
Toplam protein/albumin oranı	Normal, nadiren hafif yükselmiş olabilir.
BOS:serum glikoz oranı	Normal
BOS lökosit sayısı	Hastaların %50'sinde hafif pleositoz %98'inde 50 hücre/uL'den az

sitoloji	Lenfositler (%90), bazı monositler hakimdir. Nadiren makrofajlar, plazma hücreleri, granüositler görülebilir.
İmmüoglobulinler nicel	Lineer veya lineer olmayan formüllerle IgG konsantrasyonu hastaların %60-70'inde yükselir, IgA ve IgM sentezi daha az sıklıkla bulunabilir.
İmmüoglobulinler kalitatif	Kesin MS vakalarının %95' inde, KİS vakalarının da %85' inde OKB pozitifliği görülür.

Oligoklonal Bantlar:

MS' te temel analizlerden biridir. Herhangi bir patojene spesifik değildir. OKB incelemesi için uluslararası standartlara göre izoelektrik odaklama yönteminin, seçici olarak agaroz jelde kullanılması önerilmektedir. Bu yöntemin en yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir. Bu yöntem; incelenen sıvıdaki proteinlerin elektriksel özelliklerine göre ayrılmasına dayanır. SSS' ne sınırlı IgG sentezi artışını gösterebilmek için serum örneği ile eş zamanlı olarak çalışılması gerekir. Agaroz jelde izoelektrik odaklama sonrasında immün blotlama metodu ile OKB incelemesinde sonuçlar uluslararası standartlarına uygun olarak 5 patern içinde değerlendirilir (147).

Patern 1: BOS ve serum örneklerinde bant yok

Patern 2: BOS' da izole bantlar, serumda bant yok (MS' de sık)

Patern 3: BOS' da izole bantların yanı sıra, BOS ve serumda eş bantlar

Patern 4: BOS ve serumda aynı bantlar

Patern 5: BOS ve serumda monoklonal bantlar

Bunlardan Patern 1 normal bulgu iken, Patern 2 ve 3 intratekal IgG sentezini, Pattern 4 ise intratekal olmayan sistemik IgG sentezini göstermektedir. Patern 5 ise paraproteinemi varlığını gösterir.

İzoelektrik fokuslama ile klinik kesin MS olgularının %90' nından fazlasında OKB pozitifliği gözlenir. MS' de tanı duyarlılığı %96,2 özgüllüğü %92,5'tir. BOS' da OKB varlığının hastalık belirtici özellikleri de incelenmiş ve KİS ile prezente olanların OKB incelemesi pozitif ise MS gelişme riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir

(148,149). OKB' nin pozitifliği aktif inflamasyon olanlarda fazladır ve MRG' de kontrast tutulumu ile uyumludur (150). MS' in yanı sıra SLE, nörosifiliz, nörolojik paraneoplastik bozukluklar, Behçet hastalığı nöroborreliosis, aseptik menenjit, nörosarkoidoz, lenfoma dahil beyin tümörleri, Sjögren sendromu, herpes ensefaliti, Morvan sendromu, otoimmün ensefalit, nörotüberküloz, antikardiyolipin sendromu, prion hastalığı, şistozomiyaz, stiff person sendromu, serebral sistiserkozda da değişen oranlardan OKB pozitifliği izlenebilir (151).

İmmünglobulinG indeksi

IgG indeksi MS gelişiminde ve seyrinde önemli rol sahibi olduğu düşünülen kan beyin bariyeri disfonksiyonunu ve intratekal IgG sentezini göstermeye yönelik bir değerlendirmedir. IgG indeksini hesaplamak amacıyla serum ve BOS albümin ve IgG değerleri oranlanır. Bu amaçla kullanılmak için genel kabul gören formülasyon şu şekildedir.

$$\text{IgG indeksi: } \frac{\text{BOS IgG} \times \text{Serum Albümin}}{\text{BOS Albümin} \times \text{Serum IgG}}$$

Bu oranın 0,7' den büyük olması intratekal IgG sentezi olduğunu gösterir (5). OKB sayısı ile IgG indeksi arasındaki güçlü ilişki iyi bilinmektedir. OKB negatif olgularda IgG indeksi nadiren yüksektir. Yapılan çalışmalar ile bu formülasyon ile OKB incelemesi pozitif sonuçlanacak olguların %75'nin saptanabildiğini göstermiştir (148). Yeni çalışmalarda intratekal IgG sentezi ile prognoz arasındaki ilişki net değildir. Bant sayısı ile hastalık prognozu arasında da bir ilişki saptanmamıştır (152). Yüksek IgG indeksi ile erken özürlülük arasında ilişki saptanmamıştır (153). Ayrıca OKB negatifliğinin de prognoz için prediktör olmadığı bildirilmiştir (154).

2.1.9.3. Uyandırılmış potansiyeller

Görsel Uyarılmış Potansiyel

VEP bir gözün görme alanına verilen uyarının oksipital korteks üzerinden kayıtlanması esasına dayanır. Uyarı değişen, dama taşı şeklindeki siyah-beyaz karelerden oluşur. Ekran göz arası 1 metredir ve uyarı süresince kişinin ekran

ortasındaki bir noktaya bakması istenir. Uyum göstermeyenlerde ve çocuklarda flaş uyarı da verilebilir. Dama taşı uyarımı ile negative iki dalga (N70, N135) ve pozitif (P100) dalga potansiyeli gözlenir. Dalgaların latans ve amplitüdlere yaş ve cinsiyete göre değiştiği için her laboratuvarın kendi normal değerlerini oluşturması önerilir (155).

VEP optik sinir lezyonlarına oldukça duyarlı bir incelemedir (156). Demiyelinizasyon durumlarında dalga formu çok fazla etkilenmez iken latans belirgin olarak uzar. Aksonal bir lezyonda ise latans etkilenmez iken amplitüdde ciddi düşme saptanır. Pratik olarak iki taraf amplitüdlere oranlanır. VEP patoloji için duyarlı olmakla birlikte özgül değildir (157). VEP testi PPMS' te vizüel semptomlar olmasa bile bilgi vericidir (158).

İşitsel Uyarılmış Potansiyel (BAEP)

Bir kulağa işitsel uyarı verilmesinin ardından temporal korteks üzerinden yanıtın kayıtlanması esasına dayanır. Uyarı incelenen kulakta kısa süreli kare dalga şeklinde klik uyarıdır. Diğer kulağa ise eş zamanlı maskeleye uyarısı verilir. Koklear sinir, koklear nükleus, trapezoidal cisimcik ve süperior olivar nükleus, lateral lemniskus aracılı yolun değerlendirmesini sağlar (159). BAEP duyarlı bir yöntem olmakla beraber özgül değildir. Klinikte beyin sapı tutulumu ile giden hastalıklarda duyarlılığı yüksektir (160).

Somatosensoryel Uyarılmış Potansiyel (SEP)

Duyusal sinir ya da mikst sinirin periferde uyarılması ve yanıtların primer duyusal kortekse kadar olan yol üzerinden kayıtlanması esasına dayanır. Uyarı için duyusal ya da motor eşiğin hafif üzerinde 0,1-0,2 ms süreli dalga elektrik uyarısı verilir. Üstte median sinir, altta fibular veya tibial sinir uyarımı ile sırasıyla periferik sinir, spinal kord, fasikulus kuneatus-gracilis, medial lemniskus ve duyusal korteks yanıtları kaydedilir. Elde edilen latanslar ve amplitüdlere iki taraf arasında kıyaslanır. Posterior yerleşimli çıkan duyusal yolun dışındaki spinal tutulmuşta patolojiyi göstermez (161).

2.1.9.4. Optik Koherans Tomografi (OCT)

MS hastalarında optik sinir en sık etkilenen bölgelerden biridir. Klinik olarak ON öyküsü olmayan hasta grubunda bile VEP ve postmortem otopsi çalışmaları subklinik

tutulum sıklığının çok daha yüksek olduğunu belirtmektedir (%94-99). Gerçek zamanlı optik biyopsi olarak da tanımlanan OCT, son yıllarda MS hastalarında yaygın olarak kullanılan bir teknik haline gelmiştir. OCT, düşük koherens interferometreyle fundusa gönderilen ışığın retina katmanlarının kalınlığına orantılı olarak değişen hızda geri yansması ve alet tarafından yansıyan ışığın ölçülmesi prensibine dayanır.

MS hastalığının prognozunu değerlendirmede ve kullanılan tedavilere yanıtın monitörize edilmesinde, nöron kaybı ve atrofi değerlendirmesinde histopatoloji en net bilgiyi sunar, ama pratik uygulamada özel olguların ayırıcı tanısı dışında yeri yoktur. OCT ile optik sinir incelemesinin histopatolojik inceleme ile eşdeğerde güvenilir bulgular sunduğu gösterilmiştir. Ek olarak, retina sinir lifi tabakası (RNFL) kalınlığı; görme keskinliği, görme alanı, düşük-kontrastlı görme keskinliği, kontrast duyarlılığı, renkli görme, pupil reaksiyonu ile korelasyon gösterir. MS hastalarında ON geçirmiş ve geçirmemiş optik sinirlerde normallerle kıyaslandığında OCT incelemesinde belirgin RNFL incelmeleri saptanmakta ve hastalık süresince RNFL incelmeleri devam etmektedir. Ek olarak optik sinirin orbita içinde miyelinsiz lifleri olduğu düşünülürse OCT incelemesi ile akson kaybı, direkt nörodejenerasyon ve hastalık progresyonu hakkında bilgi edinilebilecektir (162,163).

2.1.10.Ayırıcı Tanı

MS için kesin bir laboratuvar, radyolojik, genetik vb. bir tanı tetkiki olmadığı için MS bir dışlama tanısıdır. MS ile benzer klinik özellikler gösteren hastalıklar ayrıntılı öykü ve nörolojik muayene ile görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar incelemeleri ile dışlanmalıdır. Kliniği atipik olan ve radyolojik görüntülemesinde anlamlı lezyon izlenmeyen hastalarda ayırıcı tanı daha da önemlidir.

2.1.10.1. MS ilişkili SSS' nin idiyopatik enflamatuvar demiyelinizan hastalıkları ve MS varyantları

Nöromyelitis Optika/Nöromyelitis Optika Spektrum Bozuklukları (NMOSD)

Devic hastalığı olarak da bilinen NMO, nadir görülen, genellikle optik sinirler ve/veya spinal kordun akut ya da tekrarlayan demiyelinizasyon ve aksonal hasar ile karakterize enflamatuvar hastalığıdır. Hastaların % 80' de Aquaporin-4 (AQP4) kanallarına bağlanan NMO-IgG antikoru pozitifdir. NMO, günümüzde artık bir otoimmün

astrositopati olarak tanımlanmakta ve klinik, görüntüleme ve antikor varlığına göre NMO spektrum hastalıklarından bahsedilmektedir. 2015 yılında yayımlanan yeni sınıflama ve kriterlerde NMOSD, AQP4 antikorları pozitifliğine göre iki gruba ayrılmıştır.

AQP4 antikoru pozitif olan grupta tek bir temel klinik tablo olması (ON ya da myelit gibi) tanı için yeterli iken, AQP4 antikoru negatif ya da belirsiz olan grup için en az iki temel klinik tablonun olması tanı için gerekmektedir. Kadınlarda erkeklerden dokuz kat sık gözlenmektedir ve ortalama başlangıç yaşı 40' dır. Klinik tablo genellikle saatler ve günler içerisinde yerleşen ON ve transvers myelit atakları ile karakterizedir. Optik sinirler ve spinal kord dışında SSS tutulumu da görülebilir. Dirençli bulantı, kusma, hıçkırık, işitme kaybı, tat almada azalma, dilde atrofi, pruritus, trigeminal nevralji, gündüz aşırı uykululuğu, narkolepsi, nöroendokrin bozukluklar ve nöbetler (özellikle çocuklarda) gözlenebilen diğer klinik belirtilerdir. Serebrumda tutulan bölgeler MS' ten farklılık gösterir.

Tablo 7. NMO 2015 tanı kriterleri (164).

NÖROMİYELITİS OPTİKA TANI KRİTERLERİ -2015		
Anti	AQP-4	Klinik özellikler
antikoru		
Pozitif		≥ 1 temel klinik özellik
Negatif		≥ 2 temel klinik özellik (bu özelliklerden ≥ 1 ' i ilk 3 özellikten biri olmalı) ve radyolojik kriterleri sağlamalı

Temel klinik özellikler

1-Optik nörit: Beyin MRG' si normal veya optik sinirin ½' sinden daha fazla lezyon veya kiazmada lezyon

2-Akut miyelit: ≥ 3 vertebral segmentte lezyon veya atrofi

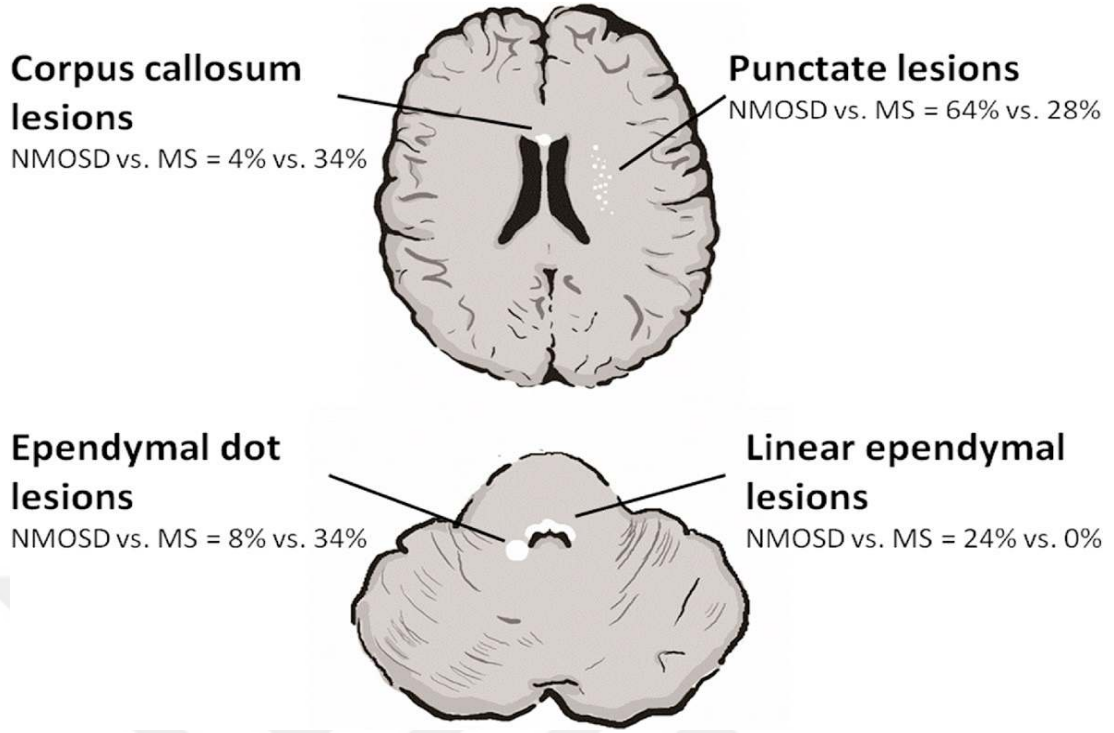
3-Area postrema sendromu (dirençli hıçkırık, bulantı, kusma): Dorsal medullada lezyon

4-Akut beyin sapı sendromu: Periependimal lezyon

5-Semptomatik narkolepsi veya tipik lezyonlu akut diensefalik sendrom

6-Tipik görünümlü semptomatik beyin lezyonu

ON, MS' in aksine iki taraflı olabilir ve prognozu genellikle MS' te görülen ON' ye göre daha ağırdır ve sekel bırakma eğilimindedir. Üç veya daha fazla vertebra segmenti boyunca uzanan, omuriliğin tüm transvers kesitini veya santral gri cevherini tutan, sıklıkla servikal ve torakal segmentleri etkileyen spinal kord tutulumu NMO için tipiktir. Myelit ataklarında görülen ağrı da, MS atağına göre çok şiddetlidir. Hastaların yaklaşık %10' unda ak madde lezyonları MS' in radyolojik kriterlerini karşılayan nitelikte olabilir. NMOSD' de akut dönemde ödemi de olabilen korpus kallosum eksenini takip eden lineer lezyonlar ve %10 hastada hipotalamik, talamik ve diensefalik lezyonlar görülmektedir. AQP4' ten zengin olan 4. ventrikül çevresi veya periaquaduktal bölgelerde görülen lezyonlar NMOSD için spesifiktir (165).



Şekil 17. MS ve NMO hastalarında ayırt edici tutulum lezyon lokalizasyonları (166).

Orbita MRG' de optik sinirin yarıdan fazla segmentinde ve kiazmada tutulum göstermesi de yine NMOSD için tipiktir. Spinal MRG' de ödem ve kontrast tutulumu belirgin olan T1 ağırlıklı kesitlerde hipointensite gösteren enflamatuvar demiyelinizan lezyonlar NMOSD için karakteristiktir. Beyin sapından aquadukt bölgesinden servika bölgeye uzanan lezyonlar da NMOSD için tipiktir. Ancak NMOSD' de %15 hastada başlangıç myelit ataklarında MS ile daha sıklıkla karışabilecek kısa segment lezyonların da görüldüğü bilinmektedir (167).

Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM)

Sıklıkla çocuklarda görülür. Spontan gelişebildiği gibi çoğunlukla hastalıktan 6 gün ile bir ay arası öncesinde aşılama veya enfeksiyon öyküsü vardır. MS' e benzer belirti ve bulguların yanında sıklıkla baş ağrısı, bulantı-kusma, bilinç bulanıklığı, meniks irritasyon bulguları, epileptik nöbet gibi ensefalit bulguları mevcuttur. MRG' de beyin ve omurilikte multiple, bazen diffüz-büyük, sınırlı belirsiz, yama tarzında hemen hepsi kontrast tutan (aynı yaşta) lezyonlar vardır. Sıklıkla talamus bazal ganglionlar gibi ak madde dışında tutulum görülebilir ve klinik düzelme ile paralel olarak lezyonlarda da

belirgin düzelme gözlenir.Nörolojik tablo hızlı progresiftir ancak ölümle sonlanan az sayıda olgu dışında hastalar çok az sekelle ya da tam düzelir (168).

Myelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) antikorlu ile ilişkili demiyelinizan hastalıklar

MOG, myelinin dış yüzünde ve oligodendrositlerin yüzeyinde eksprese edilen bir transmembran proteindir. Ekstrasellüler parçanın hücrel ve humoral otoimmüniteyi tetiklediği düşünülmektedir. MOG' ye karşı gelişen antikorlar, IgG1 yapısındandır. MOG antikorlu da AQP4 antikorlu gibi serumda bulunur, BOS' da az oranda bulunur, antikor titresi atak döneminde artar, remisyonda düşer. İnsan MOG antikorlarının rodentlerde patojenik olduğu gösterilmiştir ve AQP4 antikorlu pozitif NMOSD ve MS'ten farklı bir patogenezi olduğu görülmüştür. MOG antikorunun hedefi myelin olduğundan ağır demiyelinizasyon görülürken, NMOSD'de olduğu gibi astrosit hasarı görülmemektedir.

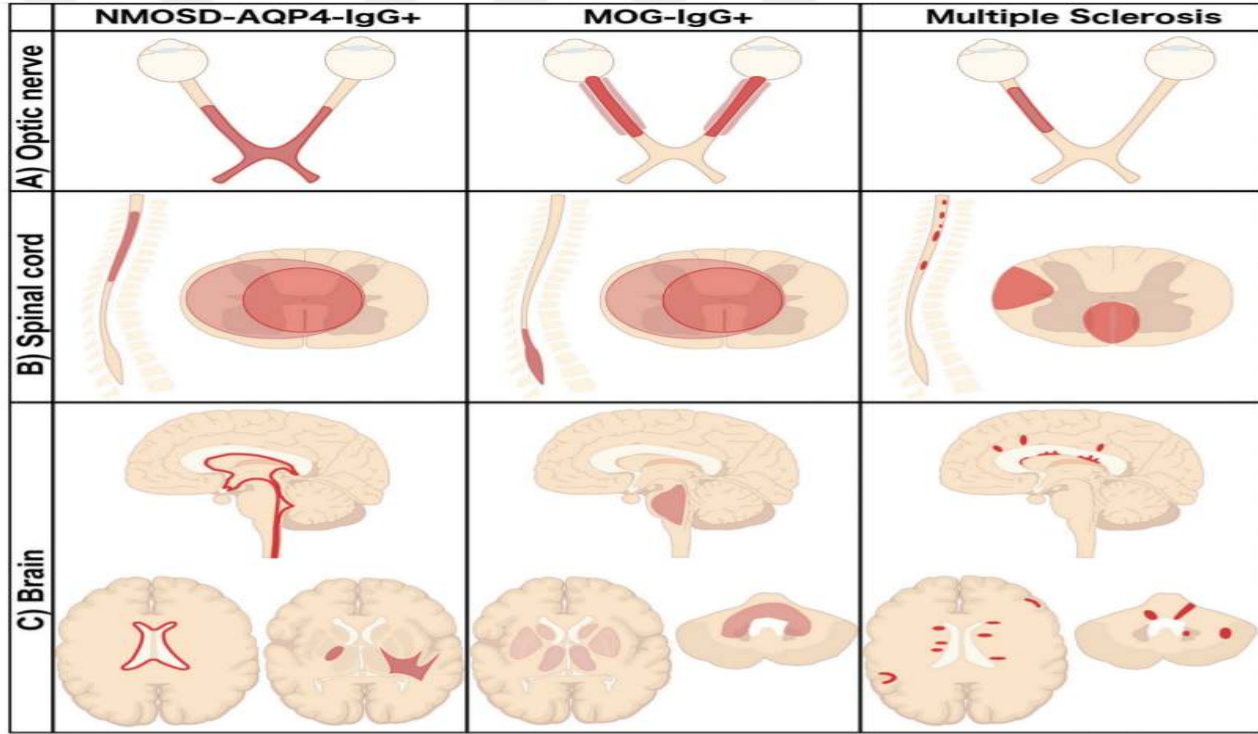
MOG antikorlu pozitif, AQP4 antikorlu negatif NMOSD hastaları, AQP4 antikorlu pozitif hastalara göre farklı klinik karakteristikler gösterirler. MOG antikorlu pozitif olan grupta kadın baskınlığı yoktur (kadın /erkek oranı: 1/1), AQP4 pozitif gruba göre daha genç yaşta başlar, ataklardan düzelme daha iyidir. Optik sinir daha fazla tutulur, sıklıkla bilateral, anterior kısım posteriordan daha fazla tutulur, papilödem ve uzun optik sinir lezyonu görülebilir. MOG antikorlu pozitif hastalarda orbital MRG'de, perinöral kontrast tutulumu görülmesi tipiktir ve bu bulgu ne MS ne de AQP4 antikorlu pozitif NMOSD'de görülmemektedir. Serebral tutulum, AQP4 antikorlu pozitif olan NMOSD'ye göre daha erken ve daha sık olarak gözlenir. Serebral tutulumlarda klinik olarak daha fazla nöbet ve ensefelopati gözlenir. Kraniyalde lezyon lokalizasyonu daha çok pons ve 4. ventrikül komşuluğunda görülür. Beyin sapında ki lezyonlar bulutsu bir görünüme sahiptir. Spinal kord tutulumu daha azdır, daha kaudal ve derin gri maddeyi tutan uzun segment spinal kord lezyonları görülür. Yaklaşık %40 hastada ise kısa segment spinal kord lezyonu görülebilir. MOG antikorlu pozitif hasta grubunda BOS'ta OKB (%6-13 pozitif) genellikle negatiftir. MOG antikorlu pozitif hastalarda ataklar NMOSD'de olduğu gibi tedavi edilebilir, tedavi yanıtı bu grup ile benzerdir. Uzun vadeli koruyucu tedavi olarak azatioprin, mikofenolat mofetil ve rituksimab

kullanılabilir. Klinik gözlemlere göre MOG antikoru pozitif hastalarda steroid yanıtının iyi olduğu ancak steroid azaltılırken relaps sık görüldüğünden yavaş azaltılarak kesilmesi gerektiği ve bu süre zarfında beraberinde azatiopirin gibi immünosüpresan tedavinin başlanması uygun olduğu bildirilmektedir (169,170, 171).

Tablo 8. MS, NMOSD ve MOGAD arasındaki temel farklılıklar (172,173).

Özellikler	MS	NMOSD	MOGAD
Epidemiyoloji	K/E: 3	K/E :9	Hafif kadın predominansı
	20-30 yaş başlangıç	30-40 yaş başlangıç	30-35 yaş
	Otoimmün	İnsidans 0.05-0.40 /100.000	Oligodendrogliopati
	demyelinizasyon	Otoimmün astrositopati	Ağır demiyelinizasyon
Çocukluk çağı	Nadir	Nadir	sık
Seroloji	OKB + (% 90)	OKB + (% 15-30)	OKB + (% 6-13)
		Anti-AQP4 + (%80)	Anti MOG+ (%40)
Supratentorial lezyon	Jukstakortikal, periventriküler, Kısa korpus kallozum lezyonları	Diensefalon, area postrema, beyin sapı Uzun lineer korpus kallozum lezyonları Periaqueductal, periependimal yayılım	Thalamus ve bazal ganglionlar Pons ve 4. Ventrikül çevresi
Optik nörit	Tam ve tama yakın düzelme	Rekürrens riski yüksek, Sekel bırakma eğiliminde, Prognoz kötü Kiazma ve optik tractus tutulumu	Bilateral tutulum sık Tama yakın iyileşme
Miyelit	Kısa segment	% 85 LETM	2/3 ü LETM
	Servikal torakal	Servikal torakal	Conus, torakolomber
	Parsiyel, lateral tutulum	Total veya santral tutulum	Santral, lateral tutulumu
	Ağrı düzeyi +	Ağrı düzeyi ++	

		Ödem ve belirgin kontrast tutulumu	
Komorbidite	Nadir	SLE, Sjögren, antifosfolipid sendromu, NMDA ensefaliti, malignite	Nadir
Ensefalopati	Nadir	Nadir	Daha sık
BOS	Berrak, basınç normal, klor ve glukoz düzeyi normal, 1/3' ünde protein düzeyi hafif yükselir, % 50' sinde hafif pleositoz olabilir, lenfositöz 0-20 /mm3	Protein düzeyi artmış, lökositöz 28-57 hücre / mm3, nötrofil, eozinofil, aktive lenfositleri ve plazma hücrelerini içerir	Protein içeriği de artar ancak genellikle 100 mg/dl'nin altındadır, lenfositöz, basıncı artışı



Şekil 18. NMOSD, MOGAD ve MS hastalarında sık tutulan anatomik lokalizasyonlar (172).

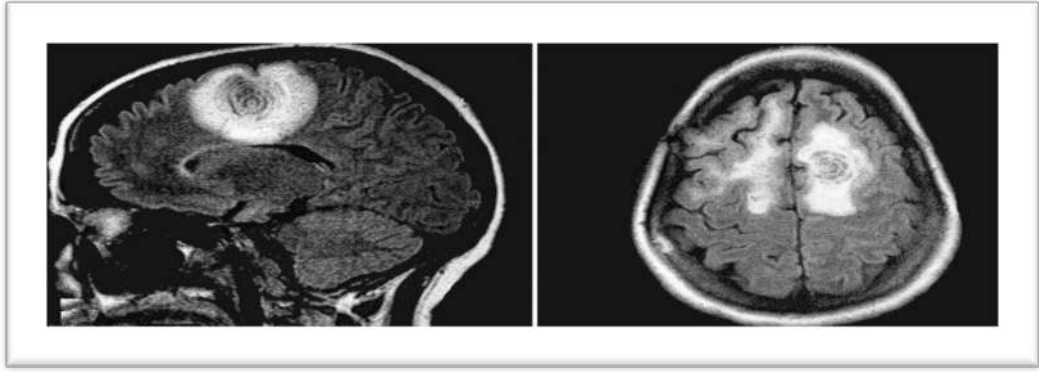
Tümeffaktif MS

Tümeffaktif demiyelinizan lezyonlar (TDLs), 2 cm' den büyük, serebral fokal demiyelinizasyon alanları olarak tanımlanırlar. Bu lezyonlar MS' li hastalarda ya hastalığın başlangıcında ya da seyri sırasında görülebırlrler. MS dışında ADEM,

NMOSD' de de TDLs görülebilmektedir. Önceden MS tanısı bilinmeyen, ilk kez soliter TDL ile başvuran olgularda ayırıcı tanıda diğer tüm etiyolojilerin (neoplazi, lenfoma, abse, diğer enflamatuvar hastalıklar) gerektiğinde biyopsi ile dışlanması gerekmektedir. TDLs' de klinik prezentasyon lezyonun yeri ve büyüklüğü ile ilişkili olarak farklılık gösterir. Klinik bulgular, baş ağrısı, bilinç değişikliği, kognitif bozukluklar, afazi, apraksi, epileptik nöbet gibi MS için atipik klinik bulgular görülebildiği için ayırıcı tanıda yol gösterici olmayabilir. TDLs genellikle fokal, keskin sınırlı olmayan, T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens, T1 ağırlıklı kesitlerde hipointens, bazen T2 ağırlıklı kesitlerde çevresinde hipointens rim bulunan, farklı şekillerde kontrast tutulumu gösterebilen (açık ya da kapalı halka, heterojen, punktat, diffüz, nodüler olabilen), lezyon kenarında tam olmayan kontrastlanma, perilezyonel ödem ve kitle etkisi gösterebilen lezyonlardır. TDLs, ön planda frontal ve parietal bölgelerde görülürler (174,175).

Balo' nun konsantrik sklerozu

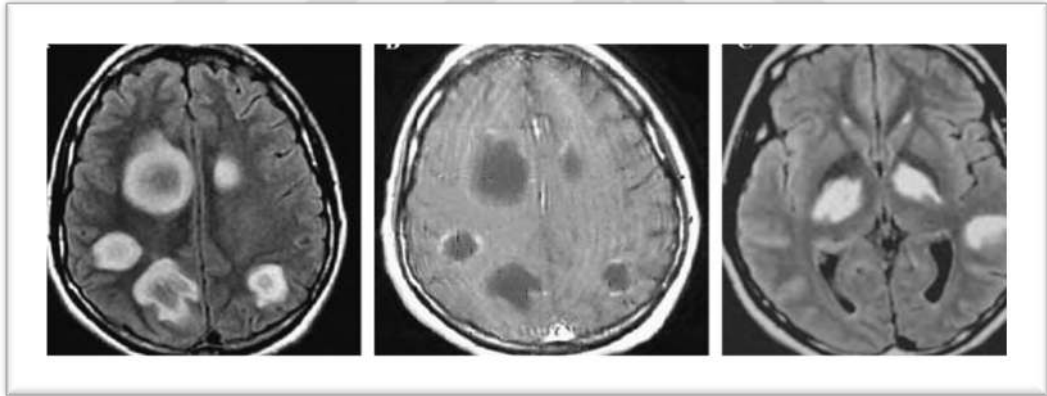
Nadir bir varyant olup çocuk ve genç yaştaki insanları etkilemektedir. SSS' nin fulminan gidişli enflamatuvar demiyelinizan hastalıklarından biridir. Sıklıkla baş ağrısı, afazi, kognitif ve davranışsal bozukluklar ve nöbetler ile kendini gösterir. Histopatolojik olarak konsantrik, lamelli tarzda demiyelinizan ve eşlik eden remiyelinizan alanlarla karakterizedir. Tanı histopatolojik bulgular ile konulmasına rağmen son yıllarda MRG bulguları ile tanısı konmuş olguların sayısı artmaktadır. MRG'de konsantrik halkalar ya da T2 ağırlıklı incelemelerde helezon şeklinde lezyonlar gözlenir. Sıklıkla hemisferik ve kitle etkisi olan tek lezyon izlenmesine karşın serebellum, beyin sapı, spinal kord ve optik kiazmada da lezyonlar bildirilmiştir.



Şekil 19. Balo'nun konsantrik sklerozu MRG görüntüsü (176).

Akut MS (Marburg tip MS).

1906 yılında Otto Marburg tarafından tanımlanan ağır seyreden hızlı progresif bir tablodur. Serebral, serebellar ve spinal kord bulguları birliktedir. Hastalar başlangıçtan itibaren ilk birkaç yılda kaybedilir. Otopside çok büyük, aynı yaşta MS plakları gözlenir.



Şekil 20. Marburg tip MS' de görülen çok sayıda büyük plaklar (177).

2.1.10.2. MS ile karışabilecek sistemik hastalıklar

Genetik hastalıklar;

- Lökodistrofiler
- Serebrovasküler hastalıklar
- Genetik sistem dejenerasyonları (Friedreich's ataksi...)
- Lizozomal enzim hastalıkları (Fabry hastalığı)

İnfeksiyöz hastalıklar

- Virüsler: Herpes virüs efeksiyonu, kızamık, retrovirüsler (HTLV-1, HIV), JC virus (progressif multifokal lökoensefalopati)
- Bakteriler: Brusella, klamidy pnömonia, lyme, sifiliz

İnflamatuvar-Otoimmün hastalıklar

- Behçet hastalığı, Myastenia gravis, Nörosarkoidozis, Kollajen-vasküler hastalıklar (SLE, sistemik skleroz, Sjögren's hastalığı, mikso konnektif doku hastalığı)

Metabolik hastalıklar

- Kobalamin, Folat ve Vitamin E yetmezliği

Neoplaziler ve paraneoplastik sendromlar

Psikiyatrik hastalıklar

- Anksiyete bozukluğu, konversiyon bozukluğu, depresyon

Anatomik-yapısal bozukluklar

- Araknoid kisti, araknoidit, Arnold-Chiari malformasyonu
- Servikal spondiloz, spinal disk hastalığı

Toksik nedenler

- Nitroz oksid toksisitesi, Ozmotik myelinozis, Trikloroetilen zehirlenmesi

Vasküler hastalıklar

- Migren, Vaskülitler, Eale's hastalığı, Antifosfolipid sendrom, Multiple serebral emboli, Periventriküler lökomalazi, Hipertansif serebrovasküler hastalık, Subkortikal arteriosklerotik lökoensefelopati, CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy)

Diğer hastalıklar

- Nöroretinit, Komplike migren, Sistemik histiositozis, İdiyopatik santral seröz koroidopati, Periferik sinir, kök, pleksus hastalıkları

MS ile benzer klinik özellikler gösteren hastalıklar ayrıntılı öykü ve nörolojik muayene ile görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar incelemeleri ile dışlanmalıdır. (4,178,179).

2.1.11.Tedavi

Tablo 9. MS tedavisinde kullanılan ilaçlar (4).

Atak tedavisinde kullanılan ilaçlar	
-IVMP	
-Plazmaferez	
-ACTH	
-İntravenöz immünglobulin (IVIG)	
Hastalık modifiye edici ilaçlar	
	*Enjektabil kullanılanlar
	-IFN-β 1a
	-IFN-β 1b
	-GA
I.Basamak HMEİ	
	*Oral kullanılanlar
	-Teriflunamid
	-Dimetilfumarat (DMF)
	- FTY720
II. Basamak HMEİ	
	- Ocrelizumab
	- Rituksimab
	- Natalizumab
	- Alemtuzumab

	- Cladribin
	-Siklofosfamid
III.Basamak HMEİ	-Mitoksantron
	-Metotreksat
	-Azatiopurin
	-Mikofenolat mofetil
Kök hücre tedavisi	
Semptomatik tedavi	

2.1.11.1. MS atak özellikleri ve tedavisi

MS hastalığının RRMS formunun temel özelliği ataklar ile seyretmesidir. Ayrıca RPMS ve SPMS seyirli olgularda da ataklar gözlenebilir.

MS' in enflamatuvar ve demiyelinizan nedenlerden kaynaklanan, yeni bulguların ortaya çıktığı veya daha önce var olan bulguların arttığı, en az 24 saat süren yeni nörolojik bulguların saptandığı, kötüleşme dönemi atak olarak tanımlanır. Atak belirtileri en az 24 saat sürmeli ve psödoatak dışlanmalıdır. Psödoatak vücut sıcaklığında artışa neden olan enfeksiyon veya diğer nedenlerle birlikte ortaya çıkabilen, daha önce yaşanmış semptomların tekrar belirmesi veya var olanların kötüleşmesi durumudur. Yoğun stres, uykusuzluk, açlık, menstrüasyon ve benzeri durumlar da psödoatak ile ilişkili olabilir. Her türlü fiziksel, biyolojik ve psikojen etkenler psödoatağı tetikleyebilir. Kimi zaman psödoatak olarak kabul edilen semptomlar 24 saatten daha uzun, hatta bazı hastalarda enfeksiyon sırasında günlerce de sürebilir.

Bu durum gereksiz kortizon uygulanmasına ya da uzun süreli tedaviye yanıt kaybı olarak değerlendirip gereksiz tedavi değişimlerine sebep olabileceğinden psödoatakları gerçek ataktan ayırabilmek büyük önem taşır. Paroksizmal belirtiler de (tonik spazmlar ya da trigeminal nevralji gibi) 24 saatten uzun süreli ortaya çıktıklarında atak akla gelmelidir.

Her atak tedavi edilmeyebilir. Genellikle hastada fonksiyonel kayıplara yol açan ve günlük yaşam aktivitelerini engelleyecek derecede orta şiddetli veya hastaneye yatırılmayı gerektirecek ağırlıktaki ataklar tedavi edilmelidir. Ancak hastaya rahatsızlık veren sensoryel belirtiler (örneğin; parestetik semptomlar, santral nöropatik ağrı, şiddetli kaşıntı hisleri vb.) ya da araba kullanmak zorunda olan bir kişide diplopi ile sınırlı bir atak ve benzeri durumlarda da atak tedavisi uygulanmaktadır (180).

Metilprednizolon (MP)

MP, hidrokortizonun kimyasal modifiye edilmiş, sentetik halidir. Dokulara yayılımı fazla, oral biyoyararlanımı yüksektir ve kan-beyin bariyerini geçebilir. İVMP uygulananı ile SSS' de hızla yüksek miktarlara ulaşması sağlanır. Eşdeğer yüksek doz oral MP benzer etki göstermekle birlikte ülkemizde yüksek doz oral MP preparatı olmadığı için tercih edilmemektedir.

Uygulama Şekli

Yaygın olarak 1 gr/gün, 3-10 gün olarak uygulanır. Özel durumlar dışında 1 gr/gün' den daha yüksek dozlar önerilmez. Bazı ciddi, agresif ataklarda 2 gr/gün 5 gün süreyle seçenek olarak uygulanabilir. Yüksek doz IVMP tedavisinin gün içi ritmi bozmadan ve ACTH sentezini en az inhibe edebilmek amacı ile sabahları, tek doz halinde 60-120 dakika içerisinde uygulanması en uygun yöntem kabul edilmektedir. Hastada ciddi nörolojik belirtilerin ortaya çıktığı ve/veya günlük yaşam aktivitelerinin anlamlı boyutta etkilendiği durumlarda IVMP tedavisinin (1000 mg/gün) en az 7-10 güne uzayacak şekilde yüksek dozda verilmesi daha iyi sonuç verebilir.

Tedavi süresince tuz ve karbonhidrat alımı kısıtlanmalıdır. Diyet kısıtlaması tedavi sonlandırılmasını takiben 1 hafta içinde hafifletilerek sonlandırılır. Tedavi süresince mide koruma amacıyla proton pompası ± antiasit başlanmalıdır (181,182,183,184).

ACTH

Klinik çalışmalar ACTH' nin MS atak tedavisinde etkili olduğu ancak IVMP' nin, antienflamatuar etkisinin ACTH' den daha güçlü olduğunu göstermiştir. IVMP uygulanmasında zorlukla karşılaşılan durumlarda, yineleyen IVMP' ye cevapsız

ataklarda ya da steroid tipinin değişmesi gereken durumlarda alternatif atak tedavisi olarak rahatlıkla uygulanabilir (185).

Plazmaferez

Kortikosteroidlere yanıt vermeyen ağır inflamatuvar demiyelinizan ataklarda (IVMP ye yanıtız ya da yeterli yanıt vermeyen akut/atipik enflamatuvar-demiyelinizan ataklarda ve ADEM düşünölen tablolarda da), hamilelikte ve NMO/NMOSD’ de plazmaferez uygulanabilir.

IVIG

MS ataklarının tedavisinde IVIG kullanımının etkinliğine yönelik kanıta dayalı veri yoktur (186).

Gebelik ve Emzirme Döneminde Atak Tedavisi

- Hamilelikte tedaviyi gerektirecek ciddiyetteki ataklar için genellikle kısa dönem steroidlerin (1 g/gün IVMP) kontrendikasyonu yoktur ve kadın doğumcular tarafından da güvenli olduğu kabul edilmektedir. Bununla beraber çok gerek olmadıkça birinci trimesterde tedaviden kaçınılması önerilmektedir. Emziren annelerde de kısa süreli IVMP tedavisinin kontrendikasyonu yoktur. Kortikosteroidler anne sütünde düşük konsantrasyonda bulunmaktadır ve yarı ömürleri de kısadır (187,188).

2.1.11.2. Hastalık modifiye edicic ilaçlar

Tablo 10. I. Basamak tedavide kullanılan ilaçlar (4, 189-196).

İlaç	Uygulama	Etki mekanizması	Yan etkiler
IFN-β 1b	250 µg	Antijen sunumunu azaltır.	
(Betaferon)	SC/gün aşırı	T hücre çoğalmasını azaltır.	
IFN-β 1a	22/44 µg SC/haftada üç kez	Sitokin ekspresyonu değiştirir.	Flu-like semptomlar,transaminazlarda yükselme, enjeksiyon yeri reaksiyonları nötropeni, lenfopeni, anemi, trombositopeni
(Rebif)		RRMS hastalarında	insomnia, depresyon, alopesi, spastisitede artış
IFN-β 1a	30 µg İM/haftada	atak sıklığını %34 oranında azaltır.	myalji, atralji
(Avonex)	bir kez		

IFN-β 1a	125 µg 2 haftada		
(Plegridy)	Bir, SC		
GA	40 mg/SC/ haftada üç kez	Antiinflamatuvar lenfositlerin proliferasyonunu uyarak T hücre farklılaşmasında değişiklik yapar. RRMS' te klinik olarak atak sıklığını %29-32 oranında azalttığı gösterilmiş	-Enjeksiyon yeri reaksiyonları (eritem) Kronik kullanımda lipoatrofi , alerjik deri reaksiyonu terlemede artış ve çok nadir KCFT bozukluğu -Lenfopeni görülmez
Teriflunomid	Günde bir kez 14 mg	Dihidro-orotate Dehidrogenaz inhibisyonu (pyrimidin sentezi azalır) -Anti-proliferative -T hücrelerini baskılar -RRMS' yıllık relaps sıklığını % 30 azaltır	-Baş ağrısı, saçlarda incelme, bulantı, diyare atralji, hipertansiyon, toksik hepatit, lenfopeni nötropeni, tüberküloz reaktivasyonu, periferik nöropati
Dimetil fumarate (DMF)	240 mg, günde 2 kez, oral	-NF-kB inaktivasyonu -Pleotropik NRF2 aktivasyonu -Glutasyon artışı ile antioksidan etki -RRMS' te yıllık relaps sıklığında % 44-53 oranında azalma izlenir.	Flushing, dispepsi, diyare, lenfopeni transaminazlarda artış, proteüni, -Anafilaksi anjioödem, PML

Tablo 11. II. Basamak tedavide kullanılan ilaçlar (4, 197-205).

İsim	Uygulama	Etki mekanizması	Yan etkiler
------	----------	------------------	-------------

FTY720	0.5 mg/ gün, oral	selektif sfingozin-1-fosfat reseptör modülasyonu ile lenfositlerin lenf nodüllerinden çıkışını engeller	Bradikardi, AV blok, hipertansiyon, bronkospazm, lenfopeni, transaminazlarda artış, maküla ödemi, bazal hücreli karsinom, fırsatçı enfeksiyonlar(cryptococcus), PML
Natalizumab	300 mg IV 4 haftada bir	-Anti-VLA4, $\alpha 4\beta 1$ integrini bloke eder. - Lenfositlerin SSS' ne girişini engeller. -RRMS' te yıllık relaps sıklığında % 41 azalma sağlar.	İnfüzyon reaksiyonu, hipersensivite reaksiyonu, depresyon, hepatotoksisite, lenfositoz, eozinofili, PML, Kalıcı nötralizan antikorlar (%6)
Ocrelizumab	İlk doz 15 gün arayla 300 mg IV, sonra 6 ayda bir 600 mg IV	-Anti-CD20 antikor -B hücre sayısını azaltır -Yıllık relaps sıklığında % 57 azalma sağlar.	İnfüzyon reaksiyonları Enfeksiyonlar Malignite (meme ca)
Alemtuzumab	İlk kür 5 gün ,1 yıl sonra 3 gün arka arkaya 12mg / gün IV, infüzyon, 2 yıl 1.kür total 60 mg 2.kür total 36 mg	-Anti-CD52 -T ve B hücre ölümü	İnfüzyon reaksiyonları, enfeksiyonlar (ÜSYE, İYE, Herpes zoster, influenza), Otoimmün tiroid hastalığı, Otoimmün glomerulonefrit, İmmün trombositopenik purpura, Listeria menenjit Malignite (Troid ca, meme ca, melanom, bazal hücreli karsinom)

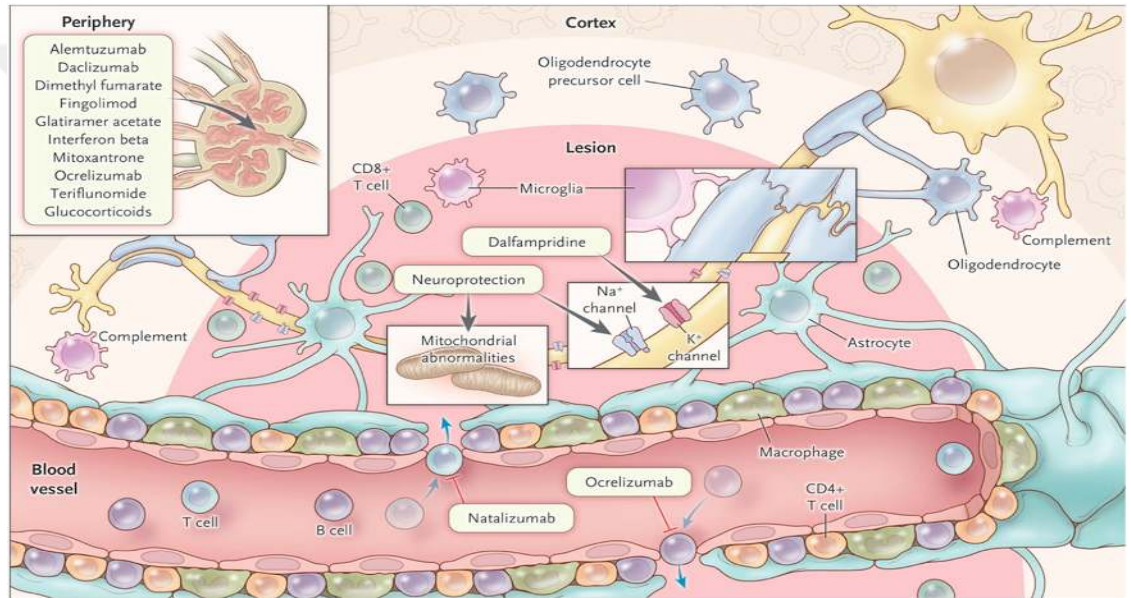
Cladribine	İlk uygulama oral, beş güne bölünerek toplam 3,5 mg/kg olarak verilir. 1 ay sonra aynı şekilde verilerek 1. Kür tamamlanır. 1 yıl sonra 1 kür daha verilir.	-Adenosine Deaminaz inhibisyonu -Selektif B ve T hücre ölümü	-Baş ağrısı -Nazofarenjit -Lenfopenia -Herpes enfeksiyonu -Malignite (pancreas ca, melanom, over ca, koryokarsinom)

Tablo 12. III.Basamak tedavide kullanılan ilaçlar (4, 206-214).

İsim	Uygulama	Etki mekanizması	Yan etkiler
Siklofosfamid	IV indüksiyon tedavisi: 600 mg/m ² CTX 1., 2., 4., 6., 8. günlerde ve 8 gün pulse	DNA'ya bağlanarak mitoz ve hücre replikasyonunu engelleyen nitrojen mustard türevi	-Bulantı/kusma (%40) -Alopesi (%13) - İnfertilite - Amenore
	Metilprednizolon	alkilleyici bir immünosüpresiftir.	- Hemorajik sistit - Malignite riski, lösemi
Siklofosfamid	Sabit dozda CTX: İlk 12-24 ay, 4-8 haftada 1, 800-1000 mg/m ² ± IVMP	- İmmün yanıtı Th1 yönünden Th2 yönüne çevirir (immünomodülatör etki),	- Kardiotoksisite - Pulmoner toksisite, - Veno-oklüzif karaciğer hastalığı, - Teratojenite - Mesane ca
			- Saç seyrelmesi,

		-Dihidrofolat redüktaz inhibitörü	- Enfeksiyon(üsy, iye) - Renal disfonksiyon
Metotreksat	7,5 ile 15 mg/hafta, oral	-Pürin ve timidilat biyosentezini inhibe ederek DNA sentezini etkiler, proliferasyonu engeller.	- Stomatit - Over kanseri - Transaminazlarda artma - Hepatik ve pulmoner fibrozis - Kemik iliği supresyonu
Azatiopürin	Doz: 2,5-3 mg/kg. Önce 50 mg' a veya 1 mg/kg/gün başlanır ve her dört haftada bir 50 mg artırılarak 6-8 haftada 150 mg/gün ulaşılır	-Pürin sentezini inhibe ederek hücre siklusunu durdurur. -İmmünsüpresif etki gösterir	AZA' nın RRMS'de relapsları azaltmada ve hastalık progresyonunu önlemede beta IFN'ler kadar etkili
			-Bulantı, kusma
Mitoksantron	Toplam doz 120-140 mg/m ² ' yi aşmayacak şekilde, her uygulamada 12 mg/m ² dozunda tedavi yürütülür	-Topoizomeraz-2' i inhibe eder. - B ve T lenfositler ile makrofajların proliferasyonunu inhibe eder. -RRMS' de atak sıklığında %66 oranında azalma sağlar. -Çok aktif RRMS ve SPMS hastalarında kullanılır	-Sol ejeksiyon fraksiyonunda azalma -Alopesi -menstrüel düzensizlikler; amenore, -Akut lösemi -Hepatotoksisite -Enfeksiyonlar (ÜSYE, İYE) -Mavi sklera -Yeşil mavi idrar

		-İnozin-5 monofosfat dehidrojenaz enzim inhibisyonu	-Diyare -Gastrointestinal ülserler ve bulantı - Lökosit düşüklüğü ve artmış enfeksiyon riski nadirdir -Lipid panel düzensizliği ve hiperglisemi
Mikofenolat mofetil	2gr/gün dozunda MMF oral, günde iki eşit doza bölünerek kullanılır	- T ve B lenfosit hücrelerinde proliferasyonu durdurur.	



Şekil 21. Hücreler, moleküller ve terapiler (215).

2.1.11.3. MS' de Semptomatik tedaviler

Tablo 13. MS' de Semptomatik tedaviler (216, 217, 218 ,219, 220).

Semptomlar	Farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavi
Kognitif disfonksiyon	Farmakolojik: Donepezil, memantin Non farmakolojik: Kognitif rehabilitasyon
Spastisite	Farmakolojik: Baklofen, tizandin, gabapentin, dantrolen, klonazepam, botulin toksin enjeksiyonu

	Non farmakolojik: Egzersiz, fizyoterapi, hidroterapi
Yorgunluk	Farmakolojik: Amatadin, modafinil Non farmakolojik: Egzersiz, kognitif davranışsal terapi
Yürüme bozukluğu	Farmakolojik: Fampridin Non-farmakolojik: Egzersiz, fizyoterapi
Mesane disfonksiyonu	Farmakolojik: oksibutinin, tolterodin, solifenasin, desmopressin sprey, botulin toxin, kannabinoidler, mirabegron Non-farmakolojik: Tibial sinir uyarımı, sakral nöromodulasyon, cerrahi müdahale
Barsak disfonksiyonu	Farmakolojik laksatifler, rektal stimülanlar, transanal lavaj Non-farmakolojik: abdominal masaj, biofeedback alıştırması, rektal lavaj, sakral sinir uyarımı, tibial sinir uyarımı
Cinsel disfonksiyon	Farmakolojik: Sildenafil, intraüretral alprostadil Non-farmakolojik: Kognitif ve davranışsal terapi
Depresyon	Farmakolojik: SSRI, SNRI, amitriptilin, Non-farmakolojik: Psikoterapi
Ağrı	Farmakolojik: Amitriptilin, duloksetin, gabapentin, pregabalin, kapsaisin, karbamazepin, lamotrigin, baklofen Non-farmakolojik: fizyoterapi, trigeminal nevralji için cerrahi işlemler
Psödobulber affekt	Farmakolojik: SSRI, SNRI, amitriptilin Non-farmakolojik: Psikoterapi
Paroksizmal ataksi, tremor	Farmakolojik: Propanol, klonazepam, levetirasetam, izoniazid, botulin toksin enjeksiyonu. Non-farmakolojik: Fizyoterapi, belirli vakalarda cerrahi işlem
Epilepsi	Yaklaşım genel populasyon ile aynıdır.

2.2. JAK STAT SOCS YOLAĞI, IL-13, IL22, GLATİRAMER ASETAT, FİNGOLİMOD VE MS

2.2.1.JAK STAT SOCS YOLAĞI

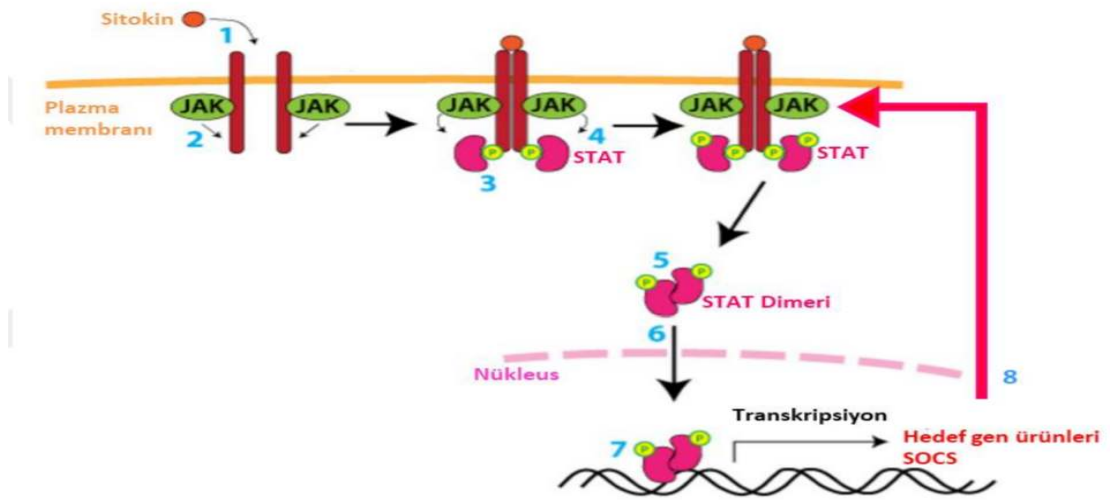
MS' in kesin nedeni bilinmediği gibi, hastalığın altında yatan patogenezi de tam olarak bilinmemektedir. Ancak MS lezyonlarının histolojik görünümü, genetik bilgiler, hastalığın EAE' e benzerliği, immünomodülatör ve immünoşüpresif tedaviye verdiği yanıt, MS' in, miyeline spesifik aktif CD4+ Th hücreleriyle ortaya çıkan otoimmün bir hastalık olduğu fikrini desteklemektedir (221).

Th hücrelerinin Th1, Th2, Th17 ve sitotoksik CD8 (+) T hücreleri gibi alt tipleri mevcuttur. Th1 ve Th17 proinflamatuvar, Th2 ise anti-inflamatuvar özelliklere sahiptir. Bu durumun inflamasyon yönünde olması atak dönemine, anti-inflamatuvar yönde olması remisyon dönemlerine sebep olur. Çoğu araştırmacı MS' i bir CD4 (+) Th1 ilişkili inflamatuvar demiyelinizan hastalık olarak değerlendirmektedir (222). Hastalık patogenezinde rol alan immün mekanizmaların Th1 yönündeki farklılaşmanın yanı sıra Th17, Treg ve B lenfosit hücreleri ve sitokinleri de kapsadığı bilinmektedir (223). Özellikle Th17 hücrelerinin KBB' nin bütünlüğünü bozduğunun gösterilmesi, SSS inflamasyonunda kilit bir rolü olduğunu düşündürmektedir (224). Ayrıca Th17' nin; temel sitokini olan IL-17 aracılığı ile SSS immün yanıtında görevli olan mikrogliya ve makrofaj aktivasyonunu ve, IL-9 ile de SSS göçünü arttırdığı gösterilmiştir (225). Th1 hücreleri; IL-1, IL-2, IL-12, interferon-gama (IFN- γ), tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) ve tümör nekrozis faktör beta (TNF- β) salgılar. IL-12' nin IFN- γ sentezini uyaran ve Th1 değişimini tetikleyen en önemli sitokin olduğu bilinmektedir. Th1 hücreleri hücrel immün yanıtta esastır ve MS gibi otoimmün hastalıklarda, vücudun kendi proteinlerine karşı immün reaksiyon gösterir. Th2 hücreleri ise humoral immün yanıtta görevlidir ve IL-3, IL-4, IL-6, IL-10, IL-13, IL16 salgılar. Th2 hücreleri, Th1 hücrelerinin etkilerini antagonize ederek, akut ve kronik inflamasyonu azaltırlar. Bu zıt regülasyon, farklı sitokin salınımından kaynaklanmaktadır (226).

Sitokinler, immün ve inflamatuvar yanıtların oluşumu ve düzenlenmesinde rol oynayan, düşük molekül ağırlıklı, çözünebilir protein veya glikoproteinlerdir. İmmün sistemdeki pek çok hücre ve SSS' deki hücreler (T hücreleri, makrofajlar, astrositler,

oligodendrositler ve mikroglia) tarafından salınırlar. SSS’ de ateş, nöroendokrin aktivasyon, yabancı antijenlere karşı immün yanıtın düzenlenmesi, hücrel ve hümoral immünite ile inflamatuvar yanıtın gelişmesinde görev alırlar. Sitokinlerin anormal üretimi, birçok inflamatuvar ve otoimmün hastalığın patogenezinde sorumlu tutulmaktadır (227, 228). Sitokinler; T hücrelerinin aktivasyon, diferansiyasyon ve proliferasyonunu düzenlerler. MS patogenezinde sitokinlerin rolü; otoimmün yanıtı indükleyerek ve miyelin harabiyetine neden olarak gerçekleşmektedir (229).

MS patogenezinde rol alan birçok sitokin JAK/STAT sinyal yolağını kullanmaktadır. Bu nedenle sitokinlerle ilgili çalışmalarda JAK/STAT yolunun işleyişinin anlaşılması çok önemlidir. Sitokin reseptörlerine bağlanan sitokinler reseptörlerde konformasyonel değişikliğe yol açarak JAK’ ları aktive ederler. JAK protein ailesi dört üyeden oluşmaktadır (JAK1, JAK2, JAK3 ve Tyk2). Bunlar, reseptörlerin intrasellüler subünitlerine bağlanarak onları fosforilleyen ve adaptör proteinler için, “docking site” lar (bağlanma bölgeleri) oluşturan nonreseptör kinazlardır. JAK’ lar seçici olarak STAT’ ları fosforilleyerek aktive etmektedirler. Fosforillenen STAT’ lar, JAK’ dan ayrılarak dimerize olurlar ve çekirdeğe yönelirler. Daha sonra hedef genin promoter bölgesine bağlanarak gen ekspresyonunda değişikliklere neden olmaktadır (230, 231, 232).



Şekil 22. JAK / STAT / SOCS yolağı çalışma prensibi (233).

1. Sitokin, transmembran reseptöre bağlanır. 2. Reseptörün dimerizasyonu ile JAK proteinleri aktive olur ve reseptör fosforilasyonu gerçekleşir. 3. STAT, fosforile

reseptöre bağlanır. 4. JAK, STAT proteinlerini fosforile eder. 5. STAT dimerleri oluşur. 6. STAT dimerlerinin nükleusa translokasyonu gerçekleşir. 7. STAT dimerleri hedef gene bağlanarak ekspresyonu düzenler. 8. Hedef genin ürünlerinden olan SOCS proteinleri, negatif feedback ile sitokin reseptörlerini veya JAK'ları inhibe ederek sitokin sinyalini sonlandırır.

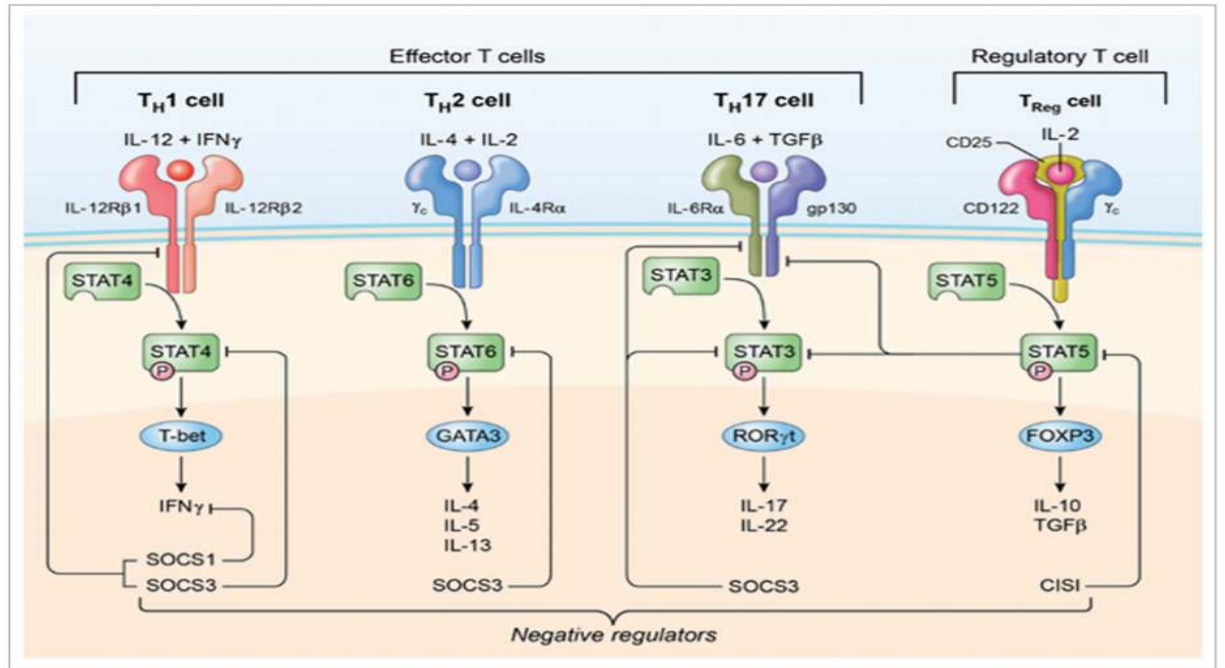
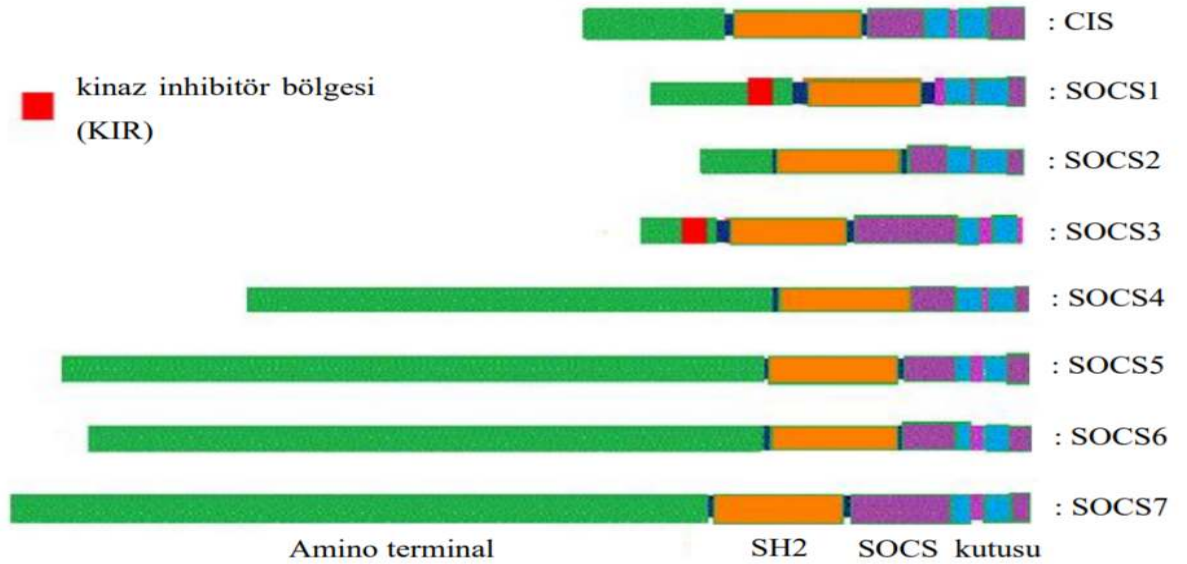


Figure 2. Cytokines and STAT pathways regulate T-helper cells that mediate uveitis and MS. Cytokine-binding facilitates recruitment and activation of requisite STAT proteins. Activated STATs induce the upregulation of lineage-specific master regulators such as T-bet, GATA3, ROR-γt or Foxp3 leading to the production of cytokines that promote the establishment and stability of the lineage. Cytokines produced by the T cell subset define the nature of the immune response. However, homeostatic balance of the various T-helper and regulatory T cells is orchestrated and exquisitely regulated by negative regulatory factors, including members of the SOCS family of latent cytoplasmic proteins.

Şekil 23. Multiple skleroz immünopatogenezinde temel rol oynayan T-helper hücrelerinden salınan sitokinler ve bunların regülasyonunda görevli STAT ve SOCS yolağı (234).

STAT protein ailesi ise yedi üyeden oluşmaktadır (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B ve STAT6) (17). JAK-STAT/SOCS yolağında STAT4 proinflamatuvar STAT6 ise antiinflamatuvar sitokin transkripsiyonunu uyarmaktadır. SOCS proteinleri sitokin sinyalini inhibitörleridir ve ekspresyonları JAK/STAT yolağı ile indüklenir. JAK/STAT yolağının aktivasyonu ile birçok sitokin salınımı uyarılmaktadır. Sitokin artışı ile SOCS proteinleri uyarılmakta ve JAK/STAT yolağını negatif feedback ile inhibe ederek aşırı immün yanıt oluşmasını engeller. Uyarılmamış

hücrelerde JAK/STAT aktif değildir ve SOCS genleri de bu hücrelerde eksprese edilmezler. SOCS genleri aktif JAK/STAT sinyali etkisiyle transkribe olurlar ve JAK/STAT sinyalini inhibe etmeye yönelik aktivite gösterirler (235).



Şekil 24. SOCS protein ailesi (236).

SOCS proteinleri, çeşitli sitokinler tarafından tetiklenen proinflamatuvar yolların endojen inhibitörleri olarak işlev gören sekiz üyeden oluşan hücre içi protein ailesidir. Bu protein ailesi SOCS1, SOCS2, SOCS3, SOCS4, SOCS5, SOCS6, SOCS7 ve CIS (Sitokin ile uyarılabilen Src homoloji-2 protein) den oluşmaktadır. SOCS proteinleri, merkezi bir Src homoloji 2 (SH2) bölgesi, bir amino terminal bölge (N-terminal) ve SOCS kutusu olarak bilinen bir karboksil terminal bölge içerir (237).

SOCS1, IFN γ /JAK2/STAT1 ve IL-12/STAT4 yollarını inhibe ederek; Th1 farklılaşmasını ve Treg sayısını negatif, Th17 farklılaşmasını ise pozitif yönde etkiler. SOCS1 proteininin eksikliğinde; Treg proliferasyonu artar ama fonksiyonu bozulur, IFN- γ 'nın etkisiyle, tüm naif CD4⁺T lenfositler Th1' e dönüşür ve CD8⁺ T hücrelerinde de artış gözlenir (238, 239). MS lezyonlarında IFN- γ düzeyinde artış gözlenir. BOS' daki IFN- γ düzeyi hastalığın şiddeti ile ilişkilidir (240). In vitro deneysel çalışmalarda, IFN- γ a maruz kalan oligodendrositlerde hücre ölümünün olduğu gözlenmiştir (241). SOCS1 mimetik uygulanan farelerde INF- γ 'nın TNF- α ile

IL-6 oluşumunu bloke ettiği ve EAE gelişmesini önlediği gösterilmiştir (242- 243). Bu bilgiler ışığında SOCS1 eksikliğinde şiddetli sistemik inflamasyon geliştiği fare deneylerinde de gösterilerek, SOCS1 proteininin immün hemostazın sağlanmasındaki rolü kanıtlanmıştır (244). Bu bulgular topluca, SOCS1' in nöroinflamatuvar tepkileri hafifletebileceğini ve bu nedenle MS' de terapötik öneme sahip olabileceğini göstermektedir.

Th17 hücreleri, pro-inflamatuvar olan IL-17A, IL-17F, IL-21 ve IL-22 sitokinlerini salgılar. STAT3, Th17 hücrelerinin farklılaşmasını ve inflamatuvar yolaktaki fonksiyonlarını regüle eder (245). SOCS3 proteini IL12/STAT4 yolağını baskılayarak, Th1 farklılaşmasında inhibisyon yapar ve Th2 farklılaşmasını uyarır. SOCS3, STAT3' ü inhibe ederek, yüksek pro-inflamatuvar yanıtlara neden olan Th17' ye diferansiyasyonu önler; dolayısıyla SOCS3 proteinin eksikliğinde inflamasyon başlar (238). STAT6, IL-4' e yanıt olarak etkinleştirilir ve Th2 hücre farklılaşma programının başlatılması için bir moleküler anahtar olarak işlev görür (246). SOCS3, STAT6' nın negatif düzenleyicisidir (247). MS ile ilgili yapılan bir çalışmada RRMS atak döneminde SOCS3 ekspresyonunda azalma olduğu belirlenmiştir (248). Bir başka çalışmada MS hastalarında yüksek SOCS3 ekspresyonu belirlenmiş ve hastalık aktivitesi ve engellilik düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (249). Yapılan bir diğer çalışmada da MS hastalarında periferik kan lökositlerinde SOCS1 ve SOCS3 düzeyi araştırılmış ve MS hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre SOCS1 transkripsiyonu daha düşük iken SOCS3 transkripsiyonun daha yüksek olduğu saptanmıştır (250).

2.2.2. İnterlökin 13 ve İnterlökin 22

IL-13

Majör anti-inflamatuvar sitokin ailesi üyesidir ve pro-inflamatuvar sitokin üretimini inhibe etmede etkindir veya pro-inflamatuvar mediyatörlerin biyolojik etkilerine karşı koymaktadır. Protein yapısında olup özellikle Th2 hücreleri olmak üzere yardımcı T hücrelerinden (Th0, Th1, Th2) ve CD8+ T hücrelerden salgılanmaktadır. Makrofaj aktivasyonunu regüle etme, proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12) üretimini azaltma en önemli fonksiyonel özellikleri arasındadır. D40L aktivasyonlu B lenfositlerin proliferasyonunu ve farklılaşmasını uyararmakta, bu

lenfositlerin hangi tip immünglobulin üreteceğinin belirlenmesine yardımcı olmaktadır (251,252).

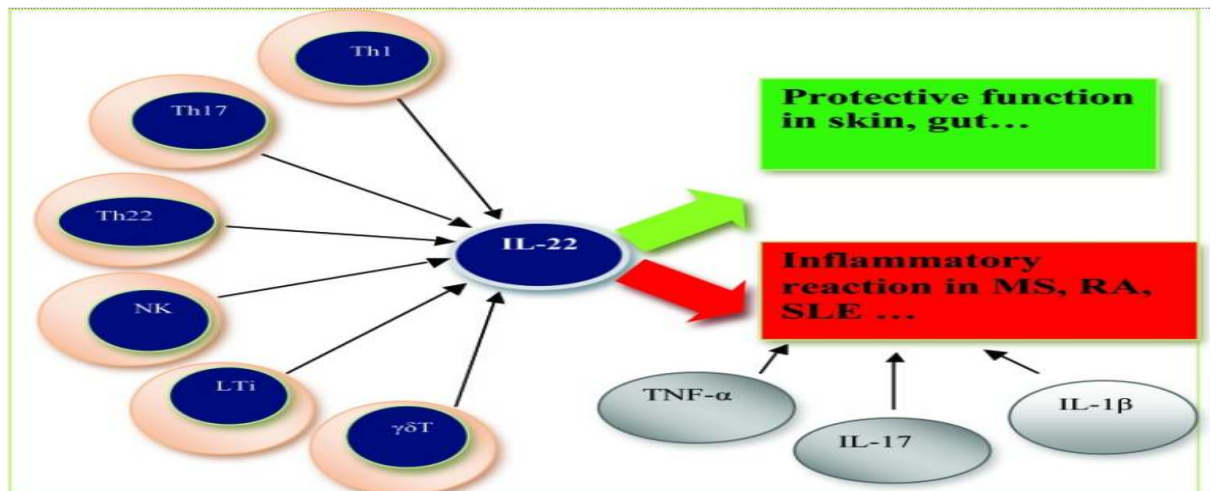
IL-13'ün hedef hücrelerde hümmoral immüniteyi geliştirdiği ve proinflamatuvar sitokin üretim inhibisyonunu, naif T hücrelerinin Th2 fenotipine farklılaşmasını, çeşitli anti-inflamatuvar ve anti-apoptotik genlerin artmış ekspresyonunu içeren çok önemli anti-inflamatuvar etkiler sergilediği bilinmektedir (253).

Fareler üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada fingolimodun STAT3' ü aktive ettiği belirlenmiştir (254). Bir başka deneysel çalışmada oksazolon ile kolit oluşturulan farelere fingolimod verilmesi ile klinik ve histopatolojik iyileşme görülmüş ve bu terapötik etkinlik serum IL-4, IL-5 ile IL-13 düzeyinde belirgin azalma ile ilişkilendirilmiştir (255).

Yapılan başka bir çalışmada GA kullanan MS hastalarında, kontrol grubu ile ilaç kullanmayan MS hastalarına oranla IL-5 ve IL-13 düzeyinde anlamlı artış olduğu gösterilmiş ve bu sitokin düzeyleri ile olumlu klinik yanıt arasında pozitif bir korelasyon olduğu izlenmiştir. Serum IL-5 ve IL-13 sitokin düzeylerinin GA tedavisine yanıtın potansiyel bir göstergesi olabileceği belirtilmiştir (256).

IL-22

IL-22, Th17 ve Th22 hücreleri tarafından yüksek oranda eksprese edilmektedir. CD8⁺ T hücreleri tarafından da üretilir. Kronik inflamasyonla ilişkilendirilmiştir.



Şekil 25. IL-22 ve immünopatogenezi (257-259).

IL-22, deri, bağırsak ve akciğerdeki epitelyal ve stromal hücreler üzerinde etkisini gösterir (260). Yani IL-22, otoimmün hastalıklardaki inflamatuvar rolünün aksine, diğer hastalıklarda inflamasyonun önlenmesinde de koruyucu rol oynamaktadır (261, 262). Bu nedenle, IL-22'nin bağışıklık sistemindeki rolü hakkında bir paradoks vardır. Son bulgular, IL-22'nin birçok otoimmün hastalıkta farklı şekilde eksprese edildiğini ortaya çıkarmıştır (263, 264).

2013 yılında, Xu ve diğerleri, MS hastalarında Th22 hücrelerinin ve Th17 hücrelerinin oranının kontrol numunelerinden daha yüksek olduğunu gösterdi. MS hastalarında serum IL-22 seviyeleri de yükselir, bu da hastalık süresinin MS' deki Th22 hücreleri ile pozitif korelasyon gösterdiğini gösterir. MS' li hastaların PBMC' lerinde Th22 hücrelerinin ve Th17 hücrelerinin oranı da yüksektir (265).

2011 yılında benzer bir çalışmada Almolda ve ark. Th1'de belirgin bir düşüş ve T-reg ve Th17 hücrelerinde kayda değer bir artış gözlemledi. Ayrıca, IL-22 konsantrasyonlarının, EAE seyri boyunca MS'nin iyileşme fazı sırasında keskin bir şekilde düştüğü görüldü. Ayrıca, çalışmanın sonuçları, indüksiyon sırasında IL-10 ve IL-17 seviyelerinde hiçbir değişiklik, pikte IL-21'de azalma ve yüksek IL-22 seviyeleri ile karakterize edilen spesifik bir sitokin ekspresyon profilini gösterirken, IL-22 seviyeleri iyileşme aşamasında önemli ölçüde azalır (266). EAE kursu boyunca MS üzerine yapılan araştırmalar, MS hastalarında Th22 hücrelerinin, Th17 hücrelerinin ve serum IL-22 düzeylerinin oranının arttığını ilk kez ortaya koydu (267).

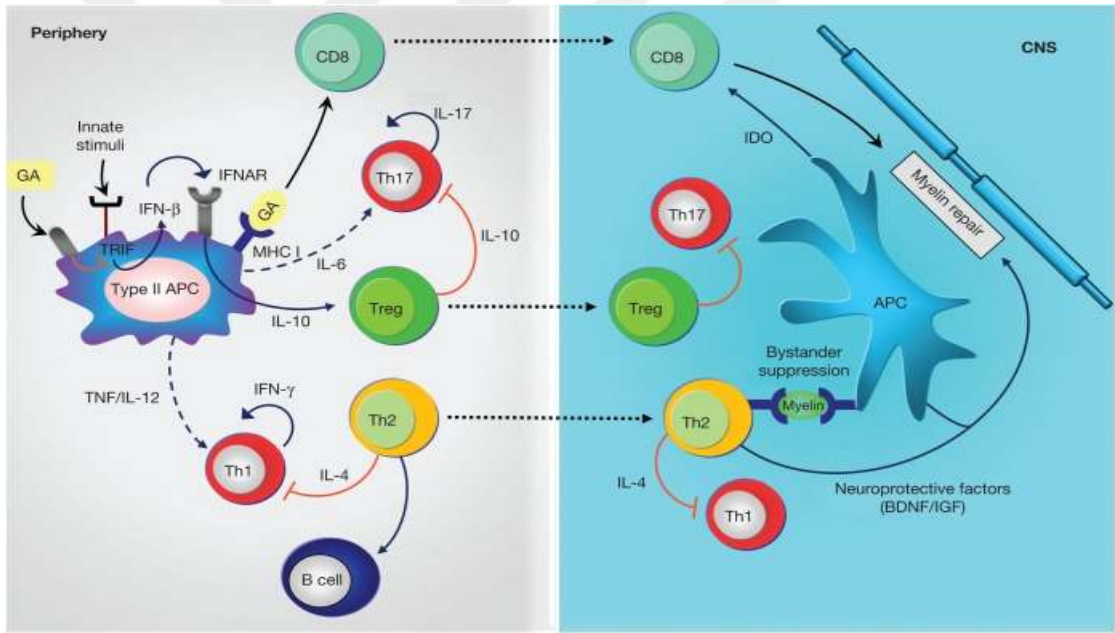
Yakın zamanda, Perriard ve arkadaşları, IL-22'nin serum seviyelerinin, nükseden MS'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bularak aynı sonucu gösterdi (268). RRMS tanılı hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada serum IL-22 düzeyi, EDSS skoru ile pozitif korelasyon gösterirken tedavi süresi ile negatif korelasyon gösterdiği belirlendi. Çalışma sonucunda IL-22 düzeyinin RRMS tanılı hastalarda tedavi etkinliğinin potansiyel bir prediktörü olabileceği belirtilmiştir (269).

2.2.3. Glatiramer asetat ve Fingolimod

GA

GA, copolimer-1 olarak bilinen 1980' lerde başlayan pilot çalışmalardan sonra çok merkezli faz 3 çalışmaları sonucu MS' te etkinliği kabul edilen 1. Basamak tedavi

seçeneklerinden birisidir. Dört aminoasitlik sentetik bir polimer olan GA, “myelin basic protein” (MBP) yapısındadır. Hem doğal hem de akkiz immünite üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Periferik kanda anti-inflamatuvar Th-2 hücrelerini indükleyen peptid, aynı zamanda antijen sunan hücreler (monosit ve dendritik hücreler), CD4+ Th hücreler, CD8+ T sitotoksik hücreler, pro-inflamatuvar (Th1/Th17) hücreler ve Foxp3+ regülatuvar T hücrelerin anti-inflamasyon yönünde modülasyonunu sağlar. Yeni yayınlanan çalışmalar GA’ nın regülatuvar B-hücre özelliklerini de desteklediğini göstermiştir. SSS’ de ise GA’ ya reaktif Th2 ve Foxp3+ regülatör T hücreleri SSS’ ye göç ederek MBP ve diğer otoantijenlerle çapraz reaksiyon sonucu anti-inflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu indüklerler. GA, ayrıca nörotropik faktörlerin (beyin kaynaklı nörotrofik faktör, NT-3, NT-4) sekresyonunu indükleyerek nöroprotektif ve nörorejeneratif özellik gösterir (4, 193).



Şekil 26. GA tarafından indüklenen anti-inflamatuvar mekanizmalar (270).

Antijen sunan hücreler (APC) üzerinde GA tedavisi, anti-inflamatuvar farklılaşmaya yol açar. Tedavi, doğuştan gelen uyarınları modüle eder ve tip-1 IFN, artan Th-2 ve Treg hücre farklılaşmasının aşağı regülasyonu ile ilişkilidir. Miyelin antijenlerinin sunumu yoluyla periferde GA-reaktif Th2 hücrelerinin yeniden aktivasyonu, seyircilerin baskılanması ile ilişkilidir. Th2 hücreleri ayrıca B hücresi aktivasyonunu modüle eder. Treg hücreleri, hem periferde hem de SSS’ de efektör T (Teff) hücreleri

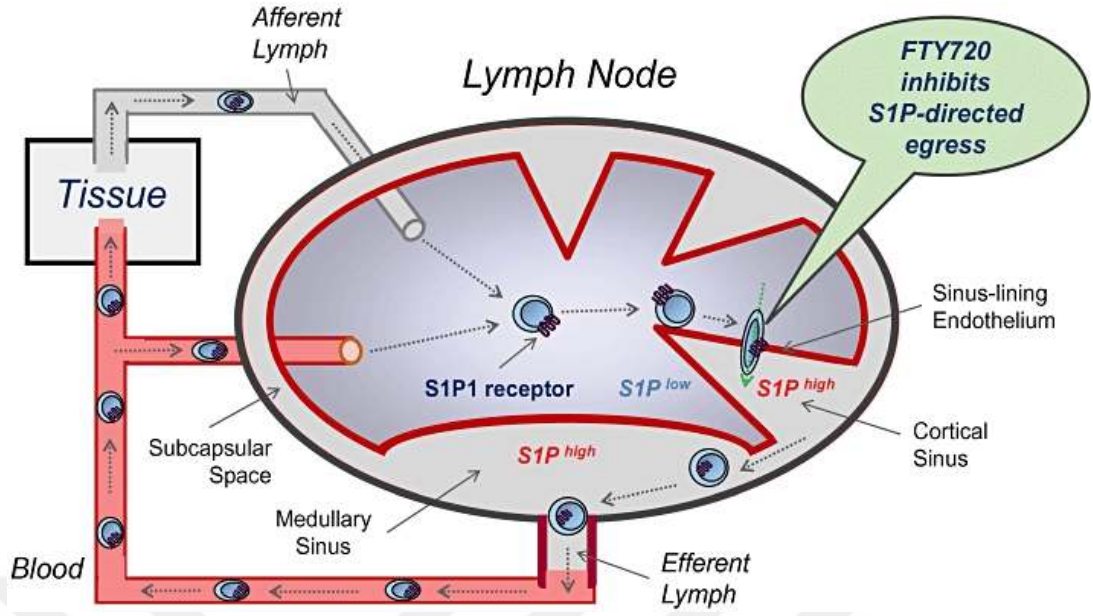
tarafından proinflatuar sitokinlerin salgılanmasını aşağı regüle eder. CD8⁺T hücreleri, periferde GA' nın antijen sunumu ile üretilir ve miyelin bozulmasının önlenmesine katkıda bulundukları SSS' ye göç ederler (270).

Çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo-kontrollü pivotal çalışmada GA' nın RRMS hastalarında klinik olarak atak sıklığını %29-32 oranında azalttığı, yine radyolojik olarak yeni lezyon gelişimini ve lezyon yükünü azaltıcı etkileri gösterilmiştir (4).

FTY720

FTY720, FDA tarafından, RRMS' li hastalarda atak ve progresyonu azaltmak için onaylanan ilk oral ilaçtır (271). İlk olarak 2010 yılında Amerika' da, 2011 yılında Avrupa Birliği ve Türkiye' de ruhsatlandırılmıştır. FTY720, RRMS hastalarında 1. basamak tedavi olarak adlandırılan IFN beta, GA, teriflunomid veya DMF en az bir yıl süreyle kullandığı halde yeterli yanıt alınamadığı durumda ya da başlangıçta yüksek hastalık aktivitesine sahip olgularda özel izinle ilk seçenek olarak kullanılabilir (272).

FTY720, Çin tıbbına özgü *Isaria Sinclairii* adlı mantardan sentezlenen bir metabolit temel alınarak üretilmiştir. Yapı olarak doğal sfingozine benzer ve lipofilik özellik gösterir. Sfingozinler, birçok hücre içi sinyal yolağında görev almaktadır. FTY720, ilk olarak sfingozin kinazlar tarafından fosforilasyona uğrayarak fingolimod-fosfata dönüşmektedir. Fingolimod-fosfat artık aktif bir ilaç formuna geldikten sonra sfingozin-1 fosfat molekülüne benzerlik göstererek sfingozin-1 fosfat (S1P) reseptör düzenleyicisi olarak görev yapar (273, 274). Sfingozin 1-fosfat, G protein ilişkili sfingozin-1-fosfat reseptörü ile etkileşerek birçok biyolojik süreci başlatır. İmmun sistemde S1P sinyali ile aktif hale gelen lenfositlerin lenf düğümünden çıkışı engellenir. S1P reseptörleri S1P1, S1P2, S1P3, S1P4 ve S1P5 olarak tanımlanmıştır ve herbirinin farklı biyolojik görevleri vardır. S1P1, S1P2 ve S1P3 reseptörleri SSS, bağışıklık sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerinde görev almaktadır. S1P4 reseptörü genel olarak yetişkinlerin lenfoid ve hematopoietik dokularında bulunur. S1P5 reseptörü ise başlıca SSS' de ve dalakta bulunmaktadır. En önemli reseptör olan S1P1, T ve B lenfositlerinin yüzeyinde bulunan başlıca reseptördür (275, 276).



Şekil 27. FTY720, lenf düğümlerinden lenfositlerin çıkışını engeller (277).

FTY720 başlandıktan sonra naif T hücreleri ve bellek T hücre popülasyonu periferik kanda ve aynı zamanda inflamasyonun olduğu SSS’ de hızla azalır (278). FTY720 ile tedavi edilen MS hastalarında, MS lezyonlarında ve BOS’ ta arttığı bilinen Th17 hücrelerinin periferik kandaki sayısı, tedavi edilmemiş veya IFN beta ile tedavi edilen hastalara göre önemli ölçüde azalır (279).

Periferik kandaki etkilerinin aksine fingolimodun BOS’ taki B hücre sayısında minimal bir değişikliğe yol açtığı gözlenmiştir. Ayrıca intratekal IgG ve OKB sentezine de etkisi düşüktür (280). Tedavisiz hastalara göre FTY720 ile tedavi edilen hastalarda CD4+/CD8+ T hücre oranında ve CD4+ T hücre sayısında azalma, CD8+ T hücre, NK hücre sayılarında artış izlenir. Fingolimod-fosfat lipofilik yapısı sayesinde KBB’ yi kolayca geçebilmektedir. SSS’ de periferik plazmaya kıyasla daha yüksek konsantrasyonda FTY720 olduğu, beyaz cevherde miyelin kılıflarında biriktiği gösterilmiştir (281). S1P reseptörleri SSS’ de yaygın olarak bulunur. Oligodendrositler üzerinde S1P1 ve S1P5 reseptörleri daha yoğun olarak ekprese olurken, astrositler üzerinde S1P1 ve S1P3 reseptörlerinin ekspresyonu belirgindir. Bu reseptörler üzerinden S1P’ nin hücrelerde proliferasyon, farklılaşma ve miyelin tamiri gibi fonksiyonları vardır (282). Bir hayvan deneyinde FTY720 özellikle düşük dozlarda remiyelinize akson sayısında artış sağladığı gösterilmiştir (283). FTY720 tedavisinin,

linik semptomlarda iyileşme, miyelin proteinlerinin ekspresyonunun normalleşmesi, enflamatuvar infiltrasyon, aksonal kayıp ve demiyelinizasyonda azalma ile birlikte bir dereceye kadar nöroproteksiyon sağladığı söylenebilir (284).

FTY720 plaseboya göre 24 ayın sonunda yıllık atak hızında FREEDOMS I' de %54, FREEDOMS II' de %48 oranında azalma, TRANSFORMS çalışmasında ise INF beta-1a' ya göre 12 ayın sonunda %52 oranında azalma sağladığı saptanmıştır.

Gerçek yaşam verilerine dayanan bir literatür taramasına göre 5249 hastayla yapılan toplam 13 çalışmada FTY720 kullanan hastalar arasında ortalama 13,2 ay sonra dizabilitede progresyonu olmayan hastaların oranının %89,9'a kadar ulaştığı belirtilmiştir. Tedavinin 1. yılının sonunda hastaların %91,6' sında yeni gelişen Gd+ T1 lezyonu ve %73,6'sında yeni gelişen T2 lezyonu izlenmemiştir (285). INFORMS çalışmasında ise en az 3 en çok 5 yıl süre boyunca takip edilen 970 PPMS hastasında 3 aylık progresyon açısından FTY720 ve plasebo arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir (286).

FTY720 kullanan hastalarda daha az oranda ilacı bırakma söz konusudur. Enjeksiyon tedavilerine göre tedaviye devamlılık FTY720 alan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek oranda olup %82 civarındadır (287). FTY720 etkisi esas olarak yüksek aktif RRMS' te belirgin olmakla birlikte hem erken hastalık sürecinde hem de geç dönemde belirli bir dizabilitesi olan hastalarda da hastalık aktivitesi üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (288, 289). FTY720, PML gelişme riski olan natalizumab kullanan hastalarda ilaç değişiminde bir alternatif olabilir. Bununla birlikte bazı hastalarda geçiş sonrası hastalık aktivitesinde artış olabildiği de gösterilmiştir (290, 291).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya ilk alınan 07.01.2021 tarih ve 71 sayılı etik kurul onayından sonra yapılan revizyon ile 25.03.2021 tarih ve 218 sayılı Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulu onayı alındıktan sonra başlandı. Tüm hastalara kan alınma işleminden 30 dakika önce detaylı nörolojik muayene yapıldı ve EDSS skoru hesaplandı. Tüm hastaların cinsiyet, aile öyküsü, ilk atak şikayeti, ilk atak başlangıç yaşı, hastalık süresi, kullandığı ilaç süresi, son 1 yıldaki toplam atak sayısı, optik nörit öyküsü, OKB, İgG indexi, VEP, BMI kaydedildi. Tüm katılımcılara D vitamini, B12 vitamini, ferritin, folat, albümin, ESR, HG, lenfosit değerleri rutin olarak çalışıldı. Sigara ve alkol kullanımı sorgulandı. PCR sonucu belirlenen mRNA değerleri ile ELISA sonucu belirlenen sitokin düzeyleri bu parametrelerle karşılaştırıldı.

3.1. Katılımcıların Seçimi

Araştırmamıza 29 Mart 2020 - 25 Haziran 2020 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Nöroloji Anabilim Dalına başvuran 2017 Revize McDonald kriterlerine göre kesin RRMS tanısı konulmuş ve çalışmaya alınma kriterlerine uygun hastalar dahil edildi. Katılımcılar; RRMS tanısı konulmuş 18-55 yaş aralığında olan en az 6 aydır FTY720 kullanan 25 hasta, en az 6 aydır GA kullanan 25 hasta, en az 6 aydır herhangi bir koruyucu MS ilacı kullanmayan veya henüz koruyucu ilaç başlanmamış yeni tanı 25 hasta ile herhangi bir kronik hastalığı olmayan 25 sağlıklı insandan (hasta gruplarına uygun olacak cinsiyette ve ortalama yaşta) oluşmaktadır. Hasta grubu nöroloji klinik ve polikliniğine başvuran çalışmaya alınma kriterlerine uygun hastalar arasından yaş ve cinsiyet farkı gözetilmeksizin seçildi.

Kontrol grubu ise çalışmaya alınma kriterlerine uygun hastane sağlık çalışanları, öğrenciler ve hasta yakınlarından seçildi. Çalışmaya alınan tüm hastalar çalışma amaç ve içeriği hakkında bilgilendirilerek Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu imzalatıldıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir.

I-Çalışmaya Alınma Kriterleri;

- 1- Çalışmaya alınmayı kabul etmesi
- 2-RRMS tanısı için 2017 Revize McDonald kriterlerini karşılıyor olmak
- 3- 18-55 yaş aralığında olması
- 4-MS dışında demiyelinizan hastalığı olmaması

5- FTY720 veya GA ilaçlarının en az 6 aydır kullanılıyor olması

II-Çalışmadan Dışlanma Kriterleri;

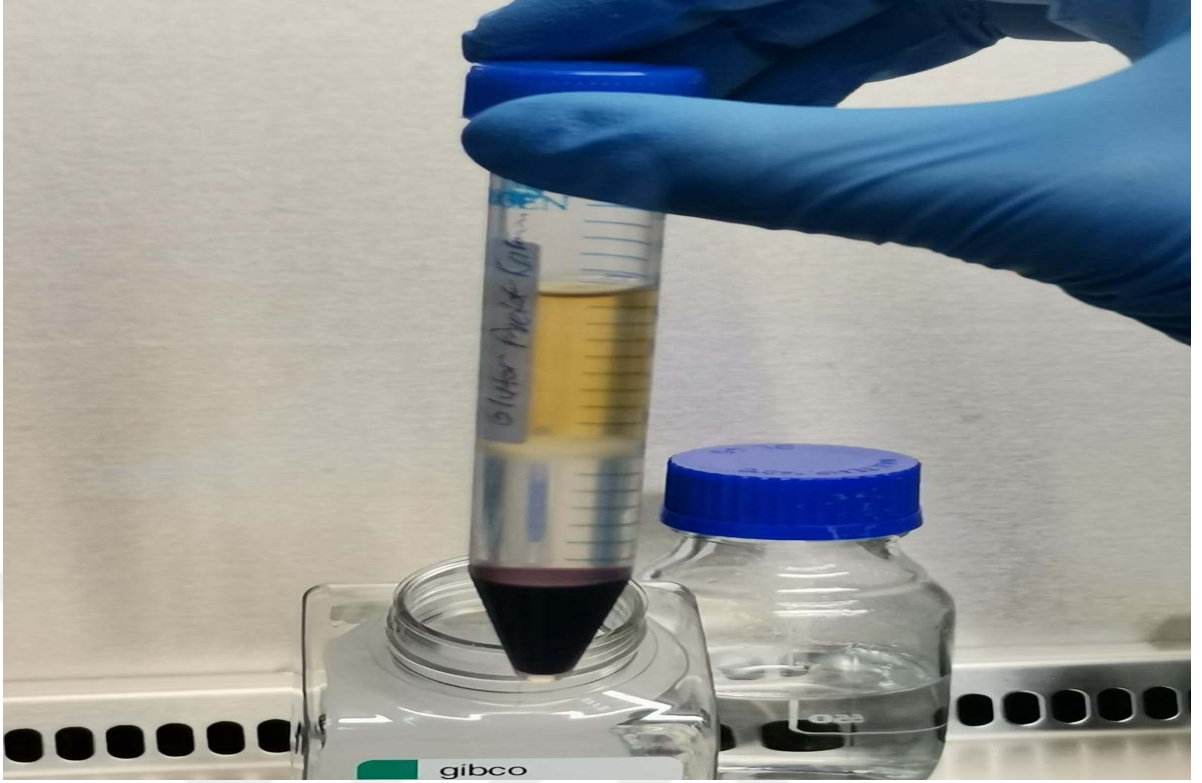
- 1-Çalışmaya alınmayı kabul etmemesi
- 2- Aktif enfeksiyonun olması
- 3-Kronik bir hastalığı olması
- 4- Hamile kadın hastalar
- 5- 18-55 yaş aralığında olmaması
- 6- Herhangi bir malignite olması
- 7- Son 1 ay içinde cerrahi girişim öyküsü
- 8- Son bir ay içinde atak tedavisi almış olmak
- 9- MS dışında demiyelinizan hastalığının olması
- 10- PPMS, SPMS ve KİS olguları
- 11- Bilinen başka bir nörodejeneratif, sistemik ve otoimmün hastalığın olması

3.2. Çalışma Metodu

Çalışma kapsamında yapılan bütün deneyler Dicle Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezinde (DÜBTAM) gerçekleştirildi.

Periferik kandan Ficoll-Paque yöntemi ile PBMC' lerin izolasyonu

MS hastaları ve sağlıklı bireylerden elde edilen 3 ml venöz kan heparinize tüp içine alındı. Tüm hücre izolasyon basamakları steril koşulları sağlamak amacıyla Class II tip laminar kabinde (Thermo safe 1.2 class II) yürütüldü. Total kandan PBMC izolasyonu standart protokol kullanılarak gerçekleştirildi (Saçkesen ve Birben., 2006). 15 ml' lik falkon tüp içine heparinize kan boşaltıldı ve üzerine aynı volümde Phosphate Buffered Saline (PBS) eklendi. PBS ile sulandırılan kan pipet ile üç-dört kez pipetajlanıp karıştırıldı. Sulandırılan kan, 4 ml Ficoll-Paque PLUS taşıyan (GE Healthcare Life Sciences) tüpün yan duvarından çok yavaşça sızdırılarak bırakıldı. Tüpler 30 dakika 400 g 24 °C de santrifüj edildi (Thermo SL16R).



Resim 1. PBMC' lerin izolasyonu

Santrifüj sonrasında en altta eritrositler çökerken, eritrositlerin üzerinde yoğunluğu yüksek olan ficoll ve en yukarıda PBS ve plazma yer aldı. Ficoll ve PBS birleşim yerinde bir bulut şeklinde PBMC' ler yer aldı. 5 ml steril pipet kullanarak PBS ve plazma uzaklaştırıldı. Yeni 5 ml steril pipet kullanarak PBMC' ler toplandı. Toplanan PBMC' ler yeni bir 15 ml' lik falkon tüpe aktarıldı ve üzerine toplam volüm 14 ml olacak şekilde PBS ilave edilerek 10 dakika 200 g 24 °C' de santrifüj edildi. Santrifüj sonrası PBMC' ler falkon tüpün dibine çöktü ve üzerindeki PBS döküldükten sonra falkon tüpün dibindeki hücreler tüpe hafifçe vurularak kaldırıldı. Hücrelerin üzerine tekrar PBS eklendi ve 10 dakika 200 g 24 °C' de santrifüj edildi. Santrifüj sonrasında PBMC hücreleri falkonun dibinde çöktü ve üzerindeki PBS döküldü. PBMC hücreleri 200 ul PBS ile resuspend yapıldıktan sonra ara vermeden RNA izolasyonu aşağıda anlatıldığı gibi yapıldı.

RNA izolasyonu, komplementer deoksiribinükleik asit (cDNA) sentezi

Hastaların ve sağlıklı bireylerin periferik kanlarından izole edilen PBMC' lerde SOCS1, SOCS3, STAT3 ve STAT6 genlerinin mRNA ifadelerini belirlemek ve kantite etmek amacıyla kantitatif PCR (qPCR) yapıldı. Bu amaç doğrultusunda

PBMC'lerden total RNA'lar, high pure RNA isolation kit (Roche) kullanılarak ve firmanın kullanma talimatlarına uyularak izole edildi. Elde edilen RNA'ların konsantrasyonu ve saflığı spektrofotometrik yöntemle (nanodrop) belirlendi. Elde edilen total RNA'lar -80 °C' de saklandı. 10 tane RNA örneği biriktikçe (yaklaşık olarak 10 gün süre içinde) RNA degradasyonunu önlemek için total RNA örneklerinden cDNA sentezi gerçekleştirildi. cDNA örnekleri qPCR reaksiyonu gerçekleştirilene kadar -20 °C' de muhafaza edildi. Kişilerden kaynaklı deneysel farklılıkları önlemek için RNA izolasyonu ve cDNA sentezi aynı kişi tarafından gerçekleştirildi.

1µg RNA örnekleri kullanılarak, transcriptor first strand cDNA sentez kiti (Roche) kullanılarak ve firmanın kullanma talimatlarına uyularak cDNA elde edildi. *Aşamalar sırasıyla aşağıdaki gibi gerçekleştirildi.

-Tüpler hazırlanıp, her tüpe 1 µl oligo 1 µl hexamer solüsyonundan olacak şekilde toplam 2 µl karışım bırakıldı.

-Her bir uygulama kendi tüpüne gelecek şekilde 11 µl total RNA örneğinden bırakılıp, tüpler spin yapıldı.

-Tüpler Thermal Cycler (Biorad T100) cihazında 65 °C de 10 dk bekletildi.

-Süre sonunda kitin talimatlarıyla hazırlanmış master karışımdan her bir tüpe 7 µl bırakılıp, Thermal Cycler kullanılarak 55 °C de 1 saat, 85 °C de 5 dk ve 4 °C de duracak şekilde bekletildi.

Master karışım aşağıdaki gibi hazırlanmıştır:

a) Vial 2: 4×1

b) Vial 4: $0,5 \times 1$

c) Vial 3: 2×1

d) Vial 1: $0,5 \times 1$

Kantitatif Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Quantitative Real Time-PCR, qRT-PCR)

Elde edilen cDNA örnekleri 1:5 oranında sulandırıldı ve mRNA kantitasyonu TagMan probe bazlı SOCS1, SOCS3, STAT3 ve STAT6 primerleri (ticari olarak TagMan probe bazlı design edilmiş ve çalıştığı kanıtlanmış primer setleri) kullanılarak gerçekleştirildi. Bütün genlerin ifade seviyeleri gliseraldehid -3-fosfat dehidrojenaz (GAPDH)' e göre normalize edildi ve bütün mRNA ölçümleri her bir ayrı gen için triplicate olarak yapıldı. GAPDH, SOCS1, SOCS3, STAT3 ve STAT6 genlerinin forward ve reverse primer dizileri Tablo-1 de ve ilgili genlerin prop dizileri Tablo-2 de verilmiştir.

Tablo 14. SOCS1, SOCS3, STAT3, STAT6 ve GAPDH primer dizileri

ASSAY/ID	FORWARD PRİMER	REVERSE PRİMER
GAPDH	gAAggTgAAggTCggAgTC	gAAgATggTgATgggATTTC
SOCS1	CgTCCTCCgCgACTACCT	ggAgggTACCCACATggT
SOCS3	CTgAgTATgTggCTTTCCTATgCTg	ggATTCTACTCTgTgCCTCCTgAC
STAT3	gAgAAACTCTTgggACCTggT	CgCTCCCgCTCCTTACTg
STAT6	CTCagggCACTTggATTg	CCAggAgAAgCTTAGTgAggTC

Tablo 15. GAPDH, SOCS1, SOCS3, STAT3 ve STAT6 probe dizileri

Probe adı	Probe dizisi
GAPDH	6FAM-CAAgtCTTCCCgTTCTCAgCC-BBQ
SOCS1	6FAM-CATCCCAgTTAATgCTgCgTgC-BBQ
SOCS3	6FAM-TCTggCTAAgAgATTCgCCTTAAATgCTCC-BBQ
STAT3	6FAM-AgggCTTCTCCTTCTgggTCTgg-BBQ
STAT6	6FAM-CATATTCCCTCCTCTgCTgCCTCC-BBQ

Çalışmamızda 4 grup bulunmakta ve her bir grup içinde housekeeping gen (GAPDH) dahil 5 geninin mRNA ekspresyonu kantite edildi. 96-well PCR plate her bir gen 3' lü tekrar olacak şekilde ve her gruba ait bir cDNA örneği olacak şekilde (4 cDNA örneği) yüklendi. Bu sayede her qPCR run' nında her gruptan eşit sayıda cDNA örneği olacağı için gruplar arası deneysel şartlardan dolayı ortaya çıkabilecek farklılıkların önüne geçmiş olduk. Sonuçlar LightCycler 480 II SW 1.5.1 programında yer alan "Advance Relative Quantification" analiz metodu ile değerlendirildi ve total RNA miktarı GAPDH referans geni ile normalize edilip $2^{-\Delta\Delta Ct}$ formülü uygulanarak ekspresyon hesaplaması yapıldı.

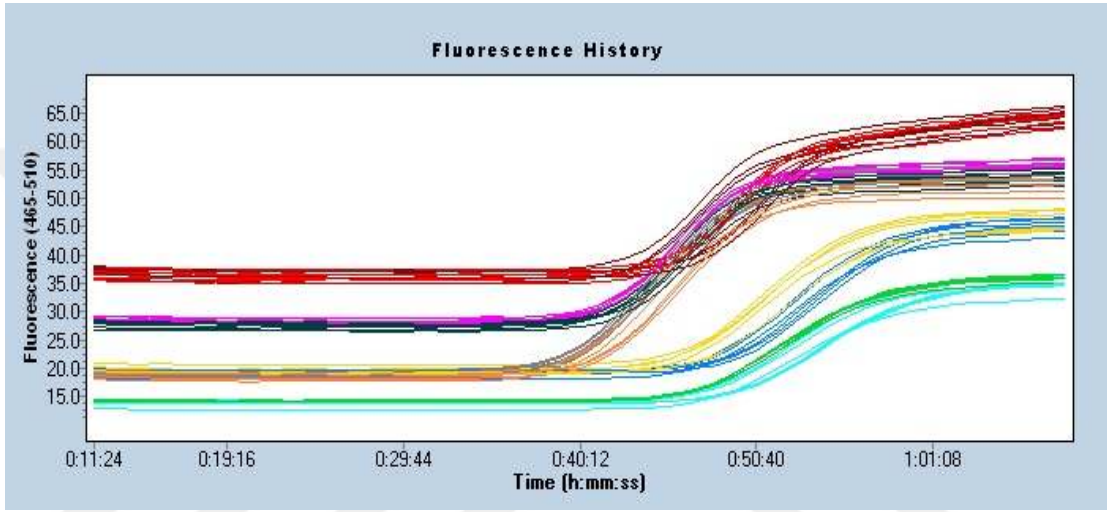
qRT-PCR için Örneklerin Cihaza Yüklemesi ve Reaksiyonun Başlatılması

Örneklerdeki SOCS1, SOCS3, STAT3 ve STAT6 gen ekspresyonlarının kantitatif gerçek zamanlı PCR (qRT-PCR) ile tespiti için Tablo 3'de belirtilen reaksiyon bileşenleri ticari kit (Light Cycler 480 Probes Master) kullanılarak hazırlandı. Örnek sayısına göre hazırlanan reaksiyon karışımı ve cDNA'lar, 96 Multiwell plate üzerinde yer alan her bir kuyucuğa eşit hacimde (15 µl reaksiyon karışımı + 5 µl cDNA) ve her örnek 3 tekrarlı olacak şekilde pipetleme yapılarak kuyucuklara dağıtıldı. Kuyucukların üzeri Light Cycler 480 Sealing Foil ile kapatılarak cihaza yüklendi.

Tablo 16. qRT-PCR Reaksiyon bileşenleri ve hacimleri

Ürün	Kullanılan miktar
cDNA	5 µl
Probe master	10 µl
PCR grade Su	2 µl
Forward Primer	1 µl
Reverse Primer	1 µl
Probe	1 µl
Toplam hacim	20 ul

Çalışmamızda yapılan rt-PCR'ın doğru şekilde çalıştığının teyidi için floresans piklerinin doğru şekilde elde edildiği tespit edilmiştir. Resimde de görüleceği üzere, kırmızı renk SOCS-3'ü, mavi renk SOCS-1'i, pembe renk STAT-6'yı, yeşil renk STAT-3'ü, sarı renk ise kontrol floresans pikini göstermektedir. Belli bir zaman diliminden sonra çalışılan tüm genlerin floresans pikinin gerçekleşmesi, yapılan PCR işleminin doğru şekilde çalıştığının kanıtı olarak değerlendirilmiştir (Şekil-28).

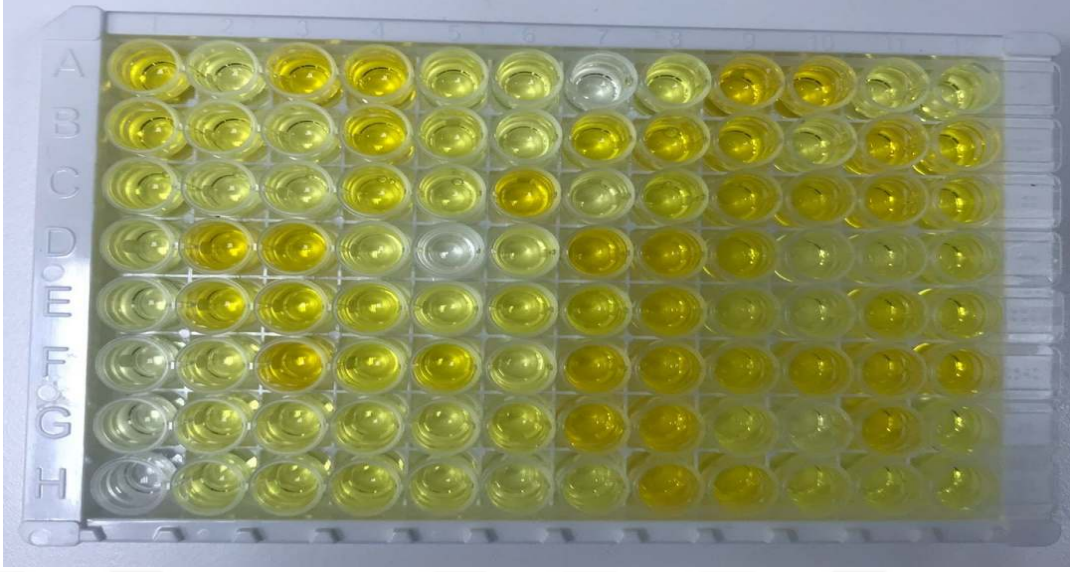


33

Şekil 28. Çalışmada incelenen parametrelerin floresans piki.

Periferik kandan serum izolasyonu ve IL-13 ve IL-22' nin ELISA yöntemi ile ölçülmesi

MS hastaları ve sağlıklı bireylerden elde edilen 3 ml venöz kan serum tüplerinin içine alındı. Kan örnekleri 30 dakika bekletildikten sonra 2000 xg' de 15 dakika santrüfuj edildi ve serum örnekleri -80 °C' de ELISA yapılıncaya kadar saklandı. ELISA kitleri 96 kuyucuklu olduğu için 8 tane kuyucuk standart olarak kullanıldı ve geriye 88 kuyucuk kaldığı için her bir gruptan 22 kişi totalde 88 kişi ELISA çalışmasına dahil edildi. Serumdaki IL-13 ve IL-22 sitokin miktarları ELISA kitleri kullanılarak ölçüldü. Üretici firmanın kullanma talimatına uyularak ELISA deneyleri yapıldı. IL-13 kiti SunRed marka olup sensitivitesi 0,413 pg/mL iken IL-22 kiti de SunRed marka olup sensitivitesi <1 ng/mL' dir. Absorbans 450 nm' de plate reader spektrofotometresi (Thermo/ MultiscanGo) ile ölçüldü.



Resim 2. IL-13 sitokin ELİSA çalışması

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA) programının 25.0 versiyonu kullanılmıştır. Başlangıç analizleri olarak normal dağılımın değerlendirilmesinde Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanılmıştır. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlenmiştir. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında ki-kare test istatistiği kullanılmıştır. İki grup arası karşılaştırmalarda parametrik verilerde bağımsız gruplarda t testi, non-parametrik verilerde Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İki'den fazla gruplar arası karşılaştırmalarda varsa parametrik verilerde One way ANOVA, non-parametrik verilerde Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Korelasyon analizlerinde Pearson ve Spearman korelasyonları kullanılmış olup korelasyon katsayısı r olarak belirtilmiştir. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilerek $p < 0.05$ ise istatistiksel anlamlı olarak tanımlanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Temel Özelliklerinin Tanımlanması ve Karşılaştırılması

Çalışmamıza RRMS tanısı konulmuş 18-55 yaş aralığında olan en az 6 aydır FTY720 kullanan 25 hasta (F grubu), en az 6 aydır GA kullanan 25 hasta (G grubu), en az 6 aydır herhangi bir koruyucu MS ilacı kullanmayan veya henüz koruyucu ilaç başlanmamış yeni tanı 25 hasta (MS Grubu) olmak üzere toplam 75 hasta ve herhangi bir kronik hastalığı olmayan 25 sağlıklı insandan oluşan kontrol grubu (K grubu) olmak üzere toplam 100 kişi alındı. Hasta grubundaki 75 hastanın 51 i kadın, 24'ü ise erkeklerden oluşmaktadır. Kontrol grubu ise 8 erkek 17 kadından oluşmaktadır. Çalışmaya alınan 100 kişinin 68' i kadın 32' si erkeklerden oluşmaktadır (**Tablo 17**).

Tablo 17. Çalışma gruplarında cinsiyet dağılımı

Gruplar	Erkek	Kadın	Toplam
MS grubu	8	17	25
F grubu	7	18	25
G grubu	9	16	25
K grubu	8	17	25
Toplam	32	68	100

İlaç kullanmayan MS grubu 17' si kadın 8' i erkek olmak üzere 25 kişiden oluşmaktadır. Bu grubun yaş ortalaması 28,52 yıl, ortalama hastalık başlangıç yaşı 25,32 yıl, ortalama hastalık süresi 31,76 ay ve EDSS ortalaması 1,54'dür. Bu grupta sadece 3 kişide aile öyküsü mevcuttur (**Tablo 18**).

F grubu 18' i kadın 7' si erkek olmak üzere 25 kişiden oluşmaktadır. Bu grubun yaş ortalaması, 33,6 yıl, ortalama hastalık başlangıç yaşı 27,08 yıl, ortalama hastalık süresi 81,04 ay ve EDSS ortalaması 2,62 dir. Bu grupta 7 kişide MS aile öyküsü mevcuttur (**Tablo 18**).

G grubu 16' si kadın 9' u erkek olmak üzere 25 kişiden oluşmaktadır. Bu grubun yaş ortalaması 32,6 yıl, ortalama hastalık başlangıç yaşı 27,92 yıl, ortalama hastalık süresi 55,36 ay ve EDSS ortalaması 1,96'dır. Bu gruptaki hastalarda aile öyküsü yok (**Tablo 18**).

K grubu 17' si kadın 8' i erkek olmak üzere 25 kişiden oluşmaktadır. Bu grubun yaş ortalaması 32,28 yıl dir. Multiple skleroz aile öyküsü bu grupta da mevcut değildir (**Tablo 18**).

Tablo 18. Çalışma gruplarının yaş, ilk atak yaşı, hastalık süresi ve EDSS skorları

	Yaş (yıl) (Ort±SS)	İlk Atak Yaşı (Yıl) (Ort±SS)	Hastalık Süresi (Ay) (Ort±SS)	EDSS Skoru (Ort±SS)
MS Grubu	28.52±7.82	25.32±5.86	31.76±39.54	1.54±0.56
F Grubu	33.6±8.70	27.08±6.94	81.04±34.06	2.62±1.24
G Grubu	32.6±9.16	27.92±8.21	55.36±35.17	1.96±1.18
Kontrol	32.28±8.16	.	.	.
Total	31.75	26.77	56.05	2.04

G: Glatiramer asetat, F: Fingolimod, MS: ilaç almayan MS hastaları

İlaç kullanmayan MS grubundaki hastaların ilk atakları sırasında 10 kişide parestezi, 7 kişide ON, 2 kişide vertigo, 3 kişide diplopi, 3 kişide ise parezi fenotipi izlenmiştir. F grubundaki hastaların ilk atakları sırasında 8 kişide parestezi, 8 kişide ON, 7 kişide vertigo, 2 kişide diplopi izlenmiştir. G grubundaki hastaların ilk atakları sırasında 10 kişide parestezi, 8 kişide ON, 3 kişide vertigo, 3 kişide diplopi, 1 kişide ise parezi izlenmiştir (**Tablo 19**).

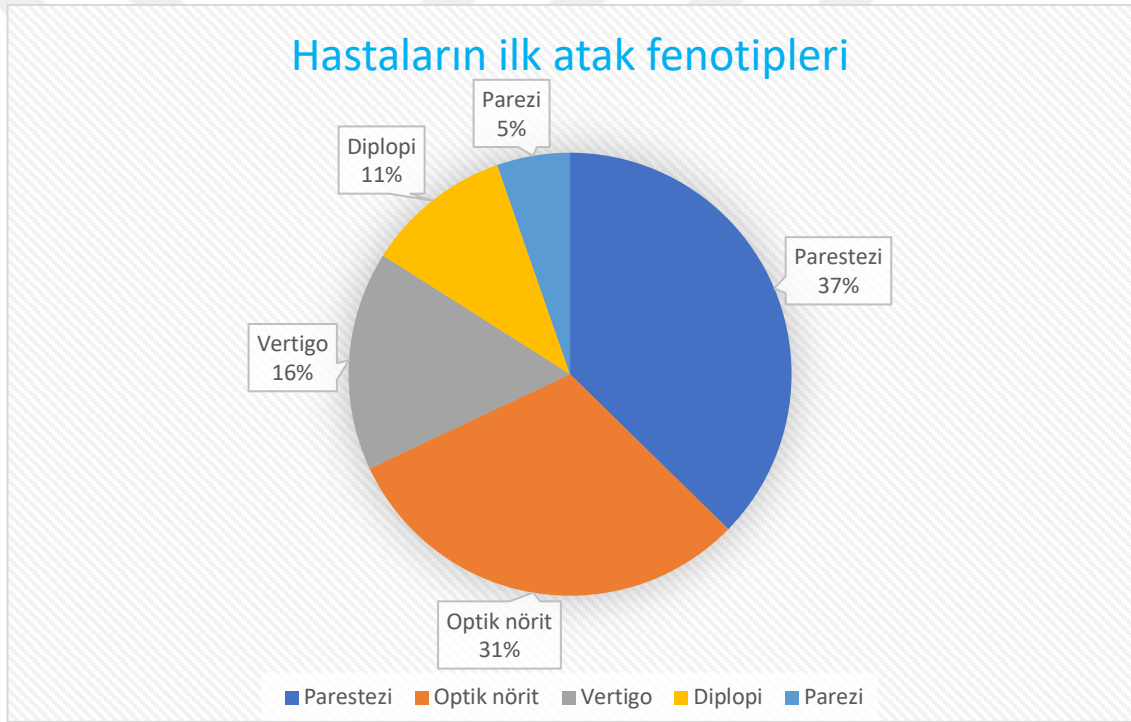
Tablo 19. Çalışmaya alınan MS hastalarının ilk ataklarının klinik fenotipleri

İlk atak klinik fenotip	İlaç kullanmayan MS grubu	FTY720 kullanan hasta (F) grubu	GA kullanan hasta (G) grubu	TOPLAM
Parestezi	10	8	10	28
ON	7	8	8	23

Vertigo	2	7	3	12
Diplopi	3	2	3	8
Parezi	3	0	1	4
Toplam	25	25	25	75

GA: Glatiramer asetat, FYT720: Fingolimod, ON:Optik nörit, MS: Multiple skleroz

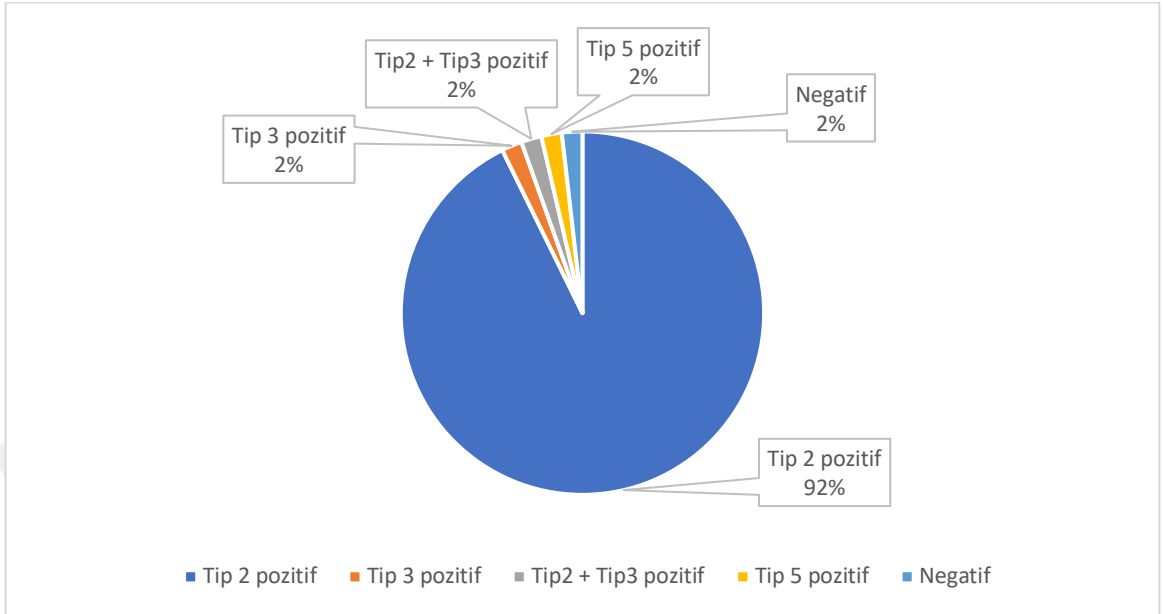
Toplam 75 RRMS hastasının ilk atak klinik fenotipleri değerlendirildiğinde 28 kişide parestezi, 23 kişide optik nörit, 12 kişide vertigo, 8 kişide diplopi, 4 kişide ise parezi izlenmiştir. Tüm hastalarda en sık görülen ilk atak klinik fenotipi sırasıyla parestezi (%37), ON (%31), vertigo (%16), diplopi (%11) ve parezidir (%5) (Şekil-29).



Şekil 29. Çalışmaya alınan 75 hastanın ilk ataklarının klinik fenotipleri oranı

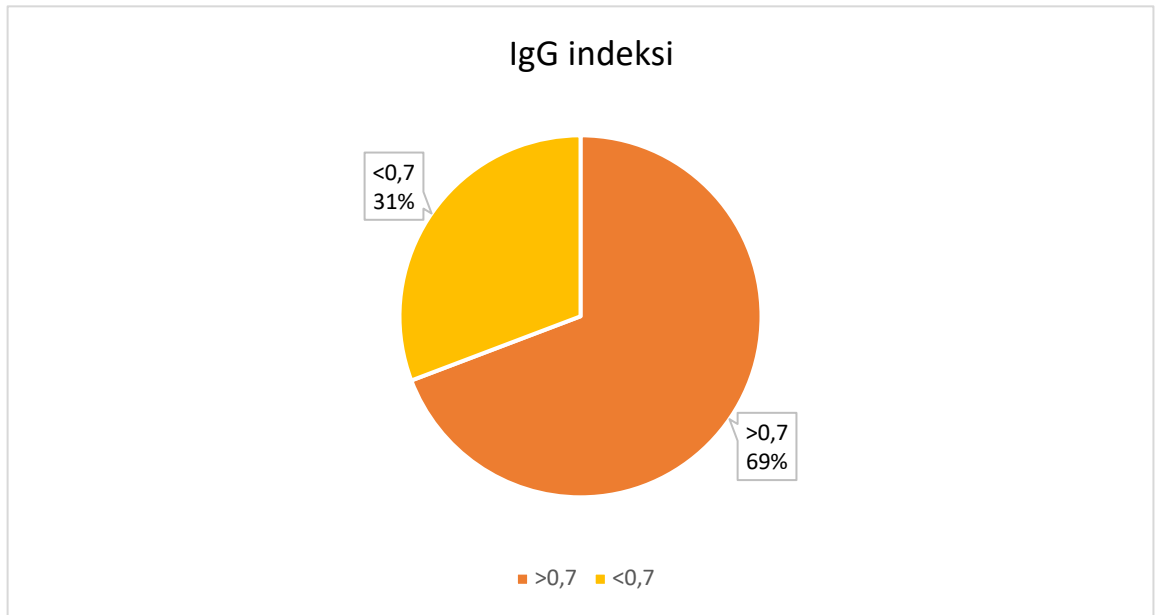
Çalışmamıza dahil edilen 75 RRMS hastasından 55'ine (%73.33) tanı aşamasında lomber ponksiyon(LP) yapılmıştır. BOS numunesi alınan hastaların 55'inde de (%100) OKB testi yapılırken sadece 26 kişinin İgG indexi verisine ulaşıldı. İnceleme sonucunda 55 hastanın 51'inde (%92) tip 2 patern pozitifliği izlenirken, 1 hastada tip 3 patern pozitifliği, 1 hastada tip 2 + tip 3 pozitifliği, 1 hastada da OKB negatif olarak. Hastaların 20'sine (%26.67) tanı aşamasında LP yapılmamıştır. Tanı aşamasında LP

yapılan hastaların BOS numunelerinde tespit edilen patern pozitiflikleri **Şekil-30**'de gösterilmektedir.



Şekil 30. LP yapılan 55 MS hastasının OKB paterni

IgG indeksi belirlenen 26 hastanın 18(% 69)'inde IgG indeksi $>0,7$ iken, 8 (% 31) hastada $< 0,7$ dir (**Şekil-31**).



Şekil 31. IgG indeksi çalışılan 26 hastanın indeks durumları

Tüm hastalarda vaskülit trombofili paneli çalışılmış olup sadece 5 kişide anormallik tespit edilmiştir. 1 hastada anti-dsDNA pozitifliği, 1 hastada anti-histon pozitifliği, 1 hastada ANA pozitifliği, 1 hastada anti-Jo1 pozitifliği, ve 1 hastada da anti- M2 ile anti-AMA pozitifliği saptanmıştır.

MS hastalarında beyin MRG’ de tespit edilen beyindeki tutulum bölgeleri de incelenmiştir. Çalışmada incelenen toplam 75 hastanın 6’sında bir bölgede tutulum saptanmıştır. Hastaların 45’inde (%60) iki bölgede tutulum saptanmış olup en sık saptanan tutulum şeklinin bu olduğu kaydedilmiştir. Tedavi gruplarına göre beyin MRG’ de tutulum bölgelerinin analizi **Tablo 20’**de gösterilmiştir.

Tablo 20. Çalışmaya alınan toplam 75 MS hastasının tedavi gruplarına göre beyin MRG’ de tespit edilen tutulum bölgeleri

	G Grubu		F Grubu		MS Grubu	
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Bir Bölge Tutulum Var	1	4.20%	0	0.00%	5	22.70%
İki Bölge Tutulum Var	19	79.20%	15	60.00%	11	50.00%
Üç Bölge Tutulum Var	4	16.70%	9	36.00%	4	18.20%
Dört Bölge Tutulum Var	0	0.00%	1	4.00%	2	9.10%
Total	24	100.00%	25	100.00%	22	100.00%

G: Glatiramer asetat, F: Fingolimod, MS: ilaç almayan MS hastaları

Hasta ve kontrol grupları arasında yapılan karşılaştırmalara göre; Vücut kitle indeksi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur (p: 0.694). Vitamin B12, Ferritin, Folat, HG, Albümin ve ESR gibi laboratuvar parametrelerinin tamamı iki grup için benzerdir (p değeri sırasıyla 0.403, 0.233, 0.447, 0.918, 0.341 ve 0.945). Vitamin D düzeyleri ise MS grubunda anlamlı oranda daha yüksektir (p: 0.002). Bu farklılık esas olarak F grubu, yani FTY720 kullanan MS hastalarında D vitamini düzeyinin görece daha yüksek (ort. 30.17) olmasından kaynaklanmaktadır. Buna karşın lenfosit düzeyleri ise kontrol grubunda anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur (p: 0.002). Lenfosit düzeyi MS hastalarının tamamında kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur, ancak özellikle F grubunda en düşük seviyelerde tespit edilmiştir. İlaç kullanmayan MS grubunda ise kontrol grubuna en yakın lenfosit düzeyleri elde

edilmiştir (2.09 vs. 2.16). BMI ve diğer laboratuvar parametrelerinin gruplar arası karşılaştırması **Tablo-21**'de gösterilmiştir.

Tablo 21. BMI ve Laboratuvar Verilerinin Gruplara Göre Dağılımı

	G Grubu	F Grubu	MS Grubu	Kontrol
	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama
BMI	23.35	24.23	22.98	24.29
Vitamin D	23.04	30.17	19.48	13.62
B12 vitamini	522.4	438.8	573.3	517.3
Ferritin	29.6	46.77	55.65	49.61
Folat	10.32	9.18	8.86	9.11
HG	13.85	13.37	13.77	13.66
Albümin	4.45	4.44	4.46	4.37
ESR	8	9	12	10
Lenfosit	1.98	0.64	2.09	2.16

G: Glatiramer asetat, F: Fingolimod, MS: ilaç almayan MS hastaları, BMI: Vücut Kitle İndeksi, ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

4.2. Hasta ve Kontrol Grubunun SOCS1, SOCS3, STAT3 VE STAT6

Genlerinin mRNA Düzeyleri ile IL-13 ve IL-22 Sitokin Düzeylerinin ve Diğer Parametrelerin Karşılaştırılması

MS hastalarında klinik açıdan önem arz eden parametreler olan IL-13, SOCS-1, SOCS-3, STAT-3 ve STAT-6 için analizler gerçekleştirildi. Öncelikle, aldıkları tedavilerden bağımsız olarak MS hastalarının tamamı (n: 75) ile kontrol grubu (n: 25) arasında bu değerler karşılaştırıldı. Ardından her bir parametre için hastaların tedavi grupları (F grubu, G grubu, MS grubu) ile kontrol grubu karşılaştırması gerçekleştirildi.

İlk etapta yapılan analizlerde; hasta ve kontrol grubunda IL-13 açısından anlamlı farklılık olduğu belirlendi ($p < 0.001$). Kontrol grubundaki hastaların IL-13 düzeyinin (52.5 ± 28.33), hastalardaki düzeye (29.22 ± 26.27) anlamlı oranda daha yüksek

olduğu belirlendi. SOCS-1 düzeylerine bakıldığında, kontrol grubunda ortalama düzeyin (0.0698 ± 0.1726), hasta grubundaki düzeyden (0.0476 ± 0.0792) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel anlamlı düzeyde olmadığı görüldü (p: 0.694) (**Tablo 22**).

SOCS-3 düzeyleri için de benzer şekilde kontrol grubunda daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel anlamlı düzeyde olmadığı görüldü (0.4065 ± 0.1297 vs. 0.2281 ± 0.2590) (p: 0.405) (**Tablo 22**).

STAT-3 düzeyleri için de aynı şekilde kontrol grubundaki ortalama düzeyin (0.0515 ± 0.1346) hastalardan (0.0246 ± 0.0149) daha yüksek olduğu, aradaki farkın anlamlı düzeye erişemediği belirlendi (p:0.352) (**Tablo 22**).

Son olarak STAT-6 düzeyleri için de kontrol grubundaki ortalama değer (1.27 ± 3.6535) hastalardan (0.4531 ± 0.1325) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın yine anlamlı düzeyde olmadığı görüldü (p:0.210) (**Tablo 22**).

Çalışmamızda incelenen IL-13, SOCS-1, SOCS-3, STAT-3 ve STAT-6 parametrelerinin tamamı MS hastalarında kontrol grubuna göre düşük düzeyde belirlendi. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık ise sadece IL-13 için mevcuttur (**Tablo 22**).

Tablo 22. Çalışmada incelenen MS hastaları ve kontrol grubunda incelenen parametrelerin hasta ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması

	Hastalar (n: 75)		Kontrol (n: 25)		P değeri
	Ortalama	Std. Sapma	Ortalama	Std. Sapma	
IL-13	29.22	26.27	52.5	28.33	0.001**
SOCS-1	0.0476	0.0792	0.0698	0.1726	0.694
SOCS-3	0.2281	0.2590	0.4065	1.1297	0.405
STAT-3	0.0246	0.0149	0.0515	0.1346	0.352
STAT-6	0.4531	0.1325	1.27	3.6535	0.210

Karşılaştırmada Mann-Whitney U testi kullanılmış olup anlamlı çıkan değerler koyu renkte gösterilmiş ve ** işareti ile gösterilmiştir

Daha sonra, MS hastaları aldıkları tedaviye göre 3 gruba ayrılmıştır. Glatiramer asetat kullanan hastalar G grubu, Fingolimod kullanan hastalar F grubu, ilaç kullanmayan

hastalar MS grubu olarak kaydedilmiş, ve bu gruplarla aynı sayıda hasta içeren kontrol grubu oluşturulmuştur. Çalışılan parametrelerin bu gruplar arasında farklılık gösterip göstermediği analiz edilmiştir.

İlk olarak IL-13 düzeyleri incelenmiştir. IL-13 düzeyleri, her gruptaki 22'şer hasta için çalışıldığından, bu parametrenin analizinde her gruptan 22 hastanın verileri üzerinden sonuca gidilmiştir. Buna göre, kontrol grubundaki ortalama IL-13 düzeyi (52.5) en yüksek düzeyde olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p: 0.001). Gruplar kendi içerisinde karşılaştırıldığında ise; G grubu ile F grubu ortalama IL-13 düzeyleri arasında anlamlı farklılık olmadığı (p: 0.096), benzer şekilde G grubu ile MS grubunun da IL-13 düzeylerinin benzer olduğu (p: 0.981), yine F grubu ile MS grubu arasında da anlamlı fark olmadığı (p: 0.11) belirlenmiştir. Özetle; IL-13 düzeyleri için tedavi gruplarına göre MS hastaları arasında anlamlı farklılık yoktur, ancak kontrol grubunun ortalama IL-13 düzeyi, tüm MS hasta gruplarının IL-13 düzeyinden anlamlı oranda daha yüksektir (Tablo 23).

Tablo 23. IL-13 düzeylerinin gruplara göre dağılımı

	G Grubu (n: 22)	F Grubu (n: 22)	MS Grubu (n: 22)	Kontrol (n: 22)	p değeri
	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama	
IL-13	33.25	20.79	33.62	52.5	0.001**

G: Glatiramer asetat, F: Fingolimod, MS: ilaç almayan MS hastaları, Analizde dört grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi, ikili grup karşılaştırmalarında ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Çalışmada IL-22 düzeyi de çalışılmıştır. Ancak kullandığımız kitin sensitivitesi 1 ng/mL olması ve numunelerimizin değerlerinin 1 ng/mL'den düşük olması sebebiyle ölçüm yapılamamıştır.

Çalışmada incelenen bir diğer parametre, SOCS-1'dir. Tüm MS hastaları ile kontrol grubunun ortalama SOCS-1 düzeyleri benzer bulunmuştur. Alt grup analizlerinde ise, MS tedavi grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir (p: 0.005). Bu farklılığın özellikle G grubundaki hastaların yüksek SOCS-1 düzeyinden kaynaklandığı belirlenmiştir.

SOCS-1 düzeyleri için en yüksek ortalamanın G grubundaki hastalarda olduğu ve G grubunun diğer gruplardan anlamlı farklılık gösterdiği tespit edilmiştir (sırasıyla p: 0.002, p: 0.0002 ve p:0.028)). F grubu ile MS grubu arasında anlamlı farklılık olmadığı (p: 0.388), yine F grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığı (p: 0.342) ve MS grubu ile kontrol grubu arasında da farklılık olmadığı kaydedilmiştir (p:0.778). Özetle, SOCS-1 düzeyleri G grubunda anlamlı oranda daha yüksek iken; F grubu, MS grubu ve kontrol grubunda ise birbirine yakın bulunmuştur (**Tablo 24**).

Tablo 24. SOCS-1 düzeylerinin gruplara göre dağılımı

	G Grubu (n: 25)	F Grubu (n: 25)	MS Grubu (n: 25)	Kontrol (n: 25)	p değeri
	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama	
SOCS-1	0.0762	0.0403	0.0263	0.0698	0.005**

G: Glatiramer asetat, F: Fingolimod, MS: ilaç almayan MS hastaları, Analizde dört grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi, ikili grup karşılaştırmalarında ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Çalışmada SOCS-3 düzeyleri de incelenmiştir. Tüm MS hastaları ile kontrol grubunun ortalama SOCS-3 düzeyleri benzer bulunmuştur. Alt grup analizlerinde de, MS tedavi grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir (p: 0.151). SOCS-3 düzeyleri için en yüksek ortalamanın kontrol grubunda, ardından sırasıyla G grubu, F grubu ve MS grubunda saptanmış olmakla birlikte, 4 grup arasında ve grupların kendi içlerindeki karşılaştırmalarında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (**Tablo 25**).

Tablo 25. SOCS-3 düzeylerinin gruplara göre dağılımı

	G Grubu (n: 22)	F Grubu (n: 22)	MS Grubu (n: 22)	Kontrol (n: 22)	p değeri
	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama	
SOCS-3	0.3141	0.2172	0.1529	0.4065	0.151

G: Glatiramer asetat, F: Fingolimod, MS: ilaç almayan MS hastaları, Analizde dört grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi, ikili grup karşılaştırmalarında ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Çalışmamızda bir diğer parametre olan STAT-3 düzeyleri de incelenmiştir. Buna göre, MS hastaları ile kontrol grubu arasında STAT-3 düzeyleri yönünden anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir. MS hastaları aldıkları tedavilere göre alt gruplara ayrılarak yapılan incelemede de anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (p: 0.639). STAT-3 düzeyleri yönünden en yüksek ortalama kontrol grubunda, daha sonra sırasıyla F grubu, MS grubu ve G grubunda saptanmıştır. Ancak grupların kendi aralarında ve diğer gruplarla karşılaştırılmasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (Tablo 26).

Tablo 26. STAT-3 düzeylerinin gruplara göre dağılımı

	G Grubu (n: 22)	F Grubu (n: 22)	MS Grubu (n: 22)	Kontrol (n: 22)	p değeri
	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama	
STAT-3	0.0229	0.0278	0.023	0.0515	0.639

G: Glatiramer asetat, F: Fingolimod, MS: ilaç almayan MS hastaları, Analizde dört grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi, ikili grup karşılaştırmalarında ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Çalışmamızda son parametre olarak STAT-6 düzeyleri de incelenmiştir. MS hastaları ile kontrol grubu arasında STAT-6 düzeyleri yönünden anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir. MS hastaları aldıkları tedavilere göre alt gruplara ayrılarak yapılan incelemede ise anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (p: 0.002). Bu farkın ise esas olarak kontrol grubu ile F grubu arasında olduğu (p:0.002) belirlenmiştir. G grubu ile kontrol grubu, MS grubu ile kontrol grubu ve G grubu ile MS grubu arasında ise anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 27).

Tablo 27. STAT-6 düzeylerinin gruplara göre dağılımı

	G Grubu (n: 22)	F Grubu (n: 22)	MS Grubu (n: 22)	Kontrol (n: 22)	p değeri
	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama	
STAT-6	0.5108	0.4066	0.4418	1.27	0.002**

G: Glatiramer asetat, F: Fingolimod, MS: ilaç almayan MS hastaları, **Analizde dört grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi, ikili grup karşılaştırmalarında ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.**

Çalışma parametreleri ile hastaların genel özellikleri arasında ilişki olup olmadığı da ayrıca incelenmiştir. Buna göre IL-13, SOCS-1, SOCS-3, STAT-3 ve STAT-6 düzeylerinin çalışmaya alınan 100 hastanın cinsiyeti ile ilişkili olup olmadığı değerlendirilmiştir. Çalışmadaki 68 kadın ve 32 erkek hastanın IL-13, SOCS-1, SOCS-3, STAT-3 ve STAT-6 düzeylerinin benzer olduğu tespit edilmiştir (p değeri sırasıyla 0.658, 0.219, 0.608, 0.631 ve 0.819). Çalışmaya alınan 75 MS hastasının ilk atak şikayetleri ile çalışma parametreleri arasında ilişki olup olmadığı da ayrıca incelenmiştir. Buna göre, ilk atak olarak parestezi geçiren 28 hasta, ON olan 23 hasta, vertigo şikayeti ile başvuran 12 hasta, diplopi ile gelen 8 hasta ve parezi ile başvuran 4 hastanın ortalama IL-13, SOCS-1, SOCS-3, STAT-3 ve STAT-6 değerlerinin tamamı benzer bulunmuştur (p değeri sırasıyla 0.074, 0.601, 0.583, 0.812 ve 0.380).

Hastaların son 1 yılda geçirdikleri atak sayısı yönünden yapılan değerlendirmede, kontrol grubu dışındaki 75 MS hastasının 44'ünde son 1 yılda atak olmadığı, 27 hastada son 1 yılda bir defa atak geçirme öyküsü olduğu ve 4 hastada da 2 atak geçirme öyküsü olduğu belirlenmiştir. Atak sayısına göre gruplar arası karşılaştırma yapıldığında; SOCS-3 dışındaki tüm parametreler benzer bulunmuştur (IL-13 için p değeri: 0.428, SOCS-1 için p değeri: 0.091, STAT-3 için p değeri: 0.352 ve STAT-6 için p değeri: 0.744). SOCS-3 ise atak geçirmeyen grupta anlamlı oranda daha yüksek iken, 1 atak geçirenlerde daha düşük ve 2 atak geçiren hastalarda ise en düşük seviyede saptanmıştır (p: 0.016).

Tedavi etkinliği değerlendirmesi yapıldığında; GA verilen G grubundaki 25 hastanın 22'sinde tedavinin etkin olduğu (etkinlik düşük değil) belirlenirken, 3 hastada ise tedavi etkinliğinin düşük olduğu kaydedilmiştir. G grubundaki hastalar için tedavi etkin olan 22 hasta ile etkin olmayan 3 hasta arasında IL-13, SOCS-1, SOCS-3, STAT-3 ve STAT-6 düzeyleri yönünden yapılan karşılaştırmada, tüm parametreler için anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir (p değerleri sırasıyla 0.094, 0.094, 0.503, 0.738 ve 0.558).

Tedavi etkinliğine F grubunda da bakılmıştır. F grubundaki 25 hastanın 20'sinde tedavi etkin bulunurken, 5 hastada ise tedavi etkinliğinin düşük olduğu kaydedilmiştir. Tedavi etkin olan hastalarla olmayan hastalar arasında IL-13 düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p: 0.493). F grubunda tedavi etkin olan grupta SOCS-1 ortalaması (0.0476) ve SOCS-3 ortalaması (0.2477), tedavi etkinliği düşük olan gruptaki SOCS-1 ortalamasından (0.0111) ve SOCS-3 ortalamasından (0.0953) anlamlı olarak daha yüksektir (p değeri sırasıyla SOCS-1 için 0.002, SOCS-3 için 0.003). F grubunda tedavi etkinliği düşük olmayan ve düşük olan hastalar arasında STAT-3 ve STAT-6 düzeyleri açısından ise anlamlı farklılık bulunmamıştır (p değeri sırasıyla STAT-3 için 0.530 ve STAT-6 için 0.112).

BOS'ta OKB pozitifliği ile çalışma parametreleri arasındaki ilişki de incelenmiştir. OKB çalışılan 56 hastanın 54'ünde pozitif, 2'sinde ise negatif saptanmıştır. OKB pozitif ve negatif hastalarda IL-13, SOCS-1, SOCS-3, STAT-3 ve STAT-6 düzeylerinin tamamı benzer bulunmuştur (p değerleri sırasıyla 0.649, 0.627, 0.145, 0.241, 0.659).

BOS IgG indeksinde sınır 0.7 olarak alınmış ve bu indeksi 0.7'nin üstünde olan hastalarla altında olan hastalardaki çalışma parametreleri birbiri ile karşılaştırılmıştır. Buna göre, BOS IgG indeksi bakılan 26 hastanın 18'inde IgG indeksi yüksek (>0.7) olup; bu hastalar ile IgG indeksi düşük (<0.7) olan 8 hastanın IL-13 (p: 0.682), SOCS-1 (p: 1.00), SOCS-3 (p: 0.317), STAT-3 (p: 0.243) ve STAT-6 (p: 0.243) düzeyleri benzer bulunmuştur. Başka bir deyişle, BOS IgG indeksi düşük ve yüksek hastalarda çalışılan parametrelerin tamamı benzer bulunmuştur. VEP Testi P100 latansında uzama varlığı ile çalışma parametreleri arasındaki ilişki de incelenmiştir. Buna göre; STAT-6 dışındaki diğer tüm parametreler VEP Testi P100 latansında sağ gözde uzama, sol gözde uzama, her iki gözde uzama ve her iki gözde normal olan hastalar için benzer bulunmuştur (p değeri IL-13 için 0.697, SOCS-1 için 0.254, SOCS-3 için 0.575 ve STAT-3 için 0.676). STAT-6 ise sağ gözde latans uzaması olan hastalarda (n: 7) anlamlı oranda daha yüksek saptanmıştır (p: 0.028). Sol gözde uzama, her iki gözde uzama ve her iki gözde normal latansı olan hastaların STAT-3 düzeyleri ise benzerdir.

Sigara içme ile çalışılan parametreler arasında ilişki olup olmadığı incelendiğinde; SOCS-1 dışındaki diğer parametreler için anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. SOCS-1 için yapılan değerlendirmede ise, sigara içenlerde SOCS-1 düzeylerinin daha düşük seyrettiği belirlenmiştir (p: 0.025).

IL-13 analizi yapılan 88 hastanın 18'i sigara içerken 70'i sigara içmemektedir ve IL-13 düzeyleri iki grup için benzerdir (p: 0.123). SOCS-3 düzeyleri de sigara içen hastalarda biraz daha düşük seyretse de, aradaki fark istatistiksel anlamlı düzeye erişememiştir (p: 0.073). STAT-3 ve STAT-6 düzeyleri de sigara içen ve içmeyen gruplar için benzer bulunmuştur (p değerleri sırasıyla 0.737, 0.151).

Beyin MRG'de tutulan bölge sayısı ile çalışılan parametreler arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir. MRG'de tutulan bölge sayısı 1'den 4'e doğru artarken IL-13, SOCS-1, SOCS-3, STAT-3 ve STAT-6 düzeyleri benzer seyretmiştir (p değerleri sırasıyla IL-13 için 0.963, SOCS-1 için 0.103, SOCS-3 için 0.033, STAT-3 için 0.959, STAT-6 için 0.800).

Çalışmamızda ayrıca, incelenen parametreler ile demografik değişkenler ve laboratuvar parametreleri arasında bir ilişki olup olmadığını incelemek için de korelasyon analizi gerçekleştirilmiştir. Buna göre; IL-13, SOCS-1, SOCS-3, STAT-3 ve STAT-6 düzeylerinin birbirleriyle ve diğer parametrelerle korele olup olmadıkları, Pearson korelasyonu ile değerlendirilmiştir. Öncelikle, SOCS-1 düzeyleri ile SOCS-3 düzeyleri arasında anlamlı, pozitif ve kuvvetli bir korelasyon olduğu belirlenmiştir. Yani SOCS-1 düzeyleri arttıkça SOCS-3 düzeyleri de artış göstermektedir ($r=0.624$, $p:0.001$). IL-13 düzeyleri ile ilk EDSS skoru arasında anlamlı, negatif ve orta kuvvette bir korelasyon olduğu belirlenmiştir ($r=-0.421$, $p:0.004$). Yani ilk EDSS skoru arttıkça IL-13 düzeyleri azalmıştır. IL-13 düzeyleri ile ilaç kullanım süresi arasında da anlamlı, negatif ama zayıf bir korelasyon olduğu belirlenmiştir ($r=-0.371$, $p:0.013$). Yani ilaç kullanım süresi arttıkça IL-13 düzeyleri azalmıştır. IL-13 düzeyleri ile güncel EDSS arasında da anlamlı, negatif ama zayıf bir korelasyon olduğu belirlenmiştir ($r=-0.243$, $p:0.049$). Yani güncel EDSS arttıkça IL-13 düzeyleri azalmıştır. SOCS-1 düzeyleri ile STAT-6 düzeyleri arasında anlamlı, pozitif ve orta kuvvette bir korelasyon olduğu belirlenmiştir ($r=0.406$, $p:0.001$). SOCS-1 düzeyleri ile güncel EDSS arasında anlamlı, negatif ama zayıf bir korelasyon olduğu belirlenmiştir ($r=-0.277$, $p:0.016$). SOCS-3

düzeyleri ile STAT-3 düzeyleri arasında anlamlı, pozitif ancak zayıf bir korelasyon olduğu görülmüştür ($r=0.225$, $p: 0.024$). SOCS-3 düzeyleri ile STAT-6 düzeyleri arasında anlamlı, pozitif ancak zayıf bir korelasyon olduğu görülmüştür ($r=0.270$, $p:0.007$). SOCS-3 düzeyleri ile ilk atak yaşı arasında anlamlı, pozitif ancak zayıf bir korelasyon olduğu görülmüştür ($r=0.235$, $p:0.042$). STAT-3 düzeyleri ile STAT-6 düzeyleri arasında anlamlı, pozitif ama zayıf bir korelasyon olduğu belirlenmiştir ($r=0.323$, $p:0.001$). STAT-3 düzeyleri ile ilaç kullanım süresi arasında anlamlı, negatif ama zayıf bir korelasyon olduğu belirlenmiştir ($r=-0.283$, $p:0.046$). Yani ilaç kullanım süresi arttıkça STAT-3 düzeyleri azalmıştır. STAT-6 düzeyleri ile ilk EDSS arasında anlamlı, negatif ama zayıf bir korelasyon olduğu belirlenmiştir ($r=-0.392$, $p:0.005$). Çalışmaya alınanların yaşları ile IL-13, SOCS-1, SOCS-3, STAT-3 ve STAT-6 düzeyleri arasında korelasyon mevcut değildir. Yaş ile ilk EDSS skoru arasında anlamlı, pozitif ve orta kuvvette bir korelasyon olduğu belirlenmiştir ($r=0.408$, $p:0.003$). Yaş ile güncel EDSS skoru arasında da anlamlı, pozitif ve orta kuvvette bir korelasyon olduğu belirlenmiştir ($r=0.448$, $p:0.001$). Hastalık süresi ile ilk atak yaşı arasında anlamlı, pozitif ama zayıf bir korelasyon olduğu belirlenmiştir ($r=0.238$, $p:0.004$). İlk atak yaşı ile ilk EDSS arasında anlamlı, pozitif ama zayıf bir korelasyon olduğu belirlenmiştir ($r=0.319$, $p:0.024$). İlk atak yaşı ile ilk EDSS arasında anlamlı, pozitif ama zayıf bir korelasyon olduğu belirlenmiştir ($r=0.297$, $p:0.001$). Hastalık süresi ile ilk EDSS arasında anlamlı, pozitif ve orta kuvvette korelasyon olduğu belirlenmiştir ($r=0.549$, $p:0.001$). Hastalık süresi ile güncel EDSS arasında anlamlı, pozitif ve orta kuvvette korelasyon olduğu belirlenmiştir ($r=0.584$, $p:0.001$). İlk EDSS ile güncel EDSS arasında anlamlı, pozitif ve kuvvetli korelasyon olduğu belirlenmiştir ($r=0.800$, $p:0.001$). İncelenen diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir. IL-13, SOCS-1, SOCS-3, STAT-3 ve STAT-6 düzeylerinin birbirleriyle ve diğer parametrelerle korelasyonu, **Tablo 28**'de gösterilmektedir.

Tablo 28. IL-13, SOCS-1, SOCS-3, STAT-3 ve STAT-6 düzeylerinin birbirleriyle ve diğer parametrelerle korelasyonu

		IL-13	SOCS1	SOCS3	STAT3	STAT6	Yaş	İlk Atak Yaş	Has.Süre	İlkEDSS	İlaçSüre	GüncelEDSS
IL13	Korelasyon katsayısı	1										
	Anlamlılık düzeyi (2-yönlü)	.										
	Katılımcı sayısı	88										
SOCS1	Korelasyon katsayısı	0.092	1									
	Anlamlılık düzeyi (2-yönlü)	0.393	.									
	Katılımcı sayısı	88	100									
SOCS3	Korelasyon katsayısı	-0.126	.624**	1								
	Anlamlılık düzeyi (2-yönlü)	0.241	0	.								
	Katılımcı sayısı	88	100	100								
STAT3	Korelasyon katsayısı	-0.003	0.076	.225*	1							
	Anlamlılık düzeyi (2-yönlü)	0.975	0.451	0.024	.							
	Katılımcı sayısı	88	100	100	100							
STAT6	Korelasyon katsayısı	0.16	.406**	.270**	.323**	1						
	Anlamlılık düzeyi (2-yönlü)	0.138	0	0.007	0.001	.						
	Katılımcı sayısı	88	100	100	100	100						
Yaş	Korelasyon katsayısı	-.226*	-0.024	0.157	0.005	-0.139	1					
	Anlamlılık düzeyi (2-yönlü)	0.034	0.813	0.118	0.959	0.168	.					
	Katılımcı sayısı	88	100	100	100	100	100					
İlk Atak Yaşı	Korelasyon katsayısı	-.281*	0.032	.235*	0.062	-0.126	.907**	1				
	Anlamlılık düzeyi (2-yönlü)	0.022	0.785	0.042	0.595	0.282	0	.				
	Katılımcı sayısı	66	75	75	75	75	75	75				
Hastalık Süresi (Ay)	Korelasyon katsayısı	-.282*	-0.145	0.173	0.104	-0.078	.573**	.238*	1			
	Anlamlılık düzeyi (2-yönlü)	0.022	0.215	0.138	0.373	0.508	0	0.04	.			
	Katılımcı sayısı	66	75	75	75	75	75	75	75			
İlk EDSS (İlaç Öncesi)	Korelasyon katsayısı	-.421**	-.335*	0.087	-0.03	-.392**	.408**	.319*	.549**	1		
	Anlamlılık düzeyi (2-yönlü)	0.004	0.017	0.548	0.837	0.005	0.003	0.024	0	.		
	Katılımcı sayısı	44	50	50	50	50	50	50	50	50		
İlaç Kullanım Süresi (Ay)	Korelasyon katsayısı	.371*	0.068	-0.041	-.283*	-0.143	-0.08	-0.239	.292*	-0.115	1	
	Anlamlılık düzeyi (2-yönlü)	0.013	0.638	0.779	0.046	0.321	0.58	0.094	0.04	0.428	.	
	Katılımcı sayısı	44	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
Güncel EDSS	Korelasyon katsayısı	-.243*	-.277*	0.047	-0.071	-0.217	.448**	.297**	.584**	.800**	-0.005	1
	Anlamlılık düzeyi (2-yönlü)	0.049	0.016	0.688	0.546	0.062	0	0.01	0	0	0.972	.
	Katılımcı sayısı	66	75	75	75	75	75	75	75	50	50	75

Çalışmamızda IL-13, SOCS-1, SOCS-3, STAT-3 ve STAT-6 düzeylerinin BMI ve laboratuvar parametreleri ile korele olup olmadıkları da Pearson korelasyonu ile değerlendirilmiştir. BMI ile çalışma parametreleri arasında korelasyon olmadığı belirlenmiştir. BMI ile folat arasında ise anlamlı, negatif ama zayıf bir korelasyon tespit edilmiştir ($r=-0.228$, $p:0.003$). Folat ile çalışma parametreleri arasında korelasyon olmadığı belirlenmiştir.

Vitamin D düzeyleri ile SOCS-1 arasında anlamlı, pozitif ama zayıf bir korelasyon olduğu belirlenmiştir ($r=0.200$, $p:0.049$). Vitamin D düzeyleri ile SOCS-3 arasında anlamlı, negatif ama zayıf bir korelasyon olduğu belirlenmiştir ($r=-0.303$, $p:0.003$). Vitamin D düzeyleri ile STAT-3 arasında anlamlı, pozitif ama zayıf bir korelasyon olduğu belirlenmiştir ($r=0.244$, $p:0.016$). Vitamin D düzeyleri ile lenfosit düzeyleri arasında anlamlı, negatif ama zayıf bir korelasyon olduğu belirlenmiştir ($r=-0.269$, $p:0.008$).

B12 vitamini ile çalışma parametreleri arasında korelasyon olmadığı belirlenmiştir. B12 vitamini ile ferritin arasında anlamlı, pozitif ama zayıf bir korelasyon tespit edilmiştir ($r=0.244$, $p:0.016$). Vitamin B12 ile lenfosit arasında da anlamlı, pozitif ama zayıf bir korelasyon tespit edilmiştir ($r=0.272$, $p:0.006$).

Ferritin ile çalışma parametreleri arasında korelasyon olmadığı belirlenmiştir. Ferritin ile HG düzeyleri arasında pozitif, anlamlı ve kuvvetli bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir ($r=0.683$, $p<0.001$). Ferritin ile albümin arasında da anlamlı, pozitif ama zayıf bir korelasyon tespit edilmiştir ($r=0.215$, $p:0.039$). Son olarak ferritin ile ESR arasında ise anlamlı, negatif ama zayıf bir korelasyon tespit edilmiştir ($r=-0.266$, $p:0.001$).

HG ile çalışma parametreleri arasında korelasyon olmadığı belirlenmiştir. HG ile ESR arasında anlamlı, negatif ve orta kuvvette bir korelasyon tespit edilmiştir ($r=-0.466$, $p<0.001$). HG ile albümin arasında anlamlı, pozitif ama zayıf bir korelasyon tespit edilmiştir ($r=0.297$, $p:0.003$).

ESR ile STAT-3 arasında anlamlı, pozitif ama zayıf bir korelasyon tespit edilmiştir ($r=0.234$, $p:0.022$). ESR ile albümin arasında anlamlı, negatif ve orta kuvvette bir korelasyon tespit edilmiştir ($r=-0.230$, $p:0.027$). Lenfosit ile çalışma parametreleri arasında korelasyon olmadığı belirlenmiştir. Albümin ile çalışma parametreleri arasında korelasyon olmadığı belirlenmiştir.

Çalışma parametreleri ile laboratuvar değerleri arasındaki korelasyon analizinin sonuçları **Tablo 29**'da gösterilmektedir.

Tablo 29. IL-13, SOCS-1, SOCS-3, STAT-3 ve STAT-6 düzeylerinin laboratuvar parametreleriyle korelasyonu

		IL-13	SOCS1	SOCS3	STAT3	STAT6	VKI	VitaminD	B12	Ferritin	Folat	Hemoglobin	Albumin	ESR	Lenfosit
IL13	Korelasyon katsayısı	1													
	Anlamlılık düzeyi (2-yönlü)	.													
	Katılımcı sayısı	88													
SOCS1	Korelasyon katsayısı	0.092	1												
	Anlamlılık düzeyi (2-yönlü)	0.393	.												
	Katılımcı sayısı	88	100												
SOCS3	Korelasyon katsayısı	-0.126	.624**	1											
	Anlamlılık düzeyi (2-yönlü)	0.241	0	.											
	Katılımcı sayısı	88	100	100											
STAT3	Korelasyon katsayısı	-0.003	0.076	.225*	1										
	Anlamlılık düzeyi (2-yönlü)	0.975	0.451	0.024	.										
	Katılımcı sayısı	88	100	100	100										
STAT6	Korelasyon katsayısı	0.16	.406**	.270**	.323**	1									
	Anlamlılık düzeyi (2-yönlü)	0.138	0	0.007	0.001	.									
	Katılımcı sayısı	88	100	100	100	100									
VKI	Korelasyon katsayısı	0.014	0.011	0.146	-0.01	0.048	1								
	Anlamlılık düzeyi (2-yönlü)	0.894	0.911	0.147	0.919	0.636	.								
	Katılımcı sayısı	88	100	100	100	100	100								
Vitamin D	Korelasyon katsayısı	-0.026	.200*	.303**	.244*	-0.001	0.121	1							
	Anlamlılık düzeyi (2-yönlü)	0.809	0.049	0.003	0.016	0.993	0.236	.							
	Katılımcı sayısı	86	97	97	97	97	97	97							
B12 Vitamini	Korelasyon katsayısı	0.161	-0.069	0.128	.231*	0.032	-0.053	0.146	1						
	Anlamlılık düzeyi (2-yönlü)	0.134	0.497	0.204	0.021	0.753	0.602	0.154	.						
	Katılımcı sayısı	88	100	100	100	100	100	97	100						
Ferritin	Korelasyon katsayısı	0.059	-0.155	-0.079	-0.003	-0.143	0.07	-0.067	.244*	1					
	Anlamlılık düzeyi (2-yönlü)	0.593	0.131	0.444	0.973	0.162	0.494	0.518	0.016	.					
	Katılımcı sayısı	85	97	97	97	97	97	94	97	97					
Folat	Korelasyon katsayısı	-0.102	-0.005	-0.074	-0.06	-0.059	-.228*	0.157	0.075	-0.081	1				
	Anlamlılık düzeyi (2-yönlü)	0.369	0.96	0.486	0.574	0.581	0.03	0.141	0.48	0.451	.				
	Katılımcı sayısı	79	91	91	91	91	91	89	91	89	91				
Hemoglobin	Korelasyon katsayısı	-0.012	-0.119	-0.037	-0.092	-0.097	0.125	-0.116	0.101	.683**	-0.195	1			
	Anlamlılık düzeyi (2-yönlü)	0.914	0.238	0.717	0.361	0.339	0.215	0.256	0.316	0	0.064	.			
	Katılımcı sayısı	88	100	100	100	100	100	97	100	97	91	100			
Albümin	Korelasyon katsayısı	0.171	0.004	-0.147	-0.152	0.105	-0.154	0.039	-0.006	.215*	0.107	.297**	1		
	Anlamlılık düzeyi (2-yönlü)	0.121	0.968	0.153	0.139	0.309	0.134	0.706	0.955	0.039	0.319	0.003	.		
	Katılımcı sayısı	84	96	96	96	96	96	94	96	93	89	96	96		
ESR	Korelasyon katsayısı	0.201	0.073	0.069	.234*	0.097	-0.043	0.2	-0.019	-.266**	0.103	-.466**	-.230*	1	
	Anlamlılık düzeyi (2-yönlü)	0.067	0.481	0.506	0.022	0.346	0.677	0.054	0.854	0.01	0.334	0	0.027	.	
	Katılımcı sayısı	84	96	96	96	96	96	94	96	93	89	96	93	96	
Lenfosit	Korelasyon katsayısı	0.169	0.155	-0.028	0.005	.209*	-0.093	-.269**	.272**	0.136	0.053	0.117	-0.006	-0.031	1
	Anlamlılık düzeyi (2-yönlü)	0.118	0.126	0.78	0.958	0.038	0.362	0.008	0.006	0.185	0.623	0.247	0.957	0.763	.
	Katılımcı sayısı	87	99	99	99	99	99	96	99	96	90	99	96	95	99

5. TARTIŞMA

Dünya nüfusu hızla artmakta ve MS gibi otoimmün hastalıklardan etkilenenlerin sayısı da her geçen gün artmaktadır. MS genellikle genç yaşlarda ortaya çıkan ve zamanla engelliliğe yol açan insan sağlığı için giderek artan bir tehdit oluşturmaktadır. Bugün için etiyolojisi kesin olarak belirlenmiş değil ve hastalığı ortadan kaldıracak radikal bir tedavisi bulunmamaktadır. Bundan hareketle bu çalışmada otoimmün mekanizmaların rol aldığı MS patogeneğinde MS ve otoimmünite kontrolünde önemli bir kavşak noktası olan JAK/STAT/SOCS yolağı ve IL-13 ile IL-22 ilişkisini daha detaylı olarak açıklamak temel hedefimizi oluşturdu. Bu yolaklarda görevli SOCS1, SOCS3, STAT3 ve STAT6 mRNA düzeyleri ile IL-13 ve IL-22 sitokin düzeylerinin hastaların kullandıkları ilaç, yaş, ilk atak yaşı, cinsiyet, ilk klinik atak fenotipi, hastalık süresi, son 1 yıldaki atak sayısı, beyin MRG' de tutulan bölge sayısı, tedavi etkinliği, OKB pozitifliği, İgG indexi, VEP testi, VKİ, sigara içme ve laboratuvar parametrelerinden D vitamini, B12 vitamini, folat, ferritin, albümin, lenfosit, HGB, ESR değerleri ile bir ilişkisi olup olmadığını araştırdık.

MS başlangıç yaşı ortalama değeri 23.5 ile 30 yaş aralığındadır (293). Çalışmamızda MS başlangıç yaşı en az 14, en çok 47 idi. MS başlangıcının yani ilk atağın ortalama yaşı 26.77 yıl olarak belirlenmiş olup bu da literatürde bildirilen yaş aralığı ile uyumludur.

MS' in kadınlarda görülme sıklığı erkeklerden 1,5-3 kat daha fazladır (20). RRMS hastaları arasında kadın erkek oranı 3:1 dir (21). Bizim çalışmamızda yer alan 75 hastanın 51'i kadın, 24'ü erkek hastadan oluşmakta olup cinsiyet oranları açısından literatürle uyumludur.

Multipl Skleroz Çalışma Grubu'nun Türk MS hastalarında klinik ve prognoz üzerinde yaptığı çalışmada da duyuşal semptomlar ile başlangıç oranı %43,4 olarak saptanmıştır (294). Bizim çalışmamızda yer alan 75 hastanın en sık görülen ilk atak klinik fenotipi sırasıyla parestezi (%37), optik nörit (%31), vertigo (%16), diplopi (%11) ve parezidir (%5). Çalışmamızda yer alan hastalarda duyuşal semptomlar % 37 oranında en sık görülen ilk klinik atak fenotipi olup literatürle uyumludur.

Klinik kesin MS olgularının %90'ından fazlasında OKB pozitifliği gözlenir (151). Bizim çalışmamızda OKB testi yapılmış olan 55 hastanın 51'inde (%92) tip 2 patern pozitifliği izlenirken, 1 (%2) hastada tip 3 pattern pozitifliği, 1 (%2) hastada tip 2 + tip 3 pozitifliği, 1 (%2) hastada da oligoklonal band negatif olarak sonuçlanmış olup literatürle uyumludur.

Efthimios Dardiotis ve arkadaşlarının MS hastalarında BMI' ni araştıran bir meta-analiz çalışmasında bir çok farklı araştırma değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya Türkiye' den 2 çalışma dahil edilmiştir. 2018 yılında Solmaz ve arkadaşlarının RRMS, SPMS ve PPMS klinik alt tiplerin olduğu 42 MS hastası ve 42 sağlıklı kontrol grubunda MS hastalarının BMI ortalaması 24,8 olup sağlıklı kontrollerinin ortalaması 26,4 olarak ölçülmüştür. 2016 yılında Yalçinkaya ve arkadaşlarının yaptığı 21 RRMS hastası ve 17 sağlıklı kontrolün karşılaştırıldığı çalışmada MS hastalarının BMI ortalaması 26,3 olarak hesaplanmış iken bu ortalama sağlıklı kontrol grubunda 27,7 olarak hesaplanmıştır (295). Bizim çalışmamızda BMI ortalaması G grubunda 23,35; F grubunda 24,23; ilaç kullanmayan MS grubunda 22,98 iken kontrol grubunda ise 24,29 dur. Hasta ve kontrol grupları arasında yapılan karşılaştırmalara göre; BMI açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur (p: 0.694). Hasta grubunda görülen BMI ortalama değeri literatür ile uyumludur.

Çalışmaya dahil edilen MS hastalarında son 1 yılda çekilmiş kranial ve spinal MRG'leri incelenerek McDonald 2017 mekanda yayılım kriterlerinde belirtilmiş 4 bölge olan periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentorial ve medulla spinalis bölgelerinde lezyon olup olmadığı belirlendi ve toplam tutulan bölge sayısı kaydedildi. MRG'de tutulan bölge sayısı ile çalışılan parametreler arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir. MRG' de tutulan bölge sayısı 1'den 4'e doğru artarken IL-13, SOCS-1, SOCS-3, STAT-3 ve STAT-6 düzeyleri benzer seyretmiştir (p değerleri sırasıyla IL-13 için 0.963, SOCS-1 için 0.103, SOCS-3 için 0.033, STAT-3 için 0.959, STAT-6 için 0.800).

Rangolam ve ark., 2011 yılında yayınlanan çalışmalarında; SOCS proteinlerinin, inflamatuvar hücrelerde sitokinleri ve toll like reseptör (TLR) ilişkili sinyalleri negatif şekilde düzenlediklerini bildirmişlerdir. SOCS1 ve SOCS3'ün, doğal ve adaptif bağışıklık sistemlerinin hücreleri üzerindeki etkileri aracılığıyla Th17 hücre

farklılaşmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı rapor edilmiştir. IFN β ve statinler, monositlerde, dendritik hücrelerde ve B hücrelerinde SOCS1 ve SOCS3 ekspresyonunun indüklenmesi yoluyla doğrudan ve dolaylı olarak Th17 hücre farklılaşmasını inhibe eder. Hızlı indüklenmeleri ve degradasyonları ve çoklu sitokin sinyalleme yollarının SOCS aracılı regülasyonu nedeniyle, otoimmün hastalıklarda ve özellikle RRMS'de dikkat çekici terapötik bir hedef olarak SOCS protein ailesi ön plana çıkmaktadır. Yazarlar; SOCS-mimetik ilaçların santral sinir sistemi inflamatuvar hastalıklarında, prototip olarak da MS hastalarında etkili olabileceğini ifade etmişlerdir (296).

Brandi J. Baker ve arkadaşlarının yayınladığı bir çalışmada SOCS1 mimetik trozin kinaz peptit (Tkip) kullanımı MS' in bir fare modeli olan EAE gelişimini engellediği belirtilmiştir. Tkip verilen farelerde inflamatuvar sitokinlerin azaldığı görülmüştür. Bu bulguların SOCS1' in nöroinflamatuvar yanıtları zayıflatabileceğini ve MS' te terapötik bir değere sahip olabileceğini gösterdiğini belirtmişlerdir (297).

VirginiaSedeño-Monge ve arkadaşlarının yaptığı 38'i RRMS ve 2' si SPMS olmak üzere 40 hastadan oluşan bir çalışmada hastaların SOCS1 ve SOCS3 düzeyi araştırılmış. Hastalardan 32' sinin IFN- β , 8' inin GA kullandığı bu çalışmada hastaların, kontrol grubuna göre SOCS1 düzeyi daha düşük bulunurken, SOCS3 düzeyi daha yüksek olarak bulunmuştur. Ayrıca SOCS1 ve SOCS3 arasında negatif korelasyon olduğu belirtilmiştir. (250).

Bizim çalışmamızda tüm MS hastaları ile kontrol grubunun ortalama SOCS-1 düzeyleri benzer bulunmuştur. Alt grup analizlerinde ise, MS tedavi grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir (p: 0.005). Bu farklılığın özellikle G grubundaki hastaların yüksek SOCS-1 düzeyinden kaynaklandığı belirlenmiştir. SOCS-1 düzeyleri için en yüksek ortalamanın G grubundaki hastalarda olduğu ve G grubunun diğer gruplardan anlamlı farklılık gösterdiği tespit edilmiştir (sırasıyla p: 0.002, p: 0.0.002 ve p:0.028)).

Çalışmamızda SOCS1 düzeyi ile hastaların yaş, cinsiyet, ilk atak yaşı, ilk atak fenotipi, hastalık süresi, MRG' de beyinde tutulan bölge sayısı, EDSS skoru, OKB pozitifliği, İgG indexi, VEP testi, BMI, sigara içimi ve D vitamini, B12 vitamini, folat, ferritin,

albümin, lenfosit, HGB, ESR gibi laboratuvar parametreleri arasında anlamlı düzeyde bir ilişki görülmedi.

Sigara içimi ile çalışılan parametreler arasında ilişki olup olmadığı incelendiğinde; SOCS-1 dışındaki diğer parametreler için anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. SOCS-1 için yapılan değerlendirmede ise, sigara içenlerde SOCS-1 düzeylerinin daha düşük seyrettiği belirlenmiştir (p: 0.025).

G grubundaki hastalarda, ilaç kullanmayan MS grubundaki hastalara göre hem ortalama hastalık süresinin daha uzun, hemde ortalama EDSS skorunun daha yüksek olmasına rağmen SOCS1 düzeyinin anlamlı düzeyde yüksek olması, GA' ın MS için terapötik bir etkiye sahip olabileceği belirtilen SOCS1 ekspresyonunu indüklediği düşünülmektedir. G grubundaki hastalar, tedavi etkinliği düşük olmayan ve tedavi etkinliğinin düşük olduğu 2 gruba ayrıldığında SOCS1 düzeyi açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Pietrzak ve ark. 2020 yılında yayınlanan çalışmalarında, Polonyalı MS hastalarında aralarında SOCS3'ün de olduğu bazı parametrelerin tedavi yanıtına etkisini incelemişlerdir. IFN- β -1b ile tedavi edilen 45 MS'li hastanın incelendiği çalışmalarında yazarlar; tedaviden önce ve 24 ay sonra serumda SOCS3 dahil olmak üzere bazı parametrelerin düzeylerini incelemişlerdir. Çalışma sonuçlarında özellikle 24. ayda yüksek SOCS3 düzeyi, IFN- β -1b ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek hastalık aktivitesi ve daha düşük tedavi etkinliği ile ilişkili bulunmuştur (298).

Th17 hücreleri, pro-inflamatuvar olan IL-17A, IL-17F, IL-21 ve IL-22 sitokinlerini salgılar. STAT3, Th17 hücrelerinin farklılaşmasını ve inflamatuvar yolaktaki fonksiyonlarını regüle eder (31). SOCS3, STAT3' ü inhibe ederek, yüksek pro-inflamatuvar yanıtlara neden olan Th17' ye diferansiyasyonu önler; dolayısıyla SOCS3 proteinin eksikliğinde inflamasyon başlar (238). Literatür incelendiğinde SOCS3 eksikliğinde inflamasyonun tetiklendiği belirtilmekte ancak bunun aksine bir başka çalışmada SOCS3 düzeyinin MS hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde olduğu ve yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu görülmektedir (245). Çalışmamızda SOCS3 düzeyi ile hastaların yaş, cinsiyet, ilk atak yaşı, ilk atak fenotipi, hastalık süresi, MRG' de beyinde tutulan bölge sayısı, EDSS skoru, OKB pozitifliği, İgG indexi, BMI, sigara içimi ile D vitamini, B12 vitamini, folat, ferritin, albümin,

lenfosit, HGB, ESR gibi laboratuvar parametreleri arasında anlamlı düzeyde bir ilişki görülmedi. Bizim çalışmamızda literatürün aksine RRMS hastaları ile kontrol grubu arasında SOCS3 düzeyi açısından anlamlı düzeyde farklılık izlenmedi.

Çalışmamızda hastaların son 1 yılda geçirdikleri atak sayısı yönünden yapılan değerlendirmede, kontrol grubu dışındaki 75 MS hastasının 44'ünde son 1 yılda atak olmadığı, 27 hastada son 1 yılda bir defa atak geçirme öyküsü olduğu ve 4 hastada da 2 atak geçirme öyküsü olduğu belirlenmiştir. Atak sayısına göre gruplar arası karşılaştırma yapıldığında; SOCS-3 dışındaki tüm parametreler benzer bulunmuştur (IL-13 için p değeri: 0.428, SOCS-1 için p değeri: 0.091, STAT-3 için p değeri: 0.352 ve STAT-6 için p değeri: 0.744). SOCS-3 ise atak geçirmeyen grupta anlamlı oranda daha yüksek iken, 1 atak geçirenlerde daha düşük ve 2 atak geçiren hastalarda ise en düşük seviyede saptanmıştır (p: 0.016).

Çalışmamızda SOCS-1 düzeyleri ile SOCS-3 düzeyleri arasında anlamlı, pozitif ve kuvvetli bir korelasyon olduğu belirlenmiştir. Yani SOCS-1 düzeyleri arttıkça SOCS-3 düzeyleri de artış göstermektedir ($r=0.624$, $p<0.001$).

Yapılan geniş literatür taramalarında FYT720, GA ve ilaç kullanmayan MS hastalarında STAT3 ve STAT6 mRNA düzeylerinin incelendiği bir çalışmaya rastlanılmadı. Bildiğimiz kadarıyla bizim çalışmamız 3 ayrı RRMS grubunda STAT3 ve STAT6 ilişkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır.

Çalışmamızda bir diğer parametre olan STAT-3 düzeyleri de incelenmiştir. Buna göre, MS hastaları ile kontrol grubu arasında STAT-3 düzeyleri yönünden anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir. MS hastaları aldıkları tedavilere göre alt gruplara ayrılarak yapılan incelemede de anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (p: 0.639).

STAT-3 düzeyleri ile ilaç kullanım süresi arasında anlamlı, negatif ama zayıf bir korelasyon olduğu belirlenmiştir ($r=-0.283$, $p:0.046$). Yani ilaç kullanım süresi arttıkça STAT-3 düzeyleri azalmıştır. Çalışmamızda STAT-6 düzeyleri de incelenmiş olup MS hastaları ile kontrol grubu arasında STAT-6 düzeyleri yönünden anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir. MS hastaları aldıkları tedavilere göre alt gruplara ayrılarak yapılan incelemede ise anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (p: 0.002). Bu farkın ise esas olarak kontrol grubu ile F grubu arasında olduğu (p:0.002) belirlenmiştir. G grubu

ile kontrol grubu, MS grubu ile kontrol grubu ve G grubu ile MS grubu arasında ise anlamlı farklılık saptanmamıştır. STAT-6 dışındaki diğer tüm parametreler VEP Testi P100 latansında sağ gözde uzama, sol gözde uzama, her iki gözde uzama ve her iki gözde normal olan hastalar için benzer bulunmuştur (p değeri IL-13 için 0.697, SOCS-1 için 0.254, SOCS-3 için 0.575 ve STAT-3 için 0.676). STAT-6 ise sağ gözde latans uzaması olan hastalarda (n: 7) anlamlı oranda daha yüksek saptanmıştır (p: 0.028).

Bizim araştırmamızda, IL-13 düzeyleri ile güncel EDSS arasında anlamlı negatif ve orta kuvvette bir korelasyon olduğu, yine IL-13 düzeyleri ile ilaç kullanım süresi arasında da anlamlı, negatif ama zayıf bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. IL-13 düzeyleri ile güncel EDSS arasında da anlamlı, negatif ama zayıf bir korelasyon olduğu belirlenmiştir. Bilindiği üzere IL-13, MS gibi otoimmün hastalığı olan hastalarda nöroprotektif rol oynadığı bildirilen bir sitokindir (299). Ek olarak nöronal entegrite ve sinaptik fonksiyonlarda da roller olduğu bildirilmiştir (300). Bu konuda literature bakıldığında, Narges Seyfizadeh ve ark., İran’da yaptıkları çalışmalarında MS’li hastalarda IL-13 tek nükleotid polimorfizmi ile ilişkiyi araştırmışlardır. Söz konusu çalışmada yazarlar; MS hastalarında IL-13 için tek nükleotid polimorfizmine yatkınlık olduğuna dair güçlü ilişki bulduklarını bildirmişlerdir (301).

Tedavi yanıtı açısından IL-13’ü MS’li hastalarda inceleyen çalışmalara bakıldığında; Wiesemann ve ark., GA verilen MS hastalarında klinik yanıtla serum IL-13 ve IL-5’in korelasyonunu incelemişlerdir. Yazarlar; MS’li hastalarda Treg hücre yanıtını indükleyerek etki gösteren bir ilaç olan GA’nın, daha önceki çalışmalarda in vitro ortamda direkt olarak IL-13 ve IL-5’i indüklediğinin bilindiğini belirtmişler ve kendi çalışmalarında da GA ile tedavi edilen 25 MS hastasının serumlarında IL-13 ve IL-5 düzeyini incelemeyi amaçlamışlardır. Yazarlar; MS hastalarında GA verildiğinde serum IL-13 düzeyinin belirgin şekilde arttığını, buna karşın tedavi verilmeyen MS hastaları ve tedaviye yanıtı olmayan MS hastalarının serumlarında ise bu yanıtı tespit edemediklerini bildirmişlerdir. IL-13 gibi IL-5 düzeylerinin de klinik yanıtla korelasyonunun anlamlı olduğu gösterilmiştir (302). Bizim çalışmamız bu bağlamda, IL-13’ün MS hastalarındaki klinik yanıtı göstermesi yönünden literatürdeki verilerle uyumludur.

Çalışmamızın tek merkezli bir çalışma olması, hasta sayısının görece az olması kısıtlı yönlerini oluşturmaktadır. Bu kısıtlılıklara rağmen, MS' li hastaları tedavi gruplarına göre ayıran ve tedavisiz MS hastaları ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırması yapan ve bu amaçla IL-13, SOCS-1, SOCS-3, STAT-3 ve STAT-6 gibi önemli markerları inceleyen çalışmamızın hem bu anlamda bir ilk olması hem de ortaya koyduğu sonuçlar nedeniyle dikkate değer olduğunu ve literatüre önemli katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.



6. SONUÇLAR

Mevcut bilgilerimize göre, bugüne kadar Fingolimod, GA ve ilaç kullanmayan MS hastaları ile kontrol grubunu karşılaştıran ve bu gruplar arasında hem gen ekspresyonu hemde sitokin karşılaştırması yapan ilk çalışma olan bu çalışmamızdan aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

- 1- Son 1 yıldaki Atak sayısına göre gruplar arası karşılaştırma yapıldığında; SOCS-3 atak geçirmeyen grupta anlamlı oranda daha yüksek iken, 1 atak geçirenlerde daha düşük ve 2 atak geçiren hastalarda ise en düşük seviyede saptanmıştır (p: 0.016).
- 2- F grubunda tedavi etkinliği iyi olan 20 hastanın SOCS-1 ve SOCS-3 ortalamaları daha yüksek saptanmıştır.
- 3- Sigara içimi ile çalışılan parametreler arasında ilişki olup olmadığı incelendiğinde; sigara içenlerde SOCS-1 düzeylerinin daha düşük seyrettiği belirlenmiştir (p: 0.025).
- 4- VEP Testi P100 latansında uzama varlığı ile çalışma parametreleri arasındaki ilişki de incelendiğinde STAT-6 sağ gözde latans uzaması olan hastalarda (n: 7) anlamlı oranda daha yüksek saptanmıştır (p: 0.028).
- 5- Kontrol grubunda IL-13 düzeyinin (52.5 ± 28.33), hastalardaki düzeye (29.22 ± 26.27) göre anlamlı oranda daha yüksek olduğu belirlendi.
- 6- SOCS-1 düzeyleri G grubunda anlamlı oranda daha yüksek iken; F grubu, MS grubu ve kontrol grubunda ise birbirine yakın bulunmuştur.
- 7- Yapılan korelasyon analizlerinde SOCS-1 düzeyleri ile SOCS-3 düzeyleri arasında anlamlı, pozitif ve kuvvetli bir korelasyon olduğu belirlenmiştir.

Sonuç olarak çalışmamız MS patogenezinde JAK-STAT-SOCS yolağının rol oynadığını desteklemektedir. Gelecekte bu konuyu daha kapsamlı şekilde çok merkezli ve daha fazla katılımcı ile araştıran çalışmalar yapılmalıdır. Bizim araştırmamızda ve daha önce yapılmış olan literatür araştırmalarında bildirilen kısıtlılıkların ortadan kaldırılması hedeflenmeli ve MS hastalarının tedavi süreçlerindeki takiplerinde yararlı olabilecek klinik parametreler ve bu takiplerin sonuçları daha net şekilde ortaya konmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to a causal cascade. *Handb Clin Neurol*. 2016;138:173-206.
2. Hickey WF. The pathology of multiple sclerosis: a historical perspective. *J Neuroimmunol*. 1999 Jul 1;98(1):37-44.
3. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, Thompson AJ. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 2014 Sep 9;83(11):1022-4.
4. Multiple skleroz tanı ve tedavi klavuzu, Türk nöroloji derneği 2018
5. Murray JT. Multiple sclerosis: the history of a disease. *Demos medical publishing*, 2004.
6. Firth D. August d'Esté case report. *Cambridge: Cambridge University Press*. 1948.
7. Reynolds KD. "d'Este, Sör Augustus Frederick (1794-1848)". *Oxford University Press*. (2004).
8. Raz E, Loh JP, Saba L, Omari M, Herbert J, Lui Y, Kister I. Periventricular lesions help differentiate neuromyelitis optica spectrum disorders from multiple sclerosis. *Mult Scler Int*. 2014;2014:986923.
9. Zalc B. One hundred and fifty years ago Charcot reported multiple sclerosis as a new neurological disease. *Brain*. 2018 Dec 1;141(12):3482-3488.
10. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. History- Pathology, pathogenesis and pathophysiology. *Multiple Sclerosis in Clinical Practice (First ed) Taylor & Francis Group*,: 1-29, 103-29. London 2003
11. Yahr MD, Kabat EA. Cerebrospinal fluid and serum gamma globulin levels in multiple sclerosis: changes induced by large doses of prednisone. *Transactions of the American Neurological Association*, 1957, 82: 115-119.
12. Lowenthal A, Vansande M, Karcher D. The differential diagnosis of neurological diseases by fractionating electrophoretically the CSF gamma-globulins. *J Neurochem*. 1960 Aug; 6:51-6.
13. Kurtzke JF. A new scale for evaluating disability in multiple sclerosis. *Neurology*. 1955 Aug;5(8):580-3.

14. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov;33(11):1444-52.
15. Glaser GH, Merritt HH. Effects of corticotropin (ACTH) and cortisone on disorders of the nervous system. *J Am Med Assoc*. 1952 Mar 15;148(11):898-904.
16. Melike M, Gülşen A. "Multipl Skleroz Tanısında Tarihsel Gelişim ve Son Durum." *Nöropsikiyatri Arşivi* 45 (2008): 1-5.
17. Uluslararası Multipl Skleroz Federasyonu (MSIF). 2020, <http://www.atlasofms.org/>
18. Türk Börü U, Alp R, Sur H, Gül L. Prevalence of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, Istanbul, Turkey. *Neuroepidemiology*. 2006;27(1):17-21.
19. Alp R, The Prevalence of Multiple Sclerosis in the North Caucasus Region of Turkey: Door-to-Door Epidemiological Field Study. *Archives of Neuropsychiatry/Noropsikiatri Arşivi*, 2012, 49.4.
20. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol*. 2019 Jan;26(1):27-40.
21. Kalincik T, Vivek V, Jokubaitis V, Lechner-Scott J, Trojano M, Izquierdo G. et all. Sex as a determinant of relapse incidence and progressive course of multiple sclerosis. *Brain*. 2013 Dec;136(Pt 12):3609-17.
22. Elhami SR, Mohammad K, Sahraian MA, Eftekhari H. A 20-year incidence trend (1989-2008) and point prevalence (March 20, 2009) of multiple sclerosis in Tehran, Iran: a population-based study. *Neuroepidemiology*. 2011;36(3):141-7.
23. O'Connor P; Canadian Multiple Sclerosis Working Group. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. An overview. *Neurology*. 2002 Sep 24;59(6 Suppl 3): S1-33.
24. Calabresi PA. Diagnosis and management of multiple sclerosis. *Am Fam Physician*. 2004 Nov 15;70(10):1935-44.
25. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*. 2000 Jun;47(6):707-17.
26. Sawcer S. The complex genetics of multiple sclerosis: pitfalls and prospects. *Brain*. 2008 Dec;131(Pt 12):3118-31.

27. Wingerchuk DM. Environmental factors in multiple sclerosis: Epstein-Barr virus, vitamin D, and cigarette smoking. *Mt Sinai J Med.* 2011 Mar-Apr;78(2):221-30.
28. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2018 Jan 11;378(2):169-180.
29. Walsh EC, Guschwan-McMahon S, Daly MJ, Hafler DA, Rioux JD. Genetic analysis of multiple sclerosis. *J Autoimmun.* 2003 Sep;21(2):111-6.
30. Ramagopalan SV, Sadovnick AD. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin.* 2011 May;29(2):207-17.
31. Karabudak R. Multipl Skleroz: Klinik özellikler ve seyir. *Temel ve Klinik Nöroimmünoloji.* 2013; 17:223-8.
32. Barcellos LF, Sawcer S, Ramsay PP, Baranzini SE, Thomson G, Briggs F et al. Heterogeneity at the HLA-DRB1 locus and risk for multiple sclerosis. *Hum Mol Genet.* 2006 Sep 15;15(18):2813-24.
33. Saruhan-Direskeneli G, Esin S, Baykan-Kurt B, Ornek I, Vaughan R, Eraksoy M. HLA-DR and -DQ associations with multiple sclerosis in Turkey. *Hum Immunol.* 1997 Jun;55(1):59-65.
34. Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CC, Patsopoulos NA, Moutsianas L et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature.* 2011 Aug 10;476(7359):214-9.
35. Banwell B, Bar-Or A, Arnold DL, Sadovnick D, Narayanan S, McGowan M, et al. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol.* 2011 May;10(5):436-45.
36. Whitacre CC, Reingold SC, O'Looney PA. A gender gap in autoimmunity. *Science.* 1999 Feb 26;283(5406):1277-8.
37. Whitacre CC. Sex differences in autoimmune disease. *Nat Immunol.* 2001 Sep;2(9):777-80.
38. Tanzer J. Estrogen effect in multiple sclerosis more nuanced than described. *Ann Neurol.* 2008 Feb;63(2):263; author reply 263.
39. Villard-Mackintosh L, Vessey MP. Oral contraceptives and reproductive factors in multiple sclerosis incidence. *Contraception.* 1993 Feb;47(2):161-8.

40. Thorogood M, Hannaford PC. The influence of oral contraceptives on the risk of multiple sclerosis. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998 Dec;105(12):1296-9.
41. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group.* *N Engl J Med.* 1998 Jul 30;339(5):285-91.
42. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. *N Engl J Med.* 2010 May 27;362(21):1993-2000.
43. Sundström P, Nyström M, Ruuth K, Lundgren E. Antibodies to specific EBNA-1 domains and HLA DRB1*1501 interact as risk factors for multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2009 Oct 30;215(1-2):102-7.
44. Sundqvist E, Sundström P, Lindén M, Hedström AK, Aloisi F, Hillert J, Kockum I, Alfredsson L, Olsson T. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: interaction with HLA. *Genes Immun.* 2012 Jan;13(1):14-20.
45. Nielsen TR, Rostgaard K, Nielsen NM, Koch-Henriksen N, Haahr S, Sørensen PS, et al. Multiple sclerosis after infectious mononucleosis. *Arch Neurol.* 2007 Jan;64(1):72-5.
46. Levin LI, Munger KL, O'Reilly EJ, Falk KI, Ascherio A. Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2010 Jun;67(6):824-30.
47. Marrie RA, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, Vollmer T. Smoking status over two years in patients with multiple sclerosis. *Neuroepidemiology.* 2009;32(1):72-9.
48. Hernán MA, Jick SS, Logroscino G, Olek MJ, Ascherio A, Jick H. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain.* 2005 Jun;128(Pt 6):1461-5.
49. Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Chitnis T. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2009 Jan;66(1):54-9.
50. Courville CB, Maschmeyer JE, Delay CP. Effects of smoking on the acute exacerbations of multiple sclerosis. *Bull Los Angel Neuro Soc.* 1964 Mar;29:1-6.

51. Hernán MA, Jick SS, Logroscino G, Olek MJ, Ascherio A, Jick H. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain*. 2005 Jun;128(Pt 6):1461-5.
52. Arianoglu A, Shugaiv E, Tüzün E, Eraksoy M. Impact of cigarette smoking on conversion from clinically isolated syndrome to clinically definite multiple sclerosis. *Int J Neurosci*. 2013 Jul;123(7):476-9.
53. Mirza M. Multiple sklerozun etioloji ve epidemiyolojisi. *Erciyes Tıp Dergisi*, 2002, 24.1: 40-47.
54. Hernández-Pedro NY, Espinosa-Ramirez G, de la Cruz VP, Pineda B, Sotelo J. Initial immunopathogenesis of multiple sclerosis: innate immune response. *Clin Dev Immunol*. 2013; 2013:413465.
55. Lucchinetti CF, Brück W, Rodriguez M, Lassmann H. Distinct patterns of multiple sclerosis pathology indicates heterogeneity on pathogenesis. *Brain Pathol*. 1996 Jul;6(3):259-74.
56. Metz I, Weigand SD, Popescu BF, Frischer JM, Parisi JE, Guo Y, et al. Pathologic heterogeneity persists in early active multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol*. 2014 May;75(5):728-38.
57. Lassmann H. Recent neuropathological findings in MS implications for diagnosis and therapy. *J Neurol*. 2004 Sep;251 Suppl 4: IV2-5.
58. Kabat EA, Fredman DA, et al. A study of the crystalline albumin, gamma globulin and total protein in the cerebrospinal fluid of 100 cases of multiple sclerosis and in other diseases. *Am J Med Sci*. 1950 Jan;219(1):55-64.
59. Değirmenci B. Multiple skleroz tanılı hastalarda chitinase 3 like1 ve chitinase3 like 2 düzeyi. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Uzmanlık Tezi, Diyarbakır 2018.
60. Racke MK. The role of B cells in multiple sclerosis: rationale for B-cell-targeted therapies. *Curr Opin Neurol*. 2008 Apr;21 Suppl 1: S9-S18.
61. Love S, Louis D, Ellison WD. *Greenfield's Neuropathology, 2-Volume Set*. CRC Press, 2008.
62. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018 Apr 21;391(10130):1622-1636.

63. Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2015 Apr;14(4):406-19.
64. Friese MA, Fugger L. Pathogenic CD8(+) T cells in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2009 Aug;66(2):132-41.
65. Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, Kuhlmann T, Brück W. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain.* 2000 Jun;123 (Pt 6):1174-83.
66. Jurewicz A, Biddison WE, Antel JP. MHC class I-restricted lysis of human oligodendrocytes by myelin basic protein peptide-specific CD8 T lymphocytes. *J Immunol.* 1998 Mar 15;160(6):3056-9.
67. İdiman, E. Karabudak R. Multipl skleroz: Temel ve Klinik Nöroimmünoloji. *Ada yayınları.*191-203, 2013.
68. Goverman J. Autoimmune T cell responses in the central nervous system. *Nat Rev Immunol.* 2009 Jun;9(6):393-407.
69. Salou M, Nicol B, Garcia A, Laplaud DA. Involvement of CD8(+) T Cells in Multiple Sclerosis. *Front Immunol.* 2015 Nov 26; 6:604.
70. Bettelli E, Pagany M, Weiner HL, Linington C, Sobel RA, Kuchroo VK. Myelin oligodendrocyte glycoprotein-specific T cell receptor transgenic mice develop spontaneous autoimmune optic neuritis. *J Exp Med.* 2003 May 5;197(9):1073-81.
71. Huan J, Culbertson N, Spencer L, Bartholomew R, Burrows GG, Chou YK, Bourdette D, Ziegler SF, Offner H, Vandenbark AA. Decreased FOXP3 levels in multiple sclerosis patients. *J Neurosci Res.* 2005 Jul 1;81(1):45-52.
72. Venken K, Hellings N, Thewissen M, Somers V, Hensen K, Rummens JL, et al. Compromised CD4+ CD25(high) regulatory T-cell function in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis is correlated with a reduced frequency of FOXP3-positive cells and reduced FOXP3 expression at the single-cell level. *Immunology.* 2008 Jan;123(1):79-89.
73. Saraste M, Irjala H, Airas L. Expansion of CD56Bright natural killer cells in the peripheral blood of multiple sclerosis patients treated with interferon-beta. *Neurol Sci.* 2007 Jun;28(3):121-6.

74. Putzki N, Baranwal MK, Tettenborn B, Limmroth V, Kreuzfelder E. Effects of natalizumab on circulating B cells, T regulatory cells and natural killer cells. *Eur Neurol.* 2010;63(5):311-7.
75. Elkins J, Sheridan J, Amaravadi L, Riester K, Selmaj K, Bielekova B et al. CD56(bright) natural killer cells and response to daclizumab HYP in relapsing-remitting MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015 Jan 22;2(2): e65.
76. Bielekova B, Catalfamo M, Reichert-Scriver S, Packer A, Cerna M, Waldmann TA, et al. Regulatory CD56(bright) natural killer cells mediate immunomodulatory effects of IL-2/Ralpha-targeted therapy (daclizumab) in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Apr 11;103(15):5941-6.
77. Keegan BM, Noseworthy JH. Multiple sclerosis. *Annu Rev Med.* 2002;53:285-302.
78. Kalincik T, Buzzard K, Jokubaitis V, Trojano M, Duquette P, Izquierdo G, et al. Risk of relapse phenotype recurrence in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2014 Oct;20(11):1511-22.
79. Rae-Grant AD, Eckert NJ, Bartz S, Reed JF. Sensory symptoms of multiple sclerosis: a hidden reservoir of morbidity. *Mult Scler.* 1999 Jun;5(3):179-83.
80. Al-Araji AH, Oger J. Reappraisal of Lhermitte's sign in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2005 Aug;11(4):398-402.
81. Kanchandani R, Howe JG. Lhermitte's sign in multiple sclerosis: a clinical survey and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1982 Apr;45(4):308-12.
82. Etemadifar M, Mehrbod N, Dehghani L, Golabbakhsh A, Fereidan-Esfahani M, Akbari M, et al. Prevalence of Lhermitte's sign in multiple sclerosis versus neuromyelitis optica. *Iran J Neurol.* 2014;13(1):50-1.
83. Archibald SJ, Mateer CA, Kerns KA. Utilization behavior: clinical manifestations and neurological mechanisms. *Neuropsychol Rev.* 2001 Sep;11(3):117-30.
84. Porta-Etessam J, Martínez-Salio A, Berbel A, Balsalobre-Aznar J, Esteban J, Benito-León J, et al. [Lhermitte's sign in three oncological patients]. *Rev Neurol.* 2000 Apr 1-15;30(7):649-51.

85. Wiblin L, Guadagno J. The useless hand of Oppenheim. *Pract Neurol*. 2017 Dec;17(6):464-468.
86. Beck RW, Cleary PA, Anderson MM Jr, Keltner JL, Shults WT, Kaufman DI, et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med*. 1992 Feb 27;326(9):581-8.
87. Langer-Gould A, Brara SM, Beaver BE, Zhang JL. The incidence of clinically isolated syndrome in a multi-ethnic cohort. *J Neurol*. 2014 Jul;261(7):1349-55.
88. Wingerchuk DM. Neuromyelitis optica. *Adv Neurol*. 2006;98:319-33.
89. Wilhelm, Helmut, and Martin Schabet. "Diagnostik und Therapie der Optikusatinitis." *Dtsch Arztebl* 112 (2015): 616-26.
90. Horwitz H, Friis T, Modvig S, Roed H, Tsakiri A, Laursen B, Frederiksen JL. Differential diagnoses to MS: experiences from an optic neuritis clinic. *J Neurol*. 2014 Jan;261(1):98-105.
91. Fraser CL, Davagnanam I, Radon M, Plant GT. The time course and phenotype of Uhthoff phenomenon following optic neuritis. *Mult Scler*. 2012 Jul;18(7):1042-4.
92. Park K, Tanaka K, Tanaka M. Uhthoff's phenomenon in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Eur Neurol*. 2014;72(3-4):153-6.
93. Al-araji A, Oger J. Multiple sclerosis for the practicing neurologist. Demos Medical Publishing, 2006.
94. Kurne A, Karabudak R. Multipl Skleroz'da sıkça karşılaşılan semptomlar ve semptomatik tedavi prensipleri. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi*, 2004; 2: 237-43.
95. Waubant E, Tezenas du Montcel S, Jedynak C, Obadia M, Hosseini H, Damier P. et al. Multiple sclerosis tremor and the Stewart-Holmes manoeuvre. *Mov Disord*. 2003 Aug;18(8):948-52.
96. Emre M. Nöroloji Temel Kitabı. 1112–36 p. Güneş Kitabevleri, İstanbul, 2013
97. Nortvedt MW, Riise T, Frugård J, Mohn J, Bakke A, Skår AB. et al. Prevalence of bladder, bowel and sexual problems among multiple sclerosis patients two to five years after diagnosis. *Mult Scler*. 2007 Jan;13(1):106-12.

98. Martín C, Salinas J, Fernández-Durán A, Fernández-Gómez J, Jiménez N, et al. [Genitourinary changes in multiple sclerosis: the need for a urodynamic study]. *Rev Neurol*. 2000 Apr 1-15;30(7):643-8.
99. McDonnell GV. Clinical features of multiple sclerosis. Vancouver: World Federation of Neurology 2009:7-18
100. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol*. 2001 Oct;58(10):1602-6.
101. Poser CM, Brinar VV. Epilepsy and multiple sclerosis. *Epilepsy Behav*. 2003 Feb;4(1):6-12.
102. Verdejo A, Francisco José, et al. Eficàcia de l'exercici físic i terapèutic com a tractament en la marxa de pacients adults amb esclerosi múltiple. Una revisió sistemàtica. 2019.
103. Béthoux F. Fatigue and multiple sclerosis. *Ann Readapt Med Phys*. 2006 Jul;49(6):265-71, 355-60.
104. Pittion-Vouyovitch S, Debouverie M, Guillemin F, Vandenberghe N, Anxionnat R, Vespignani H. Fatigue in multiple sclerosis is related to disability, depression and quality of life. *J Neurol Sci*. 2006 Apr 15;243(1-2):39-45.
105. D'Amico D, La Mantia L, Rigamonti A, Usai S, Mascoli N, Milanese C, et al. Prevalence of primary headaches in people with multiple sclerosis. *Cephalalgia*. 2004 Nov;24(11):980-4.
106. Gee JR, Chang J, Dublin AB, Vijayan N. The association of brainstem lesions with migraine-like headache: an imaging study of multiple sclerosis. *Headache*. 2005 Jun;45(6):670-7.
107. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Jul 15;83(3):278-86.
108. Jacobi C, Hähnel S, Martinez-Torres F, Rieger S, Jüttler E, Heiland S, et al. *Eur J Neurol*. 2008 Dec;15(12):1359-64.
109. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol*. 2012 Feb;11(2):157-69.

110. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*. 1997 Nov;120 (Pt11):2059-69.
111. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain*. 2008 Mar;131(Pt 3):808-17.
112. Kremenchutzky M, Cottrell D, Rice G, Hader W, Baskerville J, Koopman W, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 7. Progressive-relapsing and relapsing-progressive multiple sclerosis: a re-evaluation. *Brain*. 1999 Oct;122 (Pt 10):1941-50.
113. Gafson A, Giovannini G, Christopher H. The diagnostic criteria for multiple sclerosis: From Charcot to McDonald. *Multiple sclerosis and related disorders*, 2012, 1.1: 9-14.
114. Compston A, Lassman H, McDonald, I. The story of multiple sclerosis. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. London: Churchill Livingstone, 2006, 3-68.
115. Revel M. Interferon-beta in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Pharmacol Ther*. 2003 Oct;100(1):49-62.
116. Javed A, Reder AT. Therapeutic role of beta-interferons in multiple sclerosis. *Pharmacol Ther*. 2006 Apr;110(1):35-56.
117. O'Connor P; Canadian Multiple Sclerosis Working Group. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. An overview. *Neurology*. 2002 Sep 24;59(6 Suppl 3): S1-33.
118. Cossburn M, Ingram G, Hirst C, Ben-Shlomo Y, Pickersgill TP, Robertson NP. Age at onset as a determinant of presenting phenotype and initial relapse recovery in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012 Jan;18(1):45-54.
119. Cossburn M, Ingram G, Hirst C, Ben-Shlomo Y, Pickersgill TP, Robertson NP. Age at onset as a determinant of presenting phenotype and initial relapse recovery in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012 Jan;18(1):45-54.
120. Fambias A, Jokubaitis V, Horakova D, Kubala Havrdova E, Trojano M, Prat A, et al. Risk of secondary progressive multiple sclerosis: A longitudinal study. *Mult Scler*. 2020 Jan;26(1):79-90.

121. Weideman AM, Tapia-Maltos MA, Johnson K, Greenwood M, Bielekova B. Meta-analysis of the Age-Dependent Efficacy of Multiple Sclerosis Treatments. *Front Neurol*. 2017 Nov 10;8:577.
122. Jokubaitis VG, Spelman T, Kalincik T, Lorscheider J, Havrdova E, Horakova D, et al. Predictors of long-term disability accrual in relapse-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2016 Jul;80(1):89-100.
123. Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, Cobb K, Fontoura P, Gould MK, et al. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol*. 2006 Dec;63(12):1686-91.
124. Stewart T, Spelman T, Havrdova E, Horakova D, Trojano M, Izquierdo G, et al. Contribution of different relapse phenotypes to disability in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017 Feb;23(2):266-276.
125. Degenhardt A, Ramagopalan SV, Scalfari A, Ebers GC. Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review. *Nat Rev Neurol*. 2009 Dec;5(12):672-82.
126. Harding KE, Liang K, Cossburn MD, Ingram G, Hirst CL, Pickersgill TP, et al. Long-term outcome of paediatric-onset multiple sclerosis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Feb;84(2):141-7.
127. Tintore M, Rovira À, Río J, Otero-Romero S, Arrambide G, Tur C, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain*. 2015 Jul;138(Pt 7):1863-74.
128. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, Inglese M, Katz I, Tutuncu M, et al. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One*. 2014 Mar 5;9(3): e90509.
129. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162 173.
130. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. 2005 Dec;58(6):840-6.

131. Schwenkenbecher P, Sarikidi A, Wurster U, Bronzlik P, Sühs KW, Raab P, et al. McDonald Criteria 2010 and 2005 Compared: Persistence of High Oligoclonal Band Prevalence Despite Almost Doubled Diagnostic Sensitivity. *Int J Mol Sci*. 2016 Sep 21;17(9):1592.
132. Hartung HP, Graf J, Aktas O, Mares J, Barnett MH. Diagnosis of multiple sclerosis: revisions of the McDonald criteria 2017 - continuity and change. *Curr Opin Neurol*. 2019 Jun;32(3):327-337.
133. Solomon AJ, Naismith RT, Cross AH. Misdiagnosis of multiple sclerosis: Impact of the 2017 McDonald criteria on clinical practice. *Neurology*. 2019 Jan 1;92(1):26-33.
134. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler*. 2008 Nov;14(9):1157-74.
135. Arevalo O, Riascos R, Rabiei P, Kamali A, Nelson F. Standardizing Magnetic Resonance Imaging Protocols, Requisitions, and Reports in Multiple Sclerosis: An Update for Radiologist Based on 2017 Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis and 2018 Consortium of Multiple Sclerosis Centers Consensus Guidelines. *J Comput Assist Tomogr*. 2019 Jan/Feb;43(1):1-12.
136. Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, Barkhof F, Ciccarelli O, De Stefano N, et al. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain*. 2019 Jul 1;142(7):1858-1875.
137. Maggi P, Absinta M, Grammatico M, Vuolo L, Emmi G, Carlucci G, et al. Central vein sign differentiates Multiple Sclerosis from central nervous system inflammatory vasculopathies. *Ann Neurol*. 2018 Feb;83(2):283-294.
138. Samaraweera AP, Clarke MA, Whitehead A, Falah Y, Driver ID, Dineen RA, et al. The Central Vein Sign in Multiple Sclerosis Lesions Is Present Irrespective of the T2* Sequence at 3 T. *J Neuroimaging*. 2017 Jan;27(1):114-121.
139. Lisanti CJ, Asbach P, Bradley WG Jr. The ependymal "Dot-Dash" sign: an MR imaging finding of early multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005 Sep;26(8):2033-6.

140. Karabudak R. Magnetic Resonance Imaging as a Major Milestone in Multiple Sclerosis Diagnosis and Treatment. *Noro Psikiyatr Ars.* 2015 Dec;52(Suppl 1): S16-S24.
141. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et all. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol.* 2016 Mar;15(3):292-303.
142. Deisenhammer F, Zetterberg H, Fitzner B, Zettl UK. The Cerebrospinal Fluid in Multiple Sclerosis. *Front Immunol.* 2019 Apr 12; 10:726.
143. Tourtellotte WW, Walsh MJ, Baumhefner RW, Staugaitis SM, Shapshak P. The current status of multiple sclerosis intra-blood-brain-barrier IgG synthesis. *Ann N Y Acad Sci.* 1984; 436:52-67.
144. Link H, Tibbling G. Principles of albumin and IgG analyses in neurological disorders. III. Evaluation of IgG synthesis within the central nervous system in multiple sclerosis. *Scand J Clin Lab Invest.* 1977 Sep;37(5):397-401.
145. Sindic CJ, Van Antwerpen MP, Goffette S. The intrathecal humoral immune response: laboratory analysis and clinical relevance. *Clin Chem Lab Med.* 2001 Apr;39(4):333-40.
146. [No authors listed] Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology.* 1993 Apr;43(4):655-61.
147. Andersson M, Alvarez-Cermeño J, Bernardi G, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J, et all. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994 Aug;57(8):897-902.
148. Link H, Huang YM. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol.* 2006 Nov;180(1-2):17-28.
149. Tintoré M, Rovira A, Río J, Tur C, Pelayo R, Nos C, et all. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis?. *Neurology.* 2008 Mar 25;70(13 Pt 2):1079-83.
150. McDonnell GV, Hawkins SA. Primary progressive multiple sclerosis: increasing clarity but many unanswered questions. *J Neurol Sci.* 2002 Jul 15;199(1-2):1-15.

151. Thompson EJ, Freedman MS. Cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis. *Adv Neurol.* 2006; 98:147-60.
152. Koch M, Heersema D, Mostert J, Teelken A, De Keyser J. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands and progression of disability in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2007 Jul;14(7):797-800.
153. Rinker JR 2nd, Trinkaus K, Naismith RT, Cross AH. Higher IgG index found in African Americans versus Caucasians with multiple sclerosis. *Neurology.* 2007 Jul 3;69(1):68-72.
154. Siritho S, Freedman MS. The prognostic significance of cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2009 Apr 15;279(1-2):21-5.
155. Celesia GG, Brigell MG. Recommended standards for pattern electroretinograms and visual evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1999;52:53-67.
156. Pihl-Jensen G, Schmidt MF, Frederiksen JL. Multifocal visual evoked potentials in optic neuritis and multiple sclerosis: A review. *Clin Neurophysiol.* 2017 Jul;128(7):1234-1245.
157. Rot U, Ledinek AH, Jazbec SS. Clinical, magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid and electrophysiological characteristics of the earliest multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2008 Mar;110(3):233-8.
158. Wolinsky JS; Promise Study Group. The diagnosis of primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2003 Feb 15;206(2):145-52.
159. Robinson K, Rudge P. Abnormalities of the auditory evoked potentials in patients with multiple sclerosis. *Brain.* 1977 Mar;100 Pt 1:19-40.
160. Capra R, Mattioli F, Vignolo LA, Antonelli AR, Bonfioli F, Cappiello J, et al. Lesion detection in MS patients with and without clinical brainstem disorders: magnetic resonance imaging and brainstem auditory evoked potentials compared. *Eur Neurol.* 1989;29(6):317-22.
161. Mauguière F, Allison T, Babiloni C, Buchner H, Eisen AA, Goodin DS, et al. Somatosensory evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1999;52:79-90.

162. Blumenthal EZ, Parikh RS, Pe'er J, Naik M, Kaliner E, Cohen MJ, et al. Retinal nerve fibre layer imaging compared with histological measurements in a human eye. *Eye (Lond)*. 2009 Jan;23(1):171-5.
163. Costello F, Hodge W, Pan YI, Eggenberger E, Coupland S, Kardon RH, et al. Tracking retinal nerve fiber layer loss after optic neuritis: a prospective study using optical coherence tomography. *Mult Scler*. 2008 Aug;14(7):893-905
164. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015 Jul 14;85(2):177-89.
165. Paul S, Mondal GP, Bhattacharyya R, Ghosh KC, Bhat IA. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neurol Sci*. 2021 Jan 15;420:117225.
166. Lemus HN, Warrington AE, Rodriguez M. Multiple Sclerosis: Mechanisms of Disease and Strategies for Myelin and Axonal Repair. *Neurol Clin*. 2018 Feb;36(1):1-11.
167. Dutra BG, da Rocha AJ, Nunes RH, Maia ACM Júnior. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Spectrum of MR Imaging Findings and Their Differential Diagnosis. *Radiographics*. 2018 Jan-Feb;38(1):169-193.
168. Marin SE, Callen DJ. The magnetic resonance imaging appearance of monophasic acute disseminated encephalomyelitis: an update post application of the 2007 consensus criteria. *Neuroimaging Clin N Am*. 2013 May;23(2):245-66.
169. Wynford-Thomas R, Jacob A, Tomassini V. Neurological update: MOG antibody disease. *J Neurol*. 2019 May;266(5):1280-1286.
170. Jitprapaikulsan J, Chen JJ, Flanagan EP, Tobin WO, Fryer JP, Weinshenker BG, McKeon A, Lennon VA, Leavitt JA, Tillema JM, Lucchinetti C, Keegan BM, Kantarci O, Khanna C, Jenkins SM, Spears GM, Sagan J, Pittock SJ. *Ophthalmology*. 2018 Oct;125(10):1628-1637.
171. Di Pauli F, Reindl M, Berger T. New clinical implications of anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in children with CNS demyelinating diseases. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 May; 22:35-37.
172. Hung SC. Imaging of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Semin Ultrasound CT MR*. 2020 Jun;41(3):319-331.

173. Matas SL, Glehn Fv, Fernandes GB, Soares CA. Cerebrospinal fluid analysis in the context of CNS demyelinating diseases. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013 Sep;71(9B):685-8.
174. Ashrafi MR, Tavasoli AR, Alizadeh H, Zare Noghabi J, Parvaneh N. Tumefactive Multiple Sclerosis Variants: Report of Two Cases of Schilder and Balo Diseases. *Iran J Child Neurol*. 2017 Spring;11(2):69-77.
175. Brod SA, Lindsey JW, Nelson F. Tumefactive demyelination: Clinical outcomes, lesion evolution and treatments. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2019 Jun 18;5(2):2055217319855755.
176. Kurdi M, Ramsay D. Balo's concentric lesions with concurrent features of Schilder's disease in relapsing multiple sclerosis: neuropathological findings. *Autops Case Rep*. 2016 Dec 30;6(4):21-26.
177. Letournel F, Cassereau J, Scherer-Gagou C, Bernard I, Mercat A, Gray F, et al. An autopsy case of acute multiple sclerosis (Marburg's type) during pregnancy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2008 May;110(5):514-7.
178. Katz Sand I. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2015 Jun;28(3):193-205.
179. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler*. 2008 Nov;14(9):1157-74.
180. Pender MP, Wolfe NP. Prevention of autoimmune attack and disease progression in multiple sclerosis: current therapies and future prospects. *Intern Med J*. 2002 Nov;32(11):554-63.
181. Miller DM, Weinstock-Guttman B, Béthoux F, Lee JC, Beck G, Block V, et al. A meta-analysis of methylprednisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations. *Mult Scler*. 2000 Aug;6(4):267-73.
182. Nos C, Sastre-Garriga J, Borràs C, Río J, Tintoré M, Montalban X. Clinical impact of intravenous methylprednisolone in attacks of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2004 Aug;10(4):413-6.
183. Oliveri RL, Valentino P, Russo C, Sibilio G, Aguglia U, Bono F, et al. Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS: a clinical and MRI study. *Neurology*. 1998 Jun;50(6):1833-6.

184. Kaufman DI, Trobe JD, Eggenberger ER, Whitaker JN. Practice parameter: the role of corticosteroids in the management of acute monosymptomatic optic neuritis. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000 Jun 13;54(11):2039-44.
185. 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;(4):CD001331.
186. Olyaeemanesh A, Rahmani M, Goudarzi R, Rahimdel A. Safety and effectiveness assessment of intravenous immunoglobulin in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: A meta-analysis. *Med J Islam Repub Iran*. 2016 Feb 23; 30:336. eCollection 2016.
187. Coyle PK. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016 May;9(3):198-210.
188. Lee M, O'Brien P. Pregnancy and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Dec;79(12):1308-11.
189. Clerico M, Faggiano F, Palace J, Rice G, Tintorè M, Durelli L. Recombinant interferon beta or glatiramer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 16;(2):CD005278.
190. Racke MK, Lovett-Racke AE, Karandikar NJ. The mechanism of action of glatiramer acetate treatment in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010 Jan 5;74 Suppl 1:S 25-30.
191. Bermel RA, Weinstock-Guttman B, Bourdette D, Foulds P, You X, Rudick RA. Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 15-year follow-up study. *Mult Scler*. 2010 May;16(5):588-96.
192. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, et al. Pegylated interferon β -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol*. 2014 Jul;13(7):657-65.
193. Wolinsky JS, Borresen TE, Dietrich DW, Wynn D, Sidi Y, Steinerman JR, et al. GLACIER: An open-label, randomized, multicenter study to assess the safety and

- tolerability of glatiramer acetate 40 mg three-times weekly versus 20 mg daily in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2015 Jul;4(4):370-6.
194. Havrdova E, Giovannoni G, Gold R, Fox RJ, Kappos L, Phillips JT, et al. Effect of delayed-release dimethyl fumarate on no evidence of disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis: integrated analysis of the phase III DEFINE and CONFIRM studies. *Eur J Neurol*. 2017 May;24(5):726-733.
 195. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2011 Oct 6;365(14):1293-303.
 196. Miller AE. Oral teriflunomide in the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis: clinical evidence and long-term experience. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017 Dec;10(12):381-396.
 197. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 4;362(5):402-15.
 198. Hermann R, Karlsson MO, Novakovic AM, Terranova N, Fluck M, Munafo A. The Clinical Pharmacology of Cladribine Tablets for the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis. *Clin Pharmacokinet*. 2019 Mar;58(3):283-297.
 199. Jacobs BM, Ammoscato F, Giovannoni G, Baker D, Schmierer K. Cladribine: mechanisms and mysteries in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Dec;89(12):1266-1271.
 200. Clerico M, Artusi CA, Liberto AD, Rolla S, Bardina V, Barbero P, et al. Natalizumab in Multiple Sclerosis: Long-Term Management. *Int J Mol Sci*. 2017 Apr 29;18(5):940.
 201. McCarthy CL, Tuohy O, Compston DA, Kumararatne DS, Coles AJ, Jones JL. Immune competence after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis. *Neurology*. 2013 Sep 3;81(10):872-6.
 202. Sharp MK. Ocrelizumab in Primary Progressive and Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Apr 27;376(17):1692.
 203. Delbue S, Comar M, Ferrante P. Natalizumab treatment of multiple sclerosis: new insights. *Immunotherapy*. 2017 Jan;9(2):157-171.

204. Ruck T, Bittner S, Wiendl H, Meuth SG. Alemtuzumab in Multiple Sclerosis: Mechanism of Action and Beyond. *Int J Mol Sci.* 2015 Jul 20;16(7):16414-39.
205. Stahnke AM, Holt KM. Ocrelizumab: A New B-cell Therapy for Relapsing Remitting and Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Ann Pharmacother.* 2018 May;52(5):473-483.
206. Ashtari F, Savoj MR. Effects of low dose methotrexate on relapsing-remitting multiple sclerosis in comparison to Interferon β -1 α : A randomized controlled trial. *J Res Med Sci.* 2011 Apr;16(4):457-62.
207. Ashtari F, Savoj MR. Effects of low dose methotrexate on relapsing-remitting multiple sclerosis in comparison to Interferon β -1 α : A randomized controlled trial. *J Res Med Sci.* 2011 Apr;16(4):457-62.
208. Massacesi L, Tramacere I, Amoroso S, Battaglia MA, Benedetti MD, Filippini G, La Mantia L, Repice A, Solari A, Tedeschi G, Milanese C. Azathioprine versus beta interferons for relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre randomized non-inferiority trial. *PLoS One.* 2014 Nov 17;9(11): e113371.
209. Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct 17;2007(4):CD003982.
210. Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C, D'Andrea F, Bastianello S, Trojano M, et al. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. *J Neurol.* 1997 Mar;244(3):153-9.
211. Abu-Mugheisib M, Benecke R, Zettl UK. Management of spasticity in progressive multiple sclerosis: efficacy of repeated intrathecal triamcinolone acetone administration. *Curr Pharm Des.* 2012;18(29):4564-9.
212. Mao Z, Álvarez-González C, Allen-Philbey K, De Trane S, Yildiz O, Champion T, et al. Treating the ineligible: Disease modification in people with multiple sclerosis beyond NHS England commissioning policies. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 Jan; 27:247-253.
213. Pandit L, Mustafa S, Malli C, D'Cunha A. Mycophenolate mofetil in the treatment of multiple sclerosis: a preliminary report. *Neurol India.* 2014 Nov-Dec;62(6):646-8.

214. Patti F, Lo Fermo S. Lights and shadows of cyclophosphamide in the treatment of multiple sclerosis. *Autoimmune Dis.* 2011 Mar 15;2011:961702.
215. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2018 Jan 11;378(2):169-180.
216. Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clin Med (Lond).* 2017 Dec;17(6):530-536.
217. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol.* 2019 Jan;26(1):27-40.
218. Toosy A, Ciccarelli O, Thompson A. Symptomatic treatment and management of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol.* 2014;122:513-62.
219. Sumowski JF, Benedict R,ENZINGER C, Filippi M, Geurts JJ, Hamalainen P, et al. Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future. *Neurology.* 2018 Feb 6;90(6):278-288.
220. Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, Hobart J, Kobelt G, Pepper G, et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2016 Sep;9 Suppl 1:S 5-S48.
221. Kasper LH, Shoemaker J. Multiple sclerosis immunology: The healthy immune system vs the MS immune system. *Neurology.* 2010 Jan 5;74 Suppl 1:S 2-8.
222. Hafler DA. Multiple sclerosis. *J Clin Invest.* 2004 Mar;113(6):788-94.
223. Zhang X, Ge R, Chen H, Ahiafor M, Liu B, Chen J, et al. Follicular Helper CD4⁺ T Cells, Follicular Regulatory CD4⁺ T Cells, and Inducible Costimulator and Their Roles in Multiple Sclerosis and Experimental Autoimmune Encephalomyelitis Mediators Inflamm. 2021 Sep 12; 2021:2058964.
224. Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, Dodelet-Devillers A, Cayrol R, Bernard M, et al. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nat Med.* 2007 Oct;13(10):1173-5.
225. Gironi M, Bergami A, Brambilla E, Ruffini F, Furlan R, Comi G, Martino G. Immunological markers in multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2000;21(4 Suppl 2): S871-5.
226. Altıntaş A.; Kantarcı O.; Siva A. Multipl Skleroz'da sitokin düzeyleri. *Türk Nöroloji Dergisi*, 2000, 6: 1-9.

227. Yamout BI, Alroughani R. Multiple Sclerosis. *Semin Neurol.* 2018 Apr;38(2):212-225.
228. Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav.* 2015 Sep;5(9): e00362.
229. Campbell IL. Cytokine-mediated inflammation, tumorigenesis, and disease-associated JAK/STAT/SOCS signaling circuits in the CNS. *Brain Res Brain Res Rev.* 2005 Apr;48(2):166-77.
230. Ortmann RA, Cheng T, Visconti R, Frucht DM, O'Shea JJ. Janus kinases and signal transducers and activators of transcription: their roles in cytokine signaling, development and immunoregulation. *Arthritis Res.* 2000;2(1):16-32.
231. Rakesh K, Agrawal DK. Controlling cytokine signaling by constitutive inhibitors. *Biochem Pharmacol.* 2005 Sep 1;70(5):649-57.
232. Yazici EI. "Vitiligo Tanılı Olgularda SOCS Gen Polimorfizmi," Yayınlanmamış doktora tezi. Uludağ Üniversitesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, 2019.
233. Hosseini A, Babaloo Z, Gharibi T, Shomali N, Marofi F, Hashemi V, et al. *BMC Res Notes.* 2020 Dec 29;13(1):568.
234. Yoshimura A, Nishinakamura H, Matsumura Y, Hanada T. Negative regulation of cytokine signaling and immune responses by SOCS proteins. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(3):100-10.
235. Özçep M. "Psöriasis ile sitokin sinyal baskılayıcıları (SOCS) arasındaki ilişkinin araştırılması" Yayınlanmamış yüksek lisans tezi. Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Zonguldak, 2019.
236. Madonna S, Scarponi C, Pallotta S, Cavani A, Albanesi C. Anti-apoptotic effects of suppressor of cytokine signaling 3 and 1 in psoriasis. *Cell Death Dis.* 2012 Jun 28;3(6): e334.
237. Seif F, Khoshmirsafa M, Aazami H, Mohsenzadegan M, Sedighi G, Bahar M. The role of JAK-STAT signaling pathway and its regulators in the fate of T helper cells. *Cell Commun Signal.* 2017 Jun 21;15(1):23.
238. Takahashi R, Nishimoto S, Muto G, Sekiya T, Tamiya T, Kimura A, et al. SOCS1 is essential for regulatory T cell functions by preventing loss of Foxp3 expression

- as well as IFN- γ and IL-17A production. *J Exp Med*. 2011 Sep 26;208(10):2055-67.
239. Vartanian T, Li Y, Zhao M, Stefansson K. Interferon-gamma-induced oligodendrocyte cell death: implications for the pathogenesis of multiple sclerosis. *Mol Med*. 1995 Nov;1(7):732-43.
 240. Baerwald KD, Popko B. Developing and mature oligodendrocytes respond differently to the immune cytokine interferon-gamma. *J Neurosci Res*. 1998 Apr 15;52(2):230-9.
 241. Flowers LO, Johnson HM, Mujtaba MG, Ellis MR, Haider SM, Subramaniam PS. Characterization of a peptide inhibitor of Janus kinase 2 that mimics suppressor of cytokine signaling 1 function. *J Immunol*. 2004 Jun 15;172(12):7510-8.
 242. Mujtaba MG, Flowers LO, Patel CB, Patel RA, Haider MI, Johnson HM. Treatment of mice with the suppressor of cytokine signaling-1 mimetic peptide, tyrosine kinase inhibitor peptide, prevents development of the acute form of experimental allergic encephalomyelitis and induces stable remission in the chronic relapsing/remitting form. *J Immunol*. 2005 Oct 15;175(8):5077-86.
 243. Yoshimura A, Suzuki M, Sakaguchi R, Hanada T, Yasukawa H. SOCS, Inflammation, and Autoimmunity. *Front Immunol*. 2012 Mar 12; 3:20.
 244. Vickers NJ. Animal Communication: When I'm Calling You, Will You Answer Too? *Curr Biol*. 2017 Jul 24;27(14): R713-R715.
 245. Couffignal T, Dufourcq P, Barandon L, Leroux L, Duplaa C. Mouse models to study angiogenesis in the context of cardiovascular diseases. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2009 Jan 1; 14:3310-25.
 246. Takeda K, Tanaka T, Shi W, Matsumoto M, Minami M, Kashiwamura S, et al. Essential role of Stat6 in IL-4 signalling. *Nature*. 1996 Apr 18;380(6575):627-30.
 247. Pastuszak-Lewandoska D, Domańska-Senderowska D, Antczak A, Kordiak J, Górski P, Czarnecka KH, et al. The Expression Levels of IL-4/IL-13/STAT6 Signaling Pathway Genes and SOCS3 Could Help to Differentiate the Histopathological Subtypes of Non-Small Cell Lung Carcinoma. *Mol Diagn Ther*. 2018 Oct;22(5):621-629.

248. Rojas-Morales E, Santos-López G, Hernández-Cabañas S, Arcega-Revilla R, Rosas-Murrieta N, Jasso-Miranda C, et al. Differential Transcription of SOCS5 and SOCS7 in Multiple Sclerosis Patients Treated with Interferon Beta or Glatiramer Acetate. *Int J Mol Sci*. 2019 Dec 28;21(1):218.
249. Yin Y, Liu W, Dai Y. SOCS3 and its role in associated diseases. *Hum Immunol*. 2015 Oct;76(10):775-80.
250. Sedeño-Monge V, Arcega-Revilla R, Rojas-Morales E, Santos-López G, Perez-García JC, Sosa-Jurado F, et al. Quantitative analysis of the suppressors of cytokine signaling 1 and 3 in peripheral blood leukocytes of patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2014 Aug 15;273(1-2):117-9.
251. Hekim N, Alkan ŞŞ. Bağışıklık Bilimi İçinde. Sf:205. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2017.
252. Darkhal P, Gao M, Ma Y, Liu D. Blocking high-fat diet-induced obesity, insulin resistance and fatty liver by overexpression of Il-13 gene in mice. *IntJ Obes (Lond)*. 2015 Aug;39(8):1292-9.
253. Russell MA, Morgan NG. Expression and functional roles of guanylate cyclase isoforms in BRIN-BD11 β -cells. *Islets*. 2010 Nov-Dec;2(6):374-82.
254. Qin C, Fan WH, Liu Q, Shang K, Murugan M, Wu LJ, Wang W, Tian DS. Fingolimod Protects Against Ischemic White Matter Damage by Modulating Microglia Toward M2 Polarization via STAT3 Pathway. *Stroke*. 2017 Dec;48(12):3336-3346.
255. Daniel C, Sartory NA, Zahn N, Schmidt R, Geisslinger G, Radeke HH, et al. FTY720 ameliorates oxazolone colitis in mice by directly affecting T helper type 2 functions. *Mol Immunol*. 2007 Jul;44(13):3305-16.
256. Kucera P, Nováková D, Behanová M, Novak J, Tlaskalová-Hogenová H, Andel M. Gliadin, endomysial and thyroid antibodies in patients with latent autoimmune diabetes of adults (LADA). *Clin Exp Immunol*. 2003 Jul;133(1):139-43.
257. Sabat R. IL-10 family of cytokines. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2010 Oct;21(5):315-24.
258. Cella M, Fuchs A, Vermi W, Facchetti F, Otero K, Lennerz JK, et al. A human natural killer cell subset provides an innate source of IL-22 for mucosal immunity. *Nature*. 2009 Feb 5;457(7230):722-5.

259. Nograles KE, Zaba LC, Shemer A, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Kikuchi T, Ramon M, Bergman R, Krueger JG, Guttman-Yassky E. IL-22-producing "T22" T cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17-producing TH17 T cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Jun;123(6):1244-52.e2.
260. Duhon T, Geiger R, Jarrossay D, Lanzavecchia A, Sallusto F. Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells. *Nat Immunol*. 2009 Aug;10(8):857-63.
261. Zenewicz LA, Yancopoulos GD, Valenzuela DM, Murphy AJ, Karow M, Flavell RA. Interleukin-22 but not interleukin-17 provides protection to hepatocytes during acute liver inflammation. *Immunity*. 2007 Oct;27(4):647-59.
262. Radaeva S, Sun R, Pan HN, Hong F, Gao B. Interleukin 22 (IL-22) plays a protective role in T cell-mediated murine hepatitis: IL-22 is a survival factor for hepatocytes via STAT3 activation. *Hepatology*. 2004 May;39(5):1332-42.
263. da Rocha LF Jr, Duarte ÂL, Dantas AT, Mariz HA, Pitta Ida R, Galdino SL, Pitta MG. Increased serum interleukin 22 in patients with rheumatoid arthritis and correlation with disease activity. *J Rheumatol*. 2012 Jul;39(7):1320-5.
264. Cheng F, Guo Z, Xu H, Yan D, Li Q. Decreased plasma IL22 levels, but not increased IL17 and IL23 levels, correlate with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2009 Apr;68(4):604-6.
265. Perriard G, Mathias A, Enz L, Canales M, Schluep M, Gentner M, Schaeren-Wiemers N, Du Pasquier RA. Interleukin-22 is increased in multiple sclerosis patients and targets astrocytes. *J Neuroinflammation*. 2015 Jun 16;12: 119.
266. Almolda B, Costa M, Montoya M, González B, Castellano B. Increase in Th17 and T-reg lymphocytes and decrease of IL22 correlate with the recovery phase of acute EAE in rat. *PLoS One*. 2011;6(11): e27473.
267. Maddur MS, Miossec P, Kaveri SV, Bayry J. Th17 cells: biology, pathogenesis of autoimmune and inflammatory diseases, and therapeutic strategies. *Am J Pathol*. 2012 Jul;181(1):8-18.
268. Perriard G, Mathias A, Enz L, Canales M, Schluep M, Gentner M, Schaeren-Wiemers N, Du Pasquier RA. Interleukin-22 is increased in multiple sclerosis patients and targets astrocytes. *J Neuroinflammation*. 2015 Jun 16; 12:119.

269. Abdel-Dayem MA, Shaker ME, Gameil NM. - Impact of interferon β -1b, interferon β -1a and fingolimod therapies on serum interleukins-22, 32 α and 34 concentrations in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2019 Dec 15;337:577062.
270. Hawkins RD, Byrne JH. Associative learning in invertebrates. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015 Apr 15;7(5):a021709.
271. Sensken SC, Bode C, Gräler MH. Accumulation of fingolimod (FTY720) in lymphoid tissues contributes to prolonged efficacy. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009 Mar;328(3):963-9.
272. Pelletier D, Hafler DA. Fingolimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012 Jan 26;366(4):339-47.
273. Brinkmann V, Davis MD, Heise CE, Albert R, Cottens S, Hof R, Bruns C, Prieschl E, Baumruker T, Hiestand P, Foster CA, Zollinger M, Lynch KR. The immune modulator FTY720 targets sphingosine 1-phosphate receptors. *J Biol Chem.* 2002 Jun 14;277(24):21453-7.
274. Chun J, Hartung HP. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol.* 2010 Mar-Apr;33(2):91-101.
275. Kovarik JM, Schmouder RL, Slade AJ. Overview of FTY720 clinical pharmacokinetics and pharmacology. *Ther Drug Monit.* 2004 Dec;26(6):585-7.
276. Kovarik JM, Dole K, Riviere GJ, Pommier F, Maton S, Jin Y, Lasseter KC, Schmouder RL. Ketoconazole increases fingolimod blood levels in a drug interaction via CYP4F2 inhibition. *J Clin Pharmacol.* 2009 Feb;49(2):212-8.
277. Brinkmann V. FTY720 (fingolimod) in Multiple Sclerosis: therapeutic effects in the immune and the central nervous system. *Br J Pharmacol.* 2009 Nov;158(5):1173-82.
278. Rudnicka J, Czerwicz M, Grywalska E, Siwicka-Gieroba D, Walankiewicz M, Grafka A, Zgurski M, Surdacka A, Bartosik-Psujek H, Roliński J. Influence of fingolimod on basic lymphocyte subsets frequencies in the peripheral blood of multiple sclerosis patients - preliminary study. *Cent Eur J Immunol.* 2015;40(3):354-9.

279. Mehling M, Lindberg R, Raulf F, Kuhle J, Hess C, Kappos L, Brinkmann V. Th17 central memory T cells are reduced by FTY720 in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2010 Aug 3;75(5):403-10.
280. Kowarik MC, Pellkofer HL, Cepok S, Korn T, Kümpfel T, Buck D, et al. Differential effects of fingolimod (FTY720) on immune cells in the CSF and blood of patients with MS. *Neurology*. 2011 Apr 5;76(14):1214-21.
281. Foster CA, Howard LM, Schweitzer A, Persohn E, Hiestand PC, Balatoni B, et al. Brain penetration of the oral immunomodulatory drug FTY720 and its phosphorylation in the central nervous system during experimental autoimmune encephalomyelitis: consequences for mode of action in multiple sclerosis. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007 Nov;323(2):469-75.
282. Soliven B, Miron V, Chun J. The neurobiology of sphingosine 1-phosphate signaling and sphingosine 1-phosphate receptor modulators. *Neurology*. 2011 Feb 22;76(8 Suppl 3): S9-14.
283. Yazdi A, Baharvand H, Javan M. Enhanced remyelination following lysolecithin-induced demyelination in mice under treatment with fingolimod (FTY720). *Neuroscience*. 2015 Dec 17; 311:34-44.
284. Scott LJ. Fingolimod: a review of its use in the management of relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2011 Aug;25(8):673-98.
285. Fonseca J. Fingolimod Real World Experience: Efficacy and Safety in Clinical Practice. *Neurosci J*. 2015;2015:389360.
286. Lublin F, Miller DH, Freedman MS, Cree BAC, Wolinsky JS, Weiner H, et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016 Mar 12;387(10023):1075-1084.
287. Kantor D, Johnson K, Vieira MC, Signorovitch J, Li N, Gao W, Koo V, Duchesneau E, Herrera V. Real-world persistence with fingolimod for the treatment of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2018 May 15;388:168-174.
288. Ghezzi A, Chitnis T, K-Lafamme A, Meinert R, Häring DA, Pohl D. Long-Term Effect of Immediate Versus Delayed Fingolimod Treatment in Young Adult

- Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Pooled Analysis from the FREEDOMS/FREEDOMS II Trials. *Neurol Ther.* 2019 Dec;8(2):461-475.
289. Derfuss T, Ontaneda D, Nicholas J, Meng X, Hawker K. Relapse rates in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: Subgroup analyses of pooled data from three phase 3 trials. *Mult Scler Relat Disord.* 2016 Jul; 8:124-30.
 290. Cohen M, Maillart E, Tourbah A, De Sèze J, Vukusic S, Brassat D, et al. Switching from natalizumab to fingolimod in multiple sclerosis: a French prospective study. *JAMA Neurol.* 2014 Apr;71(4):436-41.
 291. Rinaldi F, Seppi D, Calabrese M, Perini P, Gallo P. Switching therapy from natalizumab to fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: clinical and magnetic resonance imaging findings. *Mult Scler.* 2012 Nov;18(11):1640-3.
 292. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology.* 1996 Apr;46(4):907-11.
 293. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2008 Oct 25;372(9648):1502-17.
 294. Díaz C, Zarco LA, Rivera DM. Highly active multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 May; 30:215-224.
 295. Dardiotis E, Tsouris Z, Aslanidou P, Aloizou AM, Sokratous M, Provatas A, Siokas V, Deretzi G, Hadjigeorgiou GM. Body mass index in patients with Multiple Sclerosis: a meta-analysis. *Neurol Res.* 2019 Sep;41(9):836-846.
 296. Ramgolam VS, Markovic-Plese S. Regulation of suppressors of cytokine signaling as a therapeutic approach in autoimmune diseases, with an emphasis on multiple sclerosis. *J Signal Transduct.* 2011; 2011:635721
 297. Baker BJ, Akhtar LN, Benveniste EN. SOCS1 and SOCS3 in the control of CNS immunity. *Trends Immunol.* 2009 Aug;30(8):392-400.
 298. Pietrzak A, Kalinowska-Łyszczarz A, Osztynowicz K, Khamidulla A, Kozubski W, Michalak S. A long-term follow-up study on biochemical and clinical biomarkers of response to interferon beta-1b treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Adv Clin Exp Med.* 2020 Jul;29(7):841-851.

299. Cash E, Minty A, Ferrara P, Caput D, Fradelizi D, Rott O. Macrophage-inactivating IL-13 suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis in rats. *J Immunol.* 1994 Nov 1;153(9):4258-67.
300. Rossi S, Mancino R, Bergami A, Mori F, Castelli M, De Chiara V, Studer V, Mataluni G, Sancesario G, Parisi V, Kusayanagi H, Bernardi G, Nucci C, Bernardini S, Martino G, Furlan R, Centonze D. Potential role of IL-13 in neuroprotection and cortical excitability regulation in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2011 Nov;17(11):1301-12.
301. Seyfizadeh N, Kazemi T, Farhodi M, Aliparasti MR, Sadeghi-Bazargani H, Almasi S, Babaloo Z. Association of IL-13 single nucleotide polymorphisms in Iranian patients to multiple sclerosis. *Am J Clin Exp Immunol.* 2014 Dec 5;3(3):124-9. eCollection 2014.
302. Wiesemann E, Klatt J, Wenzel C, Heidenreich F, Windhagen A. Correlation of serum IL-13 and IL-5 levels with clinical response to Glatiramer acetate in patients with multiple sclerosis. *Clin Exp Immunol.* 2003 Sep;133(3):454-60.



8. EKLER

a. GENİŞLETİLMİŞ ÖZÜRLÜLÜK DURUM ÖLÇEĞİ (EDSS)

Tablo 2: Geniştirilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği (EDSS)

0	Normal nörolojik muayene (serebral FS için 1.seviye belirtiler olabilir, diğer FS'ler 0 olmalı)
1	Özürlülük yok, bir FS'de minimal belirtiler var (serebral FS dışında diğer FS'lerden birinde 1.seviye belirtiler olabilir)
1,5	Özürlülük yok, birden fazla FS'de minimal belirtiler var (serebral FS'de 1.seviye üzerinde belirtiler olmalı)
2	Bir FS'de minimal özürlülük (bir FS'de 2.seviye, diğerlerinde 0 veya 1.seviye belirtiler olmalı)
2,5	İki FS'de minimal özürlülük (iki FS 2.seviye diğerleri 0 veya 1 olmalı)
3	Bir FS'de orta derecede özürlülük (bir FS'de 3.seviye diğerlerinde 0 veya 1 olmalı ya da üç veya dört FS'de 2.seviye diğerlerinde 0 veya 1.seviye belirtiler olmalı)
3,5	Tam ambulator ancak orta derece özürlülük (bir FS'de 3.seviye ve bir veya iki FS'de 2.seviye belirtiler; iki FS'de 3.seviye belirtiler; beş FS'de 2.seviye belirtiler, diğer FS'ler 0 veya 1. seviye)
4	Nispeten ciddi özürlülüğe rağmen günün 12 saatinde yardımsız ve desteksiz tam ambulator (diğerleri 0 veya 1.seviye iken bir FS'de 4.seviye veya önceki basamakların sınırını aşan daha düşük puanlı seviyelerin kombinasyonları) 500 metreden daha uzun mesafeyi yardımsız ve dinlenmeden yürüyebilir.
4,5	Günün önemli bir bölümünde yardımsız olarak tam ambulator, geri kalan kısmında minimal yardıma gereksinim duyar. Nispeten şiddetli bir özürlülük vardır. Yardım almadan ve dinlenmeden 300 metre yürüyebilir.
5	Yardımsız 200 metre yürüyebilir, özürlülük tüm günlük işleri bozacak kadar şiddetli
5,5	Yardımsız veya dinlenmeksizin 100 metre yürüyebilir, özürlülük tüm günlük işlere engel olacak kadar şiddetli
6	Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeksizin yürüyebilmek için aralıklı veya tek taraflı sürekli destek gerekir
6,5	Dinlenmeden 200 metre yürüyebilmesi için sürekli iki taraflı destek gerekir.
7	Yardımla bile 5 metreden fazla yürüyemez, tekerlekli sandalyeye bağımlıdır, standart tekerlekli sandalyeyi sürebilir ve tek başına yer değiştirebilir, günde 12 saatini tekerlekli sandalyede geçirir.
7,5	Birkaç adımdan fazlasını atamaz, tekerlekli sandalyeye bağımlı, yer değiştirmek için yardım gerekebilir, fakat standart tekerlekli sandalyede tüm gününü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalyeye ihtiyaç duyabilir.
8	Esas olarak yatak, sandalye veya tekerlekli sandalyeye bağımlı fakat günün çoğunu yatak dışında geçirebilir. Birçok işini kendini görebilir, genellikle kollarını etkin olarak kullanabilir.
8,5	Günün büyük kısmında yatağa bağımlı, kollarını bir miktar kullanabilir. Bazı özbakım fonksiyonlarını yerine getirebilir.
9	Yatağa bağımlı, iletişim kurabilir, yemek yiyebilir.
9,5	Tamamen çaresiz yatağa bağımlı, etkin iletişim kurulamaz ya da yemek yiyemez, yutamaz.
10	MS' e bağlı ölüm