

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA
HİJYEN VE YAŞAM ŞARTLARI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş. Grv. Dr. İnci ÇEÇEN

DANIŞMAN
Prof.Dr. Mehmet YAMAN

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
AFYONKARAHİSAR 2013

**T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA HİJYEN VE
YAŞAM ŞARTLARI**

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. İnci ÇEÇEN

DANIŞMAN

Prof. Dr. Mehmet YAMAN

2013-AFYONKARAHİSAR

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

Tez başlığı : MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA HİJYEN
VE YAŞAM ŞARTLARI

Tezi Hazırlayan : Arş. Gör. Dr. İnci ÇEÇEN

Tez Savunma Tarihi :

Tez Kabul Tarihi :

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Mehmet YAMAN

İş bu çalışma jürimiz tarafından NÖROLOJİ ANABİLİM DALI'nda TIPTA
UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan
Prof. Dr. Mehmet YAMAN

Üye
Doç. Dr. Özge YILMAZ KÜSBECİ

Üye
Yrd. Doç. Dr. Serdar ORUÇ

ONAY
DEKAN
Prof. Dr. Ahmet SONGUR

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve tezimin hazırlanmasında büyük emekleri olan, değerli hocalarım Nöroloji Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Mehmet YAMAN, Doç. Dr. Özge YILMAZ KÜSBECİ, Yrd. Doç. Dr. Serdar ORUÇ ve asistanlığımın ilk yılında çalışma olanağı bulduğum Prof. Dr. Ayhan BÖLÜK hocalarımıza saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresi içerisinde birlikte çalıştığım asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Eğitim ve çalışma hayatım boyunca benden desteklerini esirgemeyen aileme ve dostlarıma sonsuz sevgilerimi sunarım.

Dr. İnci Çeçen

AFYONKARAHİSAR 2013

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	III
TABLolar ÇİZELGESİ.....	IV
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ.....	V
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.MULTİPL SKLEROZ	3
2.1.1.MULTİPL SKLEROZ'UN EPİDEMİYOLOJİSİ, ÇEVRESEL FAKTÖRLER.....	5
2.1.2. MULTİPL SKLEROZ'DA PATOFİZYOLOJİSİ.....	9
2.1.3. MULTİPL SKLEROZ'DA PATOLOJİ	10
2.1.4.MULTİPL SKLEROZ'DA OTOİMMUNİTE	13
2.1.5. MULTİPL SKLEROZ'UN İMMÜNOLOJİSİ.....	14
2.1.6.MULTİPL SKLEROZ'UN KLİNİK BELİRTİ VE BULGULARI	19
2.1.7. MULTİPL SKLEROZ'UN KLİNİK TİPLERİ	21
2.1.7.1- RELAPSİNG-REMİTTİNG MULTİPL SKLEROZ.....	21
2.1.7.2- SEKONDER PROGRESİF MULTİPL SKLEROZ.....	21
2.1.7.3- PRİMER PROGRESİF MULTİPL SKLERO.....	21
2.1.7.4- RELAPSİNG PROGRESİF MULTİPL SKLEROZ.....	22
2.1.8.TANI	22
2.1.9. TEDAVİ	24
2.1.9.1 AKUT ATAĞ TEDAVİSİ	24
2.1.9.2. MULTİPL SKLEROZ'DA HASTALIK SEYRİNİ KONTROL EDEN TEDAVİ.....	24
2.1.9.3. İMMUNMODULATÖR TEDAVİLER.....	25
2.1.9.4. İMMUNSUPRESİF TEDAVİLER.....	26
2.1.9.5. SEMPTOMATİK TEDAVİ	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇLAR	52
7. ÖZET	53
8. SUMMARY	55
9. KAYNAKLAR.....	57
10.EK.1: SAĞLIK ANKETİ	65

KISALTMALAR

MS	: Multipl Skleroz
EAE	:Deneysel Otoimmün Ensefalomiyelit (Deneysel Otoimmün Ensefalomiyelit)
DAE	:Deneysel Allejik Ensefalomyelit
HLA	:İnsan lökosit antijen
MBP	:Myelin Basic Protein
BOS	:Beyin Omirilik Sıvısı
UV	:Ultraviole
IL	:İnterlökin
EBV	:Ebstein-Barr virusu
VZV	:Varicella Zoster Virus
CMV	:Cytomegalovirus
EM	:Enfeksiyöz mononükleoz
HHV-6	:Human Herpes Simplex Virus-6
MRG	:Manyetik Rezonans Görüntüleme
SSS	:Santral Sinir Sistemi
MAG	:Miyelin-associated glycoprotein
MOG	:Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein
MAG	:Myelin-associated Glycoprotein
PLP	:Proteolipid Protein
Treg	:Regülatuvar T hücrelerinin
MHC	Major Histokompatibilite kompleks
MMP	:Matriks metalloproteinazları
NO	:Nitrik Oksit
TNF	:Tümör Nekrozis Faktör
TGF	:Transforming Growth Faktör
NK	:Natural Killer
INO	:İnternükleer oftalmopleji
UP	:Uyandırılmış Potansiyeller
IFN	:İnterferon
PML	:Progresif multifokal ensefalopati

TABLÖLAR ÇİZELGESİ

Tablo I. Hastaların ve kontrol grubunun demografik verileri.....	30
Tablo II. Hastalarının ve kontrol grubunun sosyokültürel özellikleri.....	31
Tablo III. Hasta ve kontrol grubunun 0-15 yaş arasında evcil hayvanlarla ilişkisini gösteren tablo.....	31
Tablo IV. Hasta ve kontrol grubunun 0-15 yaş arası ev yaşamı şartları.....	32
Tablo V. Hasta ve kontrol grubunun paraziter enfeksiyon öyküsü ve bilinen allerjik hastalık öyküsü	33
Tablo VI. Hasta ve kontrol grubunun ailevi ve kişisel hijyen özellikleri..	34
Tablo VII. Hasta ve kontrol grubunun ağız hijyeni.....	35
Tablo VIII. Hasta ve kontrol grubunun el hijyeni.....	36

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil 1. Dünya'da Multil Skleroz'un coğrafik dağılımı.....	6
Şekil 2. Multiple skleroz'daki karmaşık patojenik mekanizmaların özeti....	11
Şekil 3. Multipl Skleroz'da muhtemel hasar ve tamir mekanizmaları.....	15

1-GİRİŞ

Multipl Skleroz (MS), çeşitli genetik ve çevresel faktörlerin karmaşık ilişkileri ile tetiklenen otoimmünite nedeniyle ortaya çıktığı düşünülen, santral sinir sistemine ait demyelinizasyon ile karakterize bir hastalıktır (1,2). Beyin ve omiriliğe ait fokal lezyonlardan oluşan ve değişken oranlarda düzeliş yıllar içinde tekrarlayan epizodlarla karakterize kronik bir hastalıktır. Nörolojik belirtiler etkilenen bölgeye ve demyelinizasyon odağının büyüklüğüne göre çok çeşitlilik gösterir. Yüksek sıklıkta görülen yerler Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika, Kanada, Güneydoğu Avustralya'dır. Görülme sıklığı yaklaşık yüzbinde 30 ila 80'dir (1).

Multipl Skleroz'un genç erişkinlerde ve özellikle kadınlarda sıklıkla görüldüğü bilinmektedir. Hastaların yaklaşık 2/3'ünde başlangıç yaşı 20 ile 40 arasındadır. Çeşitli prevalans çalışmalarında kadın/erkek oranı 2-3/1 olarak bildirilmektedir (2). Genetik ve çevresel (enfeksiyon, coğrafik ve sosyokültürel farklılıklar, beslenme alışkanlıkları vs.) faktörler MS etyolojisinde önemli bir yer tutmaktadır. Çocukluk döneminde ilk 15 yaş ve bu dönemdeki çevresel faktörlerin Multiple Skleroz gelişmesinde önemli olduğu düşünülmektedir (1).

Viral, bakteriyel enfeksiyonlar, beslenme alışkanlığı, kuyu suyu kullanımı, evcil hayvan besleme, travma, kaza veya ameliyat, aşılar, gebelik, kimyasal ajanlar, metaller, organik çözücüler, iklim koşulları gibi bazı parametrelerin etyolojideki rolleri üzerinde oldukça geniş araştırmalar yapılmış, çalışmaların bazılarında pozitif korelasyon saptanırken bazılarında herhangi bir ilişkiye rastlanmamaktadır (3).

MS etyolojisinde enfeksiyöz patojenle ilişkili kabul gören iki hipotez vardır:

1. Poliomyelit-hijyen hipotezi: En çok kabuledilen hipotezdir. Erken çocukluk döneminde ajan ile karşılaşma MS'e karşı koruyucu olurken, geç dönemde karşılaşmanın hastalıkla sonuçlandığını iddia eder.

2. Prevalans hipotezi: Yüksek frekanslı bölgelerde daha yaygın olan patojenlerin MS'e neden olduğunu iddia eder (4).

Hijyen hipotezi batı ülkelerinde ve son zamanlarda gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyon insidansının azalması ile alerjik ve otoimmün hastalıkların insidansının artmasını açıklamak için formüle edilmiştir. Yüksek standartlarda hijyen, aşılama ve antibiyotik kullanımı insan bağışıklık sistemini değiştirebilir. Bu zararsız maddelere uygunsuz tepki alerji ve otoimmüniteye neden olabilir (5). Hijyen hipotezi 30 yıl önce başlangıçta İsrail'de MS insidansında artış ve sanitasyon üzerine gözlemlerden sonra önerildi. Hijyen hipotezine göre; erken yaşamda poliomyelit modelinde olduğu gibi çeşitli bulaşıcı ajanlara maruz kalma MS hastalığına karşı koruyucudur, ancak sorumlu özel bir ajan yoktur (6).

Multipl skleroz hastalığında bugüne kadar bir çok etyolojik faktör araştırılmış ve etyolojide başlıca genetik ve çevresel faktörler sorumlu tutulmuştur. Çevresel faktörler içinde coğrafi ve ırksal dağılım, göç yaşı, enlem ve güneş ışınları, D vitamini, enfeksiyöz ajanlar önde gelen nedenler arasındadır. Bölgesel olarak sosyokültürel yaşam şartlarının Multipl skleroz hastalığının ortaya çıkmasına katkısı Hijyen Hipotezi temellerine dayanmaktadır. Bölgeye has yaşam şartları erken dönemde çocuğun T hücre bağışıklık sistemini üzerinden etki ederek yaşamın ileriki yıllarında MS gibi otoimmün hastalıkların oluşmasında etkili olabilir mi?

Bu tez çalışmasında Afyon bölgesinde yaşayan Multipl Skleroz (MS) hastalarında Hijyen hipotezi ışığında 31 soruluk Sağlık anketi (Ek.1.) yapılarak bu bölgede yaşayan MS hastalarının hijyen ve yaşam şartlarının etyolojide rolü ve hastalıkla ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

2-GENEL BİLGİLER

2.1. MULTİPL SKLEROZ

Multipl skleroz merkezi sinir sisteminde; inflamasyon, demiyelinizasyon, aksonal kayıp ve gliosis ile karakterize ak maddenin ön planda tutulduğu, korteks ve derin gri maddeyi de etkileyebilen fokal demiyelinize plaklarla karakterize kronik bir hastalıktır (7). Hastaların %85'inde atak ve iyileşmelerle seyreder. MS'in etiyolojisi henüz net olarak bilinmese de, yapılan çalışmalar ile birçok farklı immün mekanizmanın demiyelinazasyon ve aksonal hasarlanmaya yol açabileceği gösterilmiştir (8).

Hastalıktan, ilk kez Fransız araştırmacı Charles Prosper Ollivier d'Angers 1824 yılında parapleji nedenlerinin yer aldığı spinal kord hastalıkları kitabında bahsetmiştir. Bundan kısa bir süre sonra Carswell patolojik anatomi atlasında bir MS olgusu sunmuştur. Devamında Cruveilhier klinik olgu sunumları ile birlikte MS'in tüm patolojik tanımını atlasında yayınlamıştır. Frerichs, Valantiner, Turck, Rokitansky ve Rindfleisch konuya önemli katkılarda bulunmuşlardır. Sonraki yıllarda Jean- Martin Charcot ve asistanı Edme Vulpian, paralizi ve tremoru olan genç hastalardan oluşan otopsi serilerinde spinal kordda, beyin sapında ve beyinde gri yama tarzı tutulumların olduğunu göstermişlerdir. 1866 yılında Charcot'un '*sclerose en plaque disseminee*' tanımı literature geçmiştir. MS bugünkü anlamda klinik ve patolojik özellikleriyle ilk olarak 1868'de yine Jean-Martin Charcot tarafından tanımlanmıştır. Charcot, hastalığın klinik ve patolojik özelliklerinin diğer hastalıklardan farklı olduğunu vurgulamış, klinik spektrumunu ve histolojik görünümünü tanımlamış, inflamasyon ve miyelin kaybının temel histopatolojik görünüm olduğuna dikkat çekmiştir. Sonraki yaklaşık 150 yıl boyunca hastalık hakkındaki bilgilerimiz bu eski tanım üzerine oturtulmuştur. (9-11).

Yirminci yüzyılın ilk yarısında hastalığın etyolojisinde spiroket ve sifiliz gibi enfeksiyöz ajanların, vasküler mekanizmaların rolü araştırılmış, tedaviye

yönelik çalışmalar yapılmıştır. Demiyelinizan hastalıkların anlaşılmasında en önemli adım, 1935'te Rivers, Sprint ve Berry'nin MS'in bir hayvan modeli olan Deneysel Otoimmün Ensefalomyelit'i (Experimental Autoimmun Encephalomyelitis, EAE) tanımlamaları ile atılmış ve bu hipotezin MS'in immünopatogenezinin anlaşılmasında belirgin katkısı olmuştur (11-13).

MS'de supresör CD8+T hücreleri azalır. Antikor oluşturan B hücreleri de aktive olurlar. BOS'da IgG sentez hızı ve miktarı artar. Bazı klonlar aktive olduğundan yanıt oligoklonaldır. Perivasküler lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu karakteristiktir (14).

MS'de çok sayıda, boyutları değişken, sınırları keskin, yuvarlak, oval veya düzensiz şekilli demiyelinizan lezyonlar (plaklar) görülür. Plakların en sık izlendiği bölgeler, lateral ventriküllerin çevresi (özellikle nukleus kaudatus ve korpus collosum arası), 4. ventrikül tabanı ve tavanı, optik sinir, pons, akuadukt çevresi ve medulla spinalistir (15).

MS santral sinir sisteminde pek çok yeri farklı ya da eş zamanlı olarak etkileyebilen bir hastalıktır. MS hastalığının kliniğinde hastalığın süresi, alt tipi ve lezyonların yerine göre farklılık gösteren bir çok semptom bulunabilir. Bazı semptomlar kısa süreli ve geri dönüşlü iken, bazıları daha kalıcı, hatta özürlülük nedeni olabilirler. Görme bozuklukları, nistagmus, dizatri, vibrasyon ve pozisyon duyusunda bozulma, ataksi ve intansiyonel tremor, bir ya da birkaç ekstremitede güçsüzlük, spastisite ve mesane problemleri ortaya çıkabilir. Bir ya da daha fazla ekstremitede ani gelişen parestetik yakınmalar, güçsüzlük, ve duyu kusuru %50 hastada başlangıç belirtisi olabilir. Hastaların %30'unda ise başlangıç belirtisi görme ile ilgilidir. Paroksizmal ağrılı belirtilerin ortaya çıkış oranı %10'dan azdır ve trigeminal nevralji en iyi bilinenidir. Tüm bu bulgular MS için nonspesifiktir (15).

Genetik olarak; İkiz çalışmaları, ailesel olgular ve epidemiyolojik veriler MS'da multijenik bir yatkınlığın varlığını göstermektedir. MS'de ailesel olguların

sıklığı %3 ile %23 arasında değişmektedir. Hastaların %20'sinde en az bir akrabada Multipl Skleroz olduğu gözlenmiştir. Risk kardeşler arasında daha yüksek olup çocuklarda, hala-teyze, amca-dayı ve kuzenlerde daha düşüktür. Yapılan çalışmalarda insan lökosit antijen (HLA), MBP, immünglobulin zincir parçaları ve mitokondriyal genler gibi pek çok gen MS nedeni olarak araştırılmaktadır. Kromozom 6'daki HLA kompleks bölgesi dışında major bir yer saptanamamıştır (16).

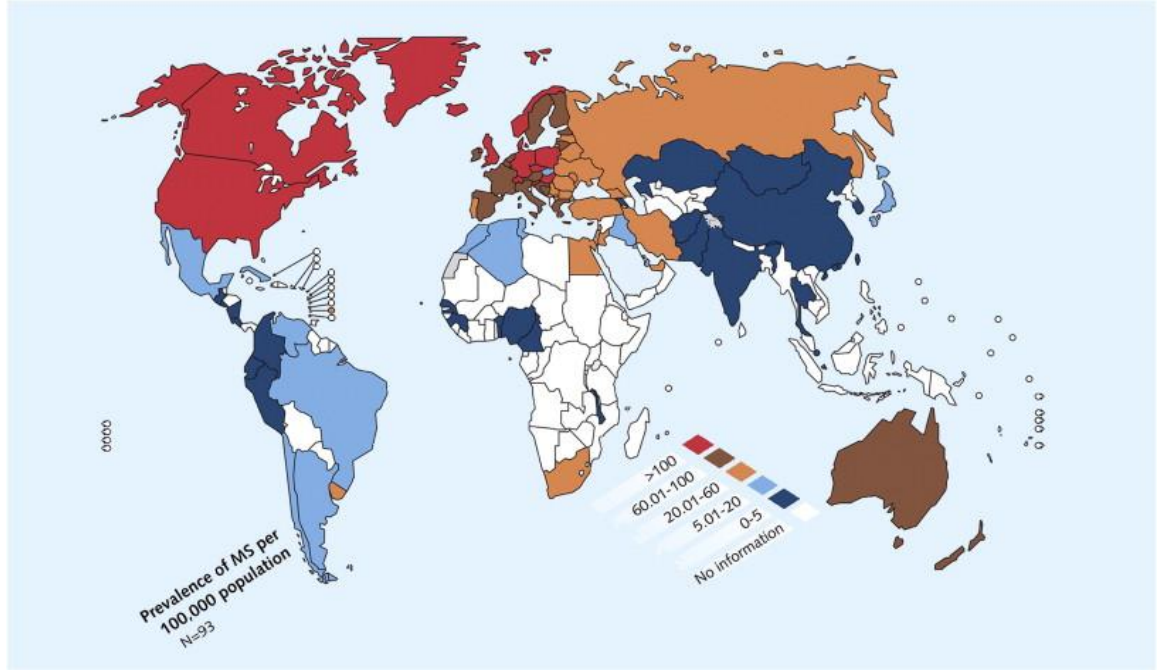
2.1.1. MULTİPL SKLEROZ'UN EPİDEMİYOLOJİSİ, ÇEVRESEL FAKTÖRLER

MS etyolojisinde genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin rol oynadığı düşünülen, heterojen, kompleks ve multifaktöryel bir hastalıktır.

MS ile ilişkili olduğu düşünülen çevresel faktörlerin başlıcaları şunlardır:

1. Coğrafi ve ırksal dağılım
2. Göç yaşı
3. Enlem, güneş ışınları ve ultraviole B (UVB)
4. D vitamini/diyet
5. Ebstein-Barr Virüsü ve diğer virüsler
6. Diğer enfeksiyon ajanları
7. Non-enfeksiyon ajanlar

1. Coğrafi ve ırksal dağılım : Avrupa, Kuzey Amerika, Kanada, Yeni Zelanda ve Avustralya MS prevalansının özellikle kadın popülasyonda 100-200/100.000 oranına ulaştığı yüksek prevalanslı alanlar olarak kabul edilmektedir. Orta frekanslı bölgeler Güney Avrupa, Güney ABD, Kuzey Avustralya, Kuzey İskandinavya, Güney Afrika ve Güney Amerika'dır (5-25/100.000). Asya (Çin, Japonya), Afrika, Meksika ve Güney Amerika'nın kuzeyi de düşük frekansa sahip bölgelerdir (<5/100,000). Ekvatorun kuzey ve güneyinde enlem arttıkça prevalansın arttığı görülür. Multipl skleroz beyazlarda ve Kuzey Avrupalılar yüksek risk grubunu oluştururken, Asya, Afrika, yerli Amerika kökenli insanlar düşük risk grubunu oluşturur (18-19).



Şekil.1. Dünya'da Multil Skleroz'un coğrafik dağılımı. 100.000 nüfus başına prevalansı.(Dünya'da Multipl Skleroz sıklığını gösteren atlas, s. 15. Dünya Sağlık Örgütü izniyle basılmıştır © 2008.)

2. Göç yaşı: Göçmenlerde yapılan çalışmalar göç etme yaşının MS prevalansı üzerinde etkisi olduğunu göstermiştir. Onbeş yaş öncesi göç edenler göç ettikleri ülkenin, onbeş yaşından sonra göç edenler ise doğdukları bölgenin risk oranlarını taşırlar. Bu nedenle çevresel faktörlerin etkisinin çocukluk çağı ve erken yetişkin dönemde daha etkili olduğu kabul edilmektedir (18-19).

3. Enlem, güneş ışınları ve UVB: Etnik ve genetik faktörler dışlandığında, MS'in coğrafik dağılımı ile ilgili en güçlü ilişki güneş ışığı ve ultraviyoleye (UV) maruz kalma oranı ile kurulmuştur (18). Enlem ise güneş ışınlarındaki UVB düzeyi ve vitamin D düzeyi için en önemli belirleyicidir. Ilıman bölgelerde enlem arttıkça MS prevalansı ve insidansının arttığı görülmüştür. Belirli yaş dönemlerinde güneşte harcanan zaman, açık ve kapalı ortamda çalışma ve UV ışınlarına maruziyetin MS insidansını etkileyebileceği bildirilmiştir. Güneş ışınları ve UV etkisinin vitamin D düzeyi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yüksek enlemlerde mevsimlere bağlı olarak vitamin D düzeyi dalgalanma

gösterir. Kış döneminde hamile olanlarda, yenidoğan ve fetusda vitamin D düzeyi azalır. Doğum ayının MS gelişme riski üzerindeki etkisi bu teoriyle açıklanmaktadır. Güneşe maruz kalmanın MS riskinin azalması açısından önemli olduğu düşünülmektedir. Bu teorinin mekanizması; UV'nin Th1 aracılı immün yanıtı azaltması ile açıklanır (17,18). UV ışınları ile ciltte 1.25-dihidroksikalsiferol şeklinde üretilen vitamin D3, deneysel MS oluşumu progresyonunu baskılamaktadır. UV deride langerhans hücrelerinin azaltır, antiinflamatuvar sitokinler aracılığı ile hücresele immüniteyi baskılar ve geç-tip hipersensitiviteyi bozar (20).

4. Vitamin D/diyet: D vitamininin temel kaynağı güneştir. UV ışınları kutanöz 7-dehidrokolekalsiferolü pre-vitD3'e çevirir ve bu spontan olarak vitamin D3'e dönüşür. Kanda 25(OH)D3 olarak dolaşır ve aktif formu olan 1.25(OH)D3'e dönüşür. Vitamin D alımı ile MS arasında ters ilişki vardır (6,18).

Vitamin D'nin MS riski açısından koruyucu özellikleri sadece güneş ışığı ile ilişkili olamaz. Vitamin D kan düzeyleri yaz mevsiminin kısa olduğu kuzey Avrupa ülkelerinde daha düşüktür, ancak kuzey Avrupa kıyı bölgelerde yaşayanlarda MS riski daha düşüktür, bu vitamin D'den zengin deniz ürünleri tüketilmesi ile açıklanmıştır. Yine vitamin D ile birlikte diyetle Mg, Ca desteğinin de etkili olduğuna dair bildiriler vardır. Vitamin D'nin muhtemel etki mekanizması; makrofaj aktivasyonu, enflamatuvar sitokin inhibisyonu, antienflamatuvar sitokin üretiminde artış, periferel kanda IL-2 mRNA düzeyinde azalma ve immünolojik self toleransta artmadır (17,18).

Kuzey Avrupa ülkelerinde ilkbaharda doğum oranı fazladır, dolayısıyla annelerin kış dönemi gebeliğinde annelerin kış dönemi gebeliğinde vitamin D düzeyleri daha düşük olmaktadır. İsrail'de ise doğum aylarının hastalığın 20 yaş öncesinde veya sonrasında başlamasına göre değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir. Multipl Sklerozda vitamin D hipotezi MS'in coğrafik yayılımında enlemsel dağılım özelliğine ve immüno-modülatör özelliğine dayanmaktadır. Ancak İsrail'de yapılan epidomiyolojik çalışmalarda İsrail'de doğan göçmenlerle, aynı

enlemde farklı ülkelerde yaşayan akrabaları arasında MS sıklığı açısından gözlenen fark, UV ve vitamin D'nin tek faktör olamayacağını düşündürmektedir (18).

5. EBV ve diğer virüsler: MS ile ilişkili olduğu kabuledilen virüslerin başında Ebstein-Barr virusu (EBV) gelmektedir. EBV tüm dünyada yaygın olarak bulunur ve asemptomatik persistan enfeksiyona yol açar. Genellikle ilk yaşlarda oral olarak alınır ve asemptomatik seyreder (6).

Adolesan çağda enfeksiyöz mononükleoz (EM) tablosuna yol açar. MS riski EM ile ilişkili bulunmuştur, iki hastalık da benzer coğrafik alanlarda daha yoğundur. MS için düşük frekanslı alanlarda küçük çocuklarda EBV seropozitifliği yüksek iken, yüksek frekanslı alanlarda adolesan sonrası seropozitivite artar. Bu EBV ile erken karşılaşmanın koruyucu olabileceğini düşündürmüştür. Bunun yanında MS popülasyonunun yüksek sosyoekonomik durumu, siyahlarda ve Asya'da az görülmesi de bununla açıklanmıştır. EBV persistan B hücre enfeksiyonuna yol açar. İstirahatteki B hücresi aktive ve proliferer olur, proliferer olan B hücreler genellikle EBV spesifik CD8+T hücreler tarafından ortadan kaldırılır ancak latent durumdaki hafıza B hücreler varlıklarını devam ettirir. EBV nükleer antijeni MBP antijenik epitopu ile benzerlik gösterir. EBV B hücrelerinin alfa-B crystalline yüzey ekspresyonunu artırır, bu major bir otoantijen olup, MS'lilerin beyinde düzeyi artmıştır. Bu teorik olarak, EBV 'nin MS'de miyelin spesifik otoreaktif T hücreleri nasıl uyardığını açıklar (17,18). Çalışmalarda MS plaklarında bir başka ajan olarak Human Herpes Simplex Virus-6 (HHV-6) gösterilmiş , ayrıca viral DNA kanda, serum ve BOS'da bulunmuştur. HHV-6 2 yaşına kadar hemen tüm çocukları enfekte eder ve MS hastalarında virüsün reaktivasyon oranlarının fazla olduğu gösterilmiştir (6).

6. Diğer enfeksiyon ajanları: Acinetobacter ve Pseudomonas aeruginosa antikorları MS'lilerde yüksek bulunmuştur (18). Bakteriel antijenlerin MBP ile çapraz reaksiyon gösterdiği düşünülmüştür. Chlamydia pneumoniae PCR pozitifliği, MS'li BOS'unda %97, kontrollerde ise %18 oranında bulunmuştur.

İmmün sistemi etkileyen diğer ajanlar; helmintler, mikobakteriel enfeksiyonlar ve intestinal parazitlerdir (18).

7. Non-enfeksiyöz faktörler: Organik solventler, dental amalgam, fiziksel travma, psikolojik stres, diyetteki yağlar, antioksidanlar, yüksek eğitim düzeyi, sigara, östrojen, tetanoz toksoidi, antibiyotik ve antihistaminikler, yüksek ürik asit düzeyinin de MS gelişim riski üzerinde etkili olduğunu iddia eden çalışmalar vardır (6).

2.1.2. MULTİPL SKLEROZDA PATOFİZYOLOJİSİ

Multipl Skleroz'da belirti ve bulgular SSS'de meydana gelen inflamasyon, demiyelinizasyon ve göreceli olarak korunan akson hasarına bağlı olarak ortaya çıkar. Ancak detaylı patolojik incelemeler ve gelişmiş MRG teknikleri ile akut ataklarda bile MS plaklarında orta derecede akson kaybının olabileceğini göstermiştir. Son yıllarda kortikal ve derin gri madde yapılarındaki nöron kaybının nedeni henüz tam anlaşılamamıştır (20,21).

Demiyelinizasyon ile akson üzerindeki yalıtım bozularak akım bozulur. Kısa segmentte olan demiyelinizasyon genelde kritik değildir, bunun nedeni iletim için yüksek güvenlik faktörünün olmasıdır. Daha uzun segmentin demiyelinizasyonu ile akım durur ve ileti bloğu olur. Büyük plak bölgesindeki ileti bloğu ile kalıcı nörolojik bulgular olurken, iletim için güvenlik eşiğinin altına düşme ile bir işlevin geçici olarak kötüleşmesi gözlenir. Uhthoff fenomeninde görüldüğü gibi beden ısısındaki artma sessiz demiyelinizasyon alanlarının bulunduğu optik sinirde elektrik akımını bozarak, geçici olarak görmenin azalmasına ya da kaybolmasına neden olabilir. Demiyelinize aksonun mekanik uyarılmasıyla, aksonlarda aksiyon potansiyeli oluşturabilir. Demiyelinize aksonlardaki efaptik iletiye bağlı bozukluklar, kısa süreli, geçici belirtilere yol açabilir. Bu paroksizmal bozukluklar içinde boynun fleksiyonu ile oluşan elektrik şok hissini yani Lhermitte fenomeni, ağrılı tonik spazmlar, paroksizmal dizartri ve ataksi, intermittent diplopi, paroksizmal duyuşal

bozukluklar sayılabilir. Demiyelinize aksondan spontan aksiyon potansiyelleri de kaydedilebilir, bunlar SSS'de bulunursa trigeminal nevralji, miyokimi, paraspinal kas spazmları, görsel fosfenler gibi paroksizmal pozitif MS belirtileri görülebilir. Yapısal değişikliklerin yanında sinir iletisi, hücreler ve akson için toksik olabilecek plakta ya da plak çevresindeki bağışıklık hücrelerinden salınan sitokinler, kemokinleri, adezyon molekülleri gibi çözünebilen faktörler ve ödem tarafından bozularak aksonda işlevsel bozukluklar oluşabilir (20,22).

2.1.3. MULTİPL SKLEROZ'DA PATOLOJİ

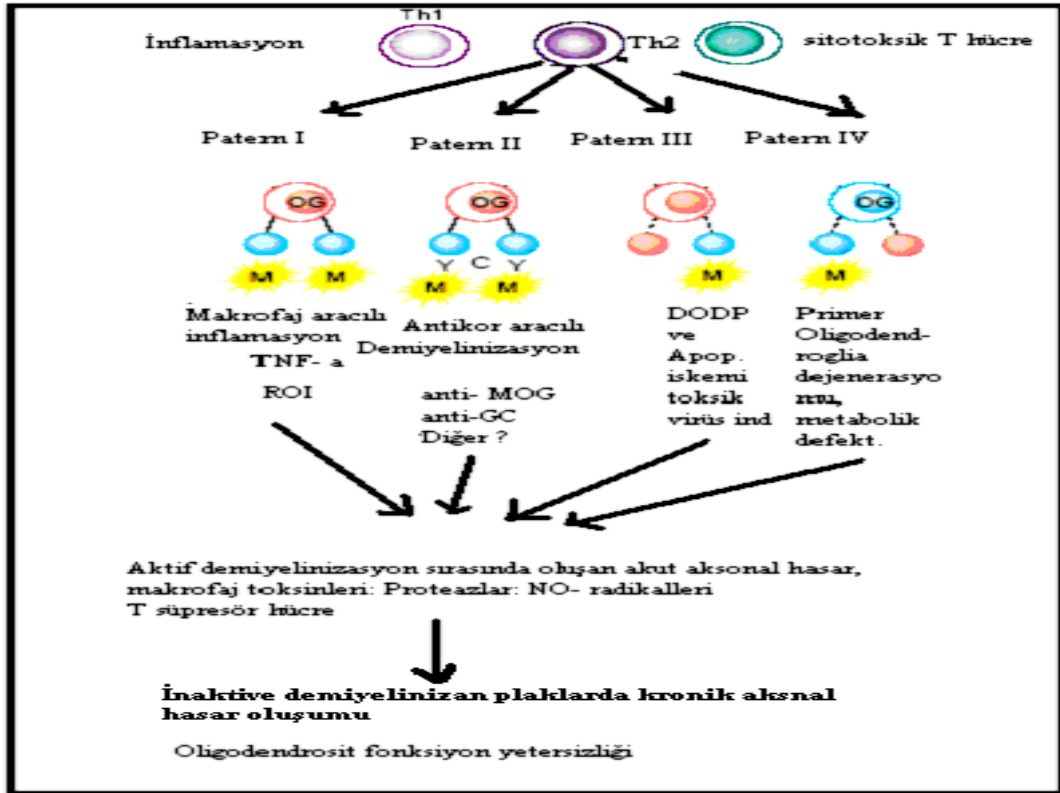
MS'de esas patoloji aksonların kısmen korunduğu belirgin demiyelinizasyon alanlarını içeren serebral veya spinal plaklardır. Beynin gros incelemesinde değişik derecelerde atrofi ve ventrikül dilatasyonu görülür. Beyin kesitlerinde taze ve aktif plaklar sınırları belirsiz pembe-sarı renkte görülürken eski plaklar kirli-beyaz gri renkte ve sınırları keskin olarak görülür. Lezyonlar genelde 1-2 cm çapında olup bazen de birleşerek geniş plaklar oluşturabilirler. Plaklar daha çok periventriküler beyaz cevher, beyin sapı ve spinal kord gibi yerlerde perivenüler yerleşimli gelişirler. Ancak, kortikal miyelinize lifleri etkileyecek şekilde sadece mikroskop ile görülebilen kortekste çok sayıda küçük plak vardır (22).

Akut MS plaklarının en erken bulgularından biri MRG incelemelerinde de görülen kan-beyin bariyerinin bozulmasıdır. Kan beyin bariyeri beyin endotelial hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan (tight junction) oluşur. Bu bağlantılara bozulmaz ancak transendotelial hücre veziküler taşıma sistemi aktive olur. Bu sistem su, proteinler, antikörler ve sitokinleri (ve gadolinium) beyine taşır (22).

Aktif plakların histolojik incelemesi perivasküler lenfositler (ağırlıklı olarak T hücreleri) makrofajlar ve bazen plazma hücreleri ile infiltrasyon olduğunu gösterir. Plakta miyelin parçalanmıştır ve kümelerde ve lipid yüklü makrofajlarda bulunan miyelin debrislerine sebep olur. Makrofajlar plak merkezinde aktiftir ve miyelin lamellerinin aksonlardan soyulmasında önemli bir

rol oynar. Reaktif astrositler de plakta belirgindir. İmmünohistokimyasal çalışmalarda aktif plaklarda sitokinlerin arttığı görülür. Plaklarda soluk oligodentrositler görülür ve genel olarak sayıları azalmıştır. Periferde ise remiyelinizasyonun göstergesi olarak azalmaz ya da artar. Son çalışmalarda plaklarda yaygın remiyelinizasyonun olduğu doğrulanmıştır (23).

Biyopsi ve otopsi materyallerindeki çalışmalarda MS lezyonlarının heterojenitesi ortaya konmuştur (24). Bu araştırmacılar Patern1, Patern2, Patern3, Patern4 diye dört farklı patolojik özellik tanımlamışlardır:



Şekil 2. Multiple skleroz'daki karmaşık patojenik mekanizmaların özeti. Th1: T helper (yardımcı) 1, Th2: T helper 2, DODP: Distal oligodendroglia patisi, OG:Oligodentrosit, M: Makrofaj, C: Kompleman, ROI: Reaktif oksijen radikalleri, anti-GC: Miyelin galaktoserozid antikor. (Lansmann ve ark.(25))

Patern1: Hücresel immün yanıt baskındır; makrofaj aracılı demiyelinizasyon olarak tanımlanmıştır. Lezyon merkezinde küçük ve ve venüllerin yer aldığı perivenöz yerleşimli keskin sınırlı lezyonlardır. T hücreleri ve makrofajlar ön plandadır. Tüm miyelin proteinlerinin eş zamanlı kaybı görülür.

Patern 2: Humoral immün yanıt baskındır; antikor aracılı demiyelinizasyon olarak tanımlanmıştır. Lezyonlar perivenöz yerleşimlidir. Tip 1 paterne ek olarak aktif miyelin yıkım alanlarında immunglobulin birikimi ve kompleman aktivasyonu görülür.

Patern 3: Distal oligodendrogliopati ve apopitoz ön plandadır. T hücresi, makrofaj ve aktive glia infiltrasyonu olup lezyon sınırları siliktir. MAG (miyelin-associated glycoprotein kaybı vardır. Distal oligodendrosit dejenerasyonu, apopitozu ve demiyelinizasyonu görülür. Akut MS'li hastaların çoğu hastalığın erken döneminde hem Patern 2 hem de Patern 3 özellikleri taşırlar.

Patern 4: Primer oligodendrogliopatidir. Primer progresif MS hastalarında primer oligodendrosit destrüksiyonu ve ardından demiyelinizasyon görülmektedir. İnflamatuvar infiltratlar, çoğunluğu T hücreleri ve makrofajlardır. Periplak beyaz cevherde, aktif miyelin kaybına komşu bölgede demiyelinizasyon ve oligodendrosit ölümü görülür. Hem aktif, hem de inaktif alanlarda oligodendrositlerin tama yakın kaybı olup remiyelinize shadow plak nadirdir (23,24).

Ortak görüş bir bireyde tüm plakların patolojisinin tek bir paterne uymasıdır. Son yıllarda bundan farklı görüşler de bildirilmiştir. Bireyler arası heterojenite, heterojen etyoloji ve immünopatolojiyi yansıtmaktadır. Farklı bireylerde farklı patogeneze ve patoloji olması her bireyde farklı tedavileri ön plana çıkarmakta ve tedavi cevabındaki farklılığın bir nedeni olmaktadır (26).

Multipl Skleroz'da bağışıklık sisteminin elemanları ile ortaya çıkan hasarın özgül hedefi tam olarak belirlenememiştir. Yeni patolojik çalışmalar MS'de gri madde üzerine yoğunlaşmıştır. Korteks ile derin gri madde yapılarında çok miktarda lezyon olması bugüne kadar ak madde hastalığı olarak ele alınan MS'un aynı zamanda bir gri madde hastalığı hastalığı olduğunu gündeme getirmiştir (22).

2.1.4. MULTİPL SKLEROZ'DA OTOİMMÜNİTE

Normalde her bireyde az sayıda otoreaktif T ve B hücreleri bulunur. Muhtemelen bu hücreler immün proliferasyonda klonal delasyondan kurtulmuşlardır ve antijenlerine karşı tolerandırlar. Bu hücreler toleranslarını kaybettiklerinde ve hedef hücrelerde immün reaktivite işlemi başladığında otoreaktivite gelişir. Toleransın kırılması moleküler minikri diye adlandırılan kendine ait antijenler ile yabancı antijenler arasında benzerlik sonucu gelişen otoimmünite ile olur. Viral ve bakteriyel peptidler miyelinin önemli proteinleri ile yapısal benzerlik taşırlar, bunların az bir kısmı ise MS'li hastalarda spesifik T hücre klonlarını aktive edebilir. Toleransın bozulduğu diğer bir durum ise SSS enfeksiyonudur, burada doku hasarı oluşur ve periferik dolaşıma antijenler salınır ve bunlar da otoreaktif T hücre aktivasyonuna neden olur.

Miyelin basic proteinin (MBP) otoimmün atakta yeri vardır. Hem normal insanlarda hem de MS hastalarında, özellikle de aktif hastalığı bulunanlarda periferik kanda MBP'e yanıt veren T hücreleri saptanmıştır. MBP miyelin proteinin %30'unu oluşturur ve MS'in primer hayvan modeli olan DAE için antijen olabilir.

Miyelinin bir çok diğer karakteristik proteinleri de otoimmün atak için aday olabilir. MS'de otoimmünitenin muhtemel nedensel mekanizma olduğu düşünülse de henüz tam kanıtlanmış değildir (19,27).

2.1.5. MULTİPL SKLEROZ'UN İMMÜNOLOJİSİ

Normalde proinflamatuvar (Th1) ve antiinflamatuvar (Th2) sitokinler arasında ince bir denge söz konusudur. MS'da bu dengenin proinflamatuvar sitokinler lehine bozulması sonucunda demiyelinizasyon meydana gelmektedir (28).

Birincil infeksiyondan yıllar sonra yeni bir infeksiyon bu otoimmün olayı tetiklemekte ve SSS'ne sınırlı ve spesifik bir otoimmün hastalığın ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bir başka görüş ise, SSS'inde zaman zaman alevlenmelerle yeni demiyelinizasyonlara yol açan persistan bir viral infeksiyon ya da T hücre aktivitesinin olduğudur. Bilinen tek gerçek, myelin proteinleri Myelin Basic Protein (MBP), Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG), Myelin-associated Glycoprotein (MAG), Proteolipid Protein (PLP) başta olmak üzere SSS' nin birçok yapı taşının (S 100 beta, stres proteinleri) bu immün atağın hedefi olduğudur (7).

MS da süpresör CD8 +T hücreleri azalır. Antikor oluşturan B hücreler de aktive olurlar. BOS'ta IgG sentez hızı ve miktarı artar. Bazı klonlar aktive olduğundan yanıt oligoklonaldır. Perivasküler lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu karakteristiktir (28).

Multipl sklerozda ilk antijenik karşılaşma periferde olmakta, duyarlılaşmış T lenfosit ürünleri gerek periferdeki diğer hücresel elemanları gerekse kan-beyin bariyerini etkilemekte ve santral sinir sistemine göçen immün hücreler ve immün moleküller, TH1-TH2 dengesinin TH1 lenfositler yönünde değişmesine neden olmaktadır. Ağırlıklı hücresel immün mekanizmalar olmak üzere hem hücresel hem de sıvısal immün mekanizmalar aracılığı ile demiyelinizasyon, oligodendroglia harabiyeti ve eş zamanlı aksonal kayıp ortaya çıkmaktadır (28).

MS hastalarının kan, beyin omirilik sıvısı (BOS) ve beyin dokusunda miyeline reaktif T hücreleri bulunur. Otoreaktif T hücrelerinin nasıl aktive olduğu, inflamasyonun yenilenerek atak ve iyileşmelerle gidiş nedeni açık

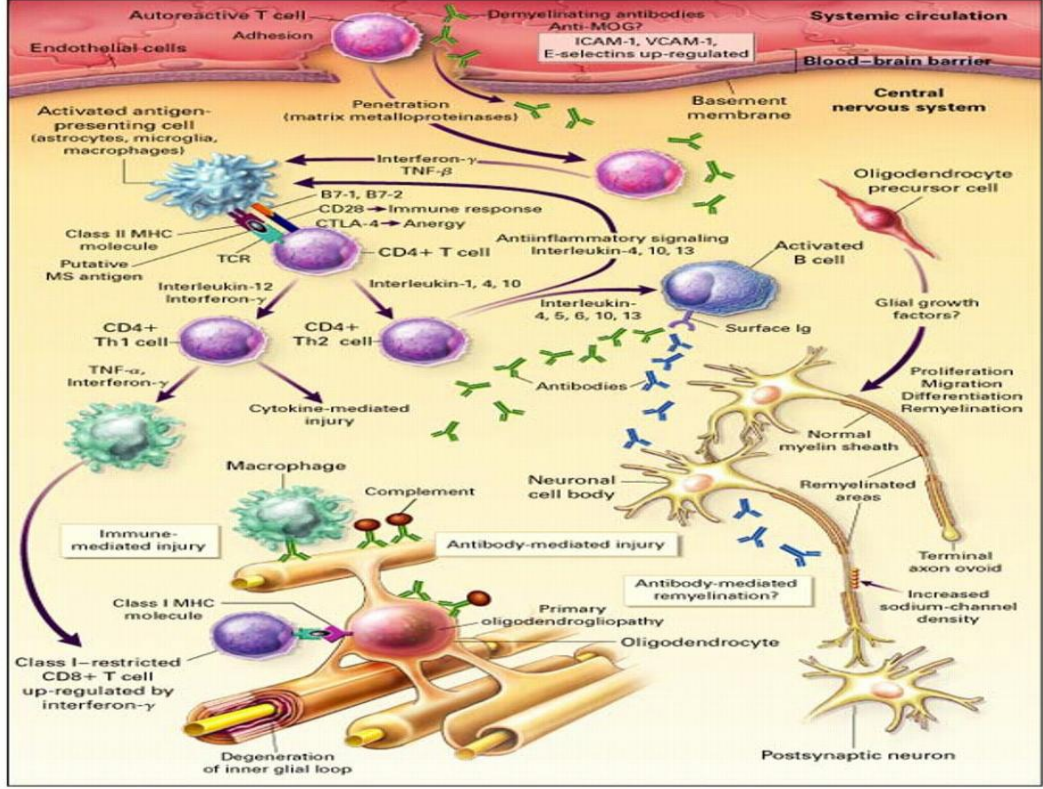
değildir. Bu hücrelerin sağlıklı bireylerde de bulunduğu saptanmıştır. Bu durum MS'de regülatuar T hücrelerinin (Treg) işlevlerini iyi yapamadığını akla getirmektedir. Multipl Skleroz hastalarının kanından elde edilen T lenfositlerinin myelin basic proteinin (MBP) 88-90 arasındaki aminoasitlerine karşı reaktif olduğu saptanmıştır. Kişinin sahip olduğu HLA alleli myelin yapısındaki hangi bölgenin immünolojik olarak baskın özellik gösterdiğini belirleyebilmektedir (29,30).

Normal koşullarda otoantijenlere karşı yüksek afiniteli reseptörleri olan hücreler immün repertuvardan çıkarıldıklarından ya da aktive edilmediklerinden kişinin kendi dokularına karşı yanıt oluşmaz. Otoantijenlere karşı bu seçici cevapsızlık 'self-tolerans' olarak tanımlanır. Tolerans gelişiminin ana mekanizmaları apoptoz yoluyla delesyon, fonksiyonel inaktivasyon (anergi) ve düzenleyici T hücreleri ile baskılanmadır. Tolerans bozulduğu zaman immün sistem yabancı ve otoantijen ayrımını yapamaz; otoreaktif lenfositler aktive olur (28).

Organizmaya giren antijenler periferde infeksiyon odağında dentritik hücreler tarafından yakalanır ve dentritik hücreler içerisinde lenf noduna taşınır. Dentritik hücreler lenf nodunda antijeni T hücrelerine sunarlar. Antijenle karşılaşan bu T lenfositleri, antijene karşı aktifleşerek efektör veya bellek T hücrelerine dönüşür. B lenfositleri ise plazma hücrelerine dönüşerek antikor salgırlar. Bu aktive T lenfositleri, antikorlar ve bellek hücreleri dolaşıma girer. Efektör T lenfositleri, ve antikorlar infeksiyon odağına ulaştıklarında infeksiyöz antijeni elemine ederler (31).

CD4 + T hücrelerine antijen sunumu yüzeyinde MHC-II molekülü, CD8+ T hücrelerine sunumu ise yüzeyinde MHC-I molekülü taşıyan,antijen sunan hücreler tarafından yapılabilir. Thücre, T hücre reseptörü ve antijen sunan hücrelerin biraraya gelmesi ile bir kompleks oluşur. Bu kompleksin oluşması tek başına T hücre aktivasyonunu sağlayamaz; beraberinde ek uyarıcı faktörler de

gereklidir. Antijen sunan hücrenin yüzeyindeki CD40 molekülüne karşı T hücre yüzeyinde CD40 ligandı (CD40L) bulunmalıdır (32).



Şekil 3. Multipl Skleroz'da muhtemel hasar ve tamir mekanizmaları (33).

MS patogenezi hakkında bilgilerimiz hayvan modellerine dayanmaktadır. (deneysel allejik ensefalomyelit) Buna göre farklı merkezi sinir sistemi antijenlerine karşı aktive edilmiş T ve B lenfositleri hayvanda MS benzeri bir tabloya neden olmaktadır. Bu modelde klasik olarak MBP kullanılmıştır ancak diğer antijenlerle de (PLP, MOG, S100 beta...) deneysel allejik ensefalomyelit (DAE) oluşturulabilmektedir. Hayvanda aktif immün yanıt için bu antijenik proteinler Freud adjuvanı ve pertusis toksini ile beraber cilt altına verilir. Bu yöntemle hayvanda DAE oluşturulur; ortaya çıkan yanıt immün spesifiktir, bellek hücreleri de oluşmuştur. DAE oluşturabilmek için bir diğer yöntem daha önce immün yanıt oluşturulmuş hayvanın T hücrelerini sağlıklı hayvana nakletmektir. Bu pasif immün yanıt modelinde bellek hücreleri oluşmaz (31,34).

DAE'de periferde myelin antijeni ile karşılaşan dentritik hücreler lenf dokusunda bu antijeni T lenfositlerine sunarlar. Sonuçta yukarıda bahsedilen uyarıcı faktörlerin katkısı ile T hücreleri aktive olur. Normalde kan beyin bariyerindeki sıkı bileşkeler nedeniyle santral sinir sistemi (SSS) dokusuna geçemeyen T hücreleri, bu aktivasyonla kan beyin bariyerini aşarak dokuya geçer. SSS'de periferde aktive olduğu myelin antijenlerine benzeyen antijenlerle karşılaşınca immun atak başlar. Klinik seyri iyi olan hayvanlarda regülatuvar hücre sayısının fazla olduğu bilinmektedir. SSS'de mikroglialar yüzeylerinde MHC-II bulundurdıklarından bunlar CD4+ T hücrelerine antijen sunumu yaparlar, glial hücrelerse yüzeylerinde MHC-I bulundurdıklarından CD8+T hücrelerine antijen sunumu yaparlar (31,34).

Ancak MS ve DAE benzerliği sınırlıdır. DAE'de otoantijeni biz dışardan veriyoruz ancak MS'de hedef otoantijen bilinmemektedir. DAE ve MS patolojisinde SSS ak maddesinde baskın perivasküler inflamasyon, miyelin ve akson yıkımı görülür. DAE'de bu inflamatuara alanlar içinde CD4+T lenfositleri baskınken MS hastalarının akut plaklarında CD8 +T lenfositleri baskındır (34,35).

Daha önce antijenle hiç karşılaşmamış naif CD4+T hücreleri dört farklı alt tipe değişim gösterebilir: IL-4 etkisi ile Th2, IL-12 etkisi ile Th1, IL-6 ve TGF-beta etkisi ile Treg hücrelere dönüşebilir. Th2 hücreler IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 gibi antiinflamatuvar sitokinleri salgılar. Th17 hücreler de IL-17 gibi proinflamatuvar sitokinler sentezler. İndüklenebilir Treg hücreler TGF-beta, IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinler sentezler. Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler birbirlerini dengelerler; böylece immün yanıtın miktarı regüle edilir (32). Tr1, Th2, Th3, CD4, CD25 ve astrositler immün yanıtın proinflamatuvar veya antiinflamatuvar olacağını belirler (30).

MS akut atakta hem Th1 tipi bir sitokin olan interferon -gama, hem de Th2 tipi bir sitokin olan IL-4 düzeyleri yüksektir (32,35). Aktive olan T lenfositleri kan beyin bariyerinin aşabilir. Aktive lenfositler yüzeylerindeki selektin

reseptörleri aracılığı ile damar endotelindeki selektine bağlanırlar. Bu bağ gevşektir ve bu sayede lenfositler damar endotelinde yuvarlanarak ilerlerler. Sonuçta lenfosit yüzeyindeki kemokinlerle damar endotelindeki kemokinler etkileşerek, lenfosit yüzeyindeki integrin ligandı aktive olur ve lenfosit damar endoteline sıkıca yapışmış olur. Takiben lenfositler kemokinlerin kılavuzluğunda inter-endotelial bileşkeye ilerler, matriks metalloproteinazları (MMP) salgılayarak kan-beyin bariyerini aşıp dokuya geçerler. Burada selektinlerin rolü lökositlerin damar endoteline yapışması, integrinlerin rolü ise hücrede iç-dış ve dış-iç sinyal yollarını düzenlemektir (36).

SSS'de Th1 hücrelerin hayatta kalabilmesi için spesifik antijeni ile yeniden karşılaşması gerekir. SSS'deki mikroglialar Th1 hücrelere spesifik antijenlerini sunar, bu hücreler tarafından salgılanan proinflamatuvar sitokinler makrofajları aktive eder; aktif makrofajlar miyelin-akson fagositozu yapar. Aktif makrofajlar NO, serbest oksijen radikalleri, TNF- alfa, MMP salgılayarak da miyelin harabiyetine sebep olur. Th1 hücrelere antijen sunan aktif mikroglialar glutamate salgılayarak oligodentrosit hasarına sebep olur. Aktive CD8+T hücreleri ve gama-delta T hücreleri de oligodentrosit/miyelin hasarı yapar (30).

MS lezyonlarında glutamat düzeyi yüksektir. Aktive mikroglialar glutamat salgırlar; glutamat oligodentrositler üzerine toksiktir. Lezyon alanındaki astrositler ise ikili rol oynar; birincisi IL-10 ve TGF-beta salgılayarak koruyucu olabilirler, veya salgıladıkları proinflamatuvar sitokinlerle T hücrelerinin SSS içinde kalmasını sağlayarak yıkıcı işlev görürler (29-30).

MS patogenezinde hücreler ve humoral immün yanıt yanında doğal immün yanıt da rol alır. Dentritik hücreler, makrofaj/glia, NK hücreleri, mast hücreleri, NKT hücreleri, gama/delta T hücreleri doğal immün sistem içinde yer alırlar. Mast hücreleri histamin, triptaz, TNF-alfa, NAA, ATP, oksijen radikalleri salgılayarak oligodentrosit/miyelin hasarına neden olur. Gama-delta T hücreleri fas/fas ligandı etkileşimi yoluyla oligodentrosit/miyelin yıkımı yaparlar. NK hücreleri nörotropik faktörler veya perforinler salgılayarak koruyucu veya yıkıcı

yönde etki gösterirler. NKT hücreleri hücresele ve humoral immün sistem arasında bağlantıyı sağlar. Makrofaj/mikroglialar klasik yolla aktive olursa proinflatuvar işlev görürler, alternan yolla aktive olduklarında ise koruyucu/onarıcı işlev görürler. Doğal immün sistem içinde yer alan hücreler, salgıladıkları proinflatuvar/antiinflatuvar sitokinler aracılığı ile naif T hücresinin Treg, Th2, Th1, Th17, Tr1 alt tiplerinden hangisine dönüşeceğini belirler (35,36).

Sonuç olarak MS'de doğal ve kazanılmış immün sistem hücreleri ile atak oluşur. Treg hücreleri bu immün atağın şiddetini kontrol etmektedir. Tüm bu bilinenlere rağmen MS patogenezi net anlaşılamamıştır. Hedef antijenin ne olduğu ve T hücrelerinin nasıl aktive olduğu bilinmemektedir (29).

2.1.6. MULTİPL SKLEROZ'UN KLİNİK BELİRTİ VE BULGULARI

MS inflamasyonu beyin, spinal kord, veya optik sinirin herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir. Dolayısıyla klinik belirti ve bulgular son derece zengindir ve her tür nörolojik semptom ya da bulgu MS'in ilk semptomu veya belirtisi olabilir. Çoğu hastada klinik belirtiler belirtiler günler içersinde artar ve sonra 2-6 hafta içersinde düzelir. Düzelme tam olabileceği gibi bazen de sekel bırakabilir (39).

Duyusal belirtiler: MS'de başlangıçta en sık karşılaşılan belirtilerdir. Duyu kaybı, pareteziler, dizesteziler ve hiperesteziler, vibrasyon ve pozisyon duyusunda azalma sıktır. MS'in en çarpıcı nöksleri duyusal medulla spinalis sendromları ve Oppenheim'in kullanılmayan el sendromudur. Duyusal medulla spinalis sendromunda sık olarak bir ayak ya da elden başlayan uyuşma ve karıncalanma ipsilateral, sonra kontrolateral yükselir. Buna dengesizlik, zaaf, idrar tutamama, kabızlık, Lhermitte bulgusu (başı öne eğince vücuda yayılan elektriklenme hissi) eşlik edebilir. Brown-seguard sendromu, duysal disosiyasyon ve hemiparazi ile ortaya çıkabilir. Oppenheim'in kullanılmayan el sendromu gösteren hastalarda subjektif uyuşukluğun yanında diskriminatif ve proprioseptif işlevler kaybolur, el becerilerinde özellikler göz kontrolü ortadan

kalktığında güçlükler olur. Sorumlu lezyon servikal bölge ya da beyin sapı lemniscal yollardadır. MS için özgül bir belirtidir, genellikle aylar içinde yineler (21,22).

Ağrı ve paroksizmal belirtiler: Bu belirtiler arasında alt ekstremitelerde dizestezik ağrılar, paroksizmal duysal ataklar, dizartri, ataksi, intermittent diplopi, medulla spinalis kök giriş bölgesindeki lezyonlara bağlı radiküler ağrı paroksizmleri, bacak ve gövdede sıkışma ve basınç duyuları ve trigeminal nevralji sayılabilir. Paroksizmal belirtiler demiyelinize aksonda elektiriksel uyarının efaptik geçişi ile enine yayılım sonucu oluşur (22).

Motor belirtiler: Kortikospinal ve kortikobulber yolakların tutulumu, serebellar ve duysal yollardaki patolojiler sonucu oluşur. Paraparazi, kuadriparazi, hemiparazi, bir ekstremitede zaaf sık karşılaşılan bulgulardır. Hastaların çoğunda refleks canlılığı, klonus ve patolojik refleksler bulunur. Spastisite, fleksör ve ekstansör spazmlar, kullanılmamaya bağlı kas atrofisi, solunum kas güçsüzlüğü olabilir (22).

Görsel belirti ve bulgular: Hastaların %20'sinde optik nöropati başlangıç belirtisidir. %50'den fazla hastada yaşamı sırasında bir optik nöropati atağı gelişir. Medial longitudinal demetin lezyonları internükleer oftalmoplejiye (INO) yol açabilir ve MS hastalarında diplopinin en sık nedenidir. Bilateral INO kuvvetle MS'u düşündürür. İleri derecede optik sinir tutulumunda afferent pupil defekti (Marcus Gunn pupili) görülebilir. MS'e bağlı optik nöropatide "Uhthoff fenomeni" görülebilir ancak optik sinir demiyelinizasyonuna spesifik değildir. Tipik olarak hastalar egzersiz veya sıcağa maruz kaldıklarında görmede azalma ve görme kaybından yakınır. Soğuma ile birlikte yakınmalar düzelebilir (22,40).

Diğer belirti ve bulgular: Dismetri, disdiadokinezi, aksiyon tremoru, kompleks motor hareketlerin bozulması, denge kaybı, ataksi, vertigo, tremor gibi serebellar belirti ve bulgular görülebilir. Muhtemelen kortikal, subkortikal ve limbik sistem yolaklarının etkilenmesi ile %40-60 hastada kognitif işlev

bozuklukları görülür. Beyin atrofi, genişlemiş ventriküller ve korpus kollosumun incelenmesi belirleyicidir. Nöropsikolojik muayenede hastalarda dikkat, konsantrasyon, hafıza ve problem çözmede bozukluklar saptanabilmektedir. Bu nöropsikolojik paternden özellikle subkortikal lezyonların sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Duygulanım bozuklukları olarak; depresyon, anksiyete, küntleşme, öfori, disfori, genellikle sağ hemisferi beyin sapı yapılarına bağlayan kortikobulber yolların etkilenmesi ile paroksizmal ağlama-gülme epizodları görülebilir. Patolojik yorgunluk, mesane işlev bozuklukları, cinsel işlev bozuklukları, mide barsak sorunları, %5 hastada epileptik nöbet, başağrısı, uyku bozuklukları diğer görülebilecek bulgulardır (22,41).

2.1.7. MULTİPL SKLEROZ'UN KLİNİK TİPLERİ

Hastalık genel olarak 4 farklı gruba ayrılır (42).

2.1.7.1- Relapsing-Remitting Multipl Skleroz (RRMS)

MS'in klasik formudur. MS hastalarının yaklaşık %85'i bu gidişi izlemektedir. Bu klasik formizleyen haftalara ve aylar içerisinde tam ya da tam olmayan düzelme ile sonuçlanır.

2.1.7.2- Sekonder Progresif Multipl Skleroz (SPMS)

Hastalık RRMS tipinde başlar. Hastalığın başlangıcından 10 yıl sonra ya da birey belli bir yaşa ulaştıktan sonra ataklı seyir yerini yavaş ilerleyen şekle bırakabilir. Yineleyici MS'li olguların yaklaşık %50'si 15 yıldan sonra ikincil ilerleyici MS geliştirir.

2.1.7.3- Primer Progresif Multipl Skleroz (PPMS)

Hastaların yaklaşık %15'inde iyileşme ve alevlenme dönemlerinin olmadığı başlangıçtan itibaren progresif bir ilerleme sözkonusudur. Yineleyici MS ile karşılaştırıldığında genellikle 40 yaşından sonra başlar ve hızla özürlülük gelişir.

2.1.7.4- Relapsing Progresif Multipl skleroz (RPMS)

MS olgularının % 5'inde görülür. Birincil ilerleyici MS gibi başlangıçtan itibaren sinsi ilerler, bunun yanında ikincil ilerleyici MS'li olgulara benzer şekilde nadir ataklar geliştirirler. İlk atak görülene kadar genelde birincil ilerleyici MS'dan ayırt edilemez (40).

2.1.8. TANI

MS tanısı kliniklidir. Nörolojik muayene yanında MRG ve uyandırılmış potansiyeller (UP) , intratekal IgG sentezi yol göstericidir. Atak diyebilmek için belirtilerin 24 saatten uzun sürmesi ve ateş, infeksiyon vb , yalancı atak yapabilecek nedenlerin dışlanması gerekir. İki ayrı atak için ataklar arası sürenin 1 aydan uzun olması gerekir. MS tanısının temel ilkesi zaman ve SSS içerisinde lezyon dağılımının olması ve bunu açıklayacak daha iyi bir nedenin olmamasıdır (43,44)

1965 yılında Schumacher MS tanı komitesi, klinik olarak kesin MS tanısı konması için altı kriterin gerekli olduğunu belirlemiştir:

- 1.Objektif SSS disfonksiyonu
- 2.Beyaz cevher yapılarının tutulumu
- 3.SSS'de iki veya daha fazla bölge tutulumu
- 4.Relaps-remisyonla giden ya da altı aydan daha fazla süren progresif seyir
- 5.Başlangıç yaşının 10-50 yaş olması
- 6.Deneyimli bir nöroloğun belirtileri başka bir başka bir tanıyla açıklayamaması.

Bu tanı kriterlerinde labotuvuar bulgularına yer verilmemiştir (19).

1983 yılında Poser Başkanlığında toplanan komite MS tanı kriterlerini yeniden tanımlamıştır.Bu kriterlerde başlangıç yaşı 59'a kadar genişletilerek uyarılmış potansiyeller ve BOS incelemeleri, nörogörüntüleme yöntemleri tanıya eklenerek geliştirilmiştir.

2001 yılında klinik bulgular ile MR bulgularının birleştirildiği Mc Donald kriterleri oluşturulmuş ancak Mc Donald kriterlerinin de özellikle PPMS tanısında bazı tanı güçlüklerine yol açması üzerine 2005 yılında gözden geçirilmesi yapılmış ve düzeltilmiş McDonald kriterleri olarak yayınlanmıştır.

DÜZENLENMİŞ MC DONALD KRİTERLERİ (2005) (43).

Klinik atak	Objektif lezyon	Tanı için ilave bilgiler
2 veya daha fazla	2 veya daha fazla	İlave test gerekmiyor
2 veya daha fazla	1	MRG bulguları veya iki veya daha fazla MRG bulgusu ile pozitif BOS bulguları veya farklı tarafı tutan atağı bekle
1 atak	2 veya daha fazla	MRG takipleri veya ikinci klinik atak
1 atak monosemptomatik; klinik izole sendromlar	1	MRG bulguları veya iki veya daha fazla MRG bulgusu ile pozitif BOS bulguları ve MRG takipleri veya ikinci klinik atak
0(başlangıçtan itibaren progresyon)	1 ya da daha fazla	Pozitif BOS ve MRG bulguları, 1. Beyinde 9 veya daha fazla T2 lezyonu veya 2. omurilikte 2 veya daha fazla lezyon veya 3. beyinde 4-8 + omurilikte 1 lezyon veya 4. Anormal VEP bulgusu ile birlikte 4-8 beyin lezyonu veya beyinde 4 den az lezyon+omurilikte 1 lezyon ve MRG kontrolü ve 1 yıl progres

2.1.9. TEDAVİ

MS tedavisi üç ana başlıkta ele alınabilir:

1. Atak tedavisi
2. Hastalık seyrini etkileyen tedaviler (atak önleyici tedavi)
3. Semptomatik tedavi.

2.1.9.1 Akut Atak Tedavisi

MS ataklarının başlıca tedavisi kortikosteroidlerle yapılmaktadır. Genellikle işlev kaybına yol açmayan atakların steroid tedavisi gerektirmediği düşünülmektedir. Atak işlev kaybına yol açmışsa, progresyon sürüyorsa veya daha önceden ilgili becerinin kaybı ile giden sekel kalmışsa atağın steroid ile tedavisi yapılır.

Kortikosteroidler sitoplazmik reseptörlere bağlanarak hücre nükleusunun içine girerler. IL-1, IL-2, TNF-alfa, proinflamutuar sitokinlerin transkripsiyonunu ve kollejenaz, elastaz ve plazminojen aktivatörü gibi proinflamutuar enzimleri inhibe eder (22,45).

Steroid tedavisinin uygulanması ile ilgili fikir birliği yoktur. Farklı steroid preparatları, farklı dozlar ve farklı uygulama yolları kullanılabilmektedir. Bugün en yaygın kabul gören atak tedavisi 5 ila 7 gün boyunca 1000 mg IV metilprednisolon verilmesi ve ardından oral doz azaltımı veya IV aralıklı dozlarla yaklaşık bir ay içinde kesilmesidir. Doz azaltımı yapmaksızın 5. veya 7. günün sonunda tedavinin kesilmesi de sıkça uygulanabilmektedir. Metilprednisolon yerine deksametazon, prednisolon, sentetik adrenokortikotrop hormon gibi alternatifler de kullanılabilir. Kortikosteroid tedavisine yeterince yanıt vermemiş olan atakların tedavisinde 7-9 kür şeklinde plazmaferez kullanılabileceği de bildirilmektedir (45,46).

2.1.9.2. Multipl skleroz'da hastalık seyrini kontrol eden tedavi

İki grupta toplanır:

1. İmmunmodulator tedaviler: İnterferonlar: İnterferon β -1a, İnterferon β -1b, Glatiramer asetat, Natalizumab, Fingolimod.
2. İmmunsupresif tedaviler: Azathioprin, Siklofosfamid, Siklosporin, Metotreksat, Mitoksantron, Cladribine.

2.1.9.3. İmmunmodulator tedaviler

İnterferonların (IFN), antiviral etkilerinin yanı sıra immünmodulator ve antiproliferatif etkileri de olduğu bilinmektedir. İnterferonun MS hastalarında etki mekanizmaları çok yönlü olmaktadır. T hücre kostimülasyonu ya da aktivasyonu ve antijen sunumunun inhibisyonu olası etki mekanizmalarıdır. IFNB beta-1b'nin atakların şiddetini de azalttığı gösterilmiştir. Atak sıklığının kas içi enjeksiyon şeklinde uygulanan IFNB beta-1a ile %18 azalırken, subcutaneous uygulanan IFNB beta-1a ile %32, IFNB-1b ile %33 ve glatiramer asetat (GA) ile %29 azaldığı bildirilmiştir. Bu ilaçların klinik ataklar üzerindeki etkileri nispeten hafif olmakla birlikte MRG parametreleri üzerindeki etkileri nispeten daha kuvvetlidir; kontrast tutan lezyon sıklığını %35 ile %95 arasında azalttığı, ayrıca yeni T2A lezyon yükünü de etkiledikleri ortaya konmuştur. İnterferon beta preparatları başlıca yineleyici MS için onay almıştır. Ortalama 2-4 yıllık bir periyotta atak sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Nörolojik defisitlerin birikimine karşı ise orta derecede etki sağlarlar. Başlıca yan etkileri enjeksiyon yeri reaksiyonları, grip benzeri yan etkiler, hematolojik ve hepatik işlev bozuklukları, depresyon, menstrüel bozukluklar ve nötralizan antikor oluşumudur (47).

Glatiramer asetat başlıca regülatuar Th2 hücreleri etkiler. Natalizumab nötrofiller dışında lökositlerin yüzeyinde bulunan integrinlere bağlanan humanize monoklonal bir antikordur. Bu etkileşim ile lökositlerin damar endoteliumuna bağlanmasını ve hücrelerin kan beyin bariyerinden beyin

dokusuna geçmesini engelleyerek inflamatuvar MS lezyonlarının oluşmasını önlediği düşünülmektedir (48).

Natalimuzab kullanan hastalarda 1:1000 oranında progresif multifokal ensefalopati (PML) gelişme riski bildirilmiştir. Bu ilaç infeksiyon riskini arttırabilir, bu nedenle sadece monoterapi olarak kullanılması tavsiye edilir. %6 hastada ilaca karşı antikor gelişir ve bu durum ilacın etkinliğini azalttığından ilacın kesilmesinin gerektirir. Karaciğer enzim yüksekliği de bir diğer dikkat edilmesi gereken durumdur (49).

Fingolimod sphingosine 1-phosphate reseptör modülatörü olarak sınıflandırılır. MS için ilk oral tedavilerden biridir. Vücutta bazı reseptörlere bağlanır ve lenfositlerin lenf bezlerinden ayrılmasını engeller. Klinik çalışmalar fingolimod'un plaseboya göre RRMS'de atak sıklığını azalttığını, MRG incelemelerinde yeni lezyon gelişimini engellediğini ortaya koymuştur. Kardiyak ritm bozukluğu, gastroenterit, karaciğer enzimlerinde yükselme, herpes infeksiyonlarında artma, makula ödemi başlıca dikkat edilmesi gereken yan etkileridir (50).

2.1.9.4. İmmüsupresif tedaviler

Bir purin analogu olan azathioprinin RRMS ve SPMS hastalarında atak sıklığını azalttığı gösterilmiş olmakla birlikte, sakatlık derecesi üzerine etkisi net değildir. Tedavi dozu 2.5 mg/kg/gün şeklindedir. Etkinin görülmesi birkaç ay sürer. Hastalarda miyelotoksisite, hepatotoksisite, gastrointestinal yan etkiler görülebilir (51).

Siklofosfamid alkilleyici bir ajan olup lenfositler dahil hızla bölünen hücreler üzerinde sitotoksik etkisi vardır. Bu özelliği ile güçlü bir bağışıklık sistemi baskılayıcısıdır. Hem yineleyici hem de ilerleyici hastalarda yararlı olduğu düşünülmektedir. Hemorajik sistit, hipertansiyon, serum kreatinin

düzeşinin yükselmesi, nörotoksik etkilerine baēlı dirençli nöbet gelişimi, malinite ve sterilite dikkat edilmesi gereken yan etkileridir.

Siklosporin klinik olarak yararlı bulunmuştur. Hipertansiyon, serum kreatin yüksekliēi ve nörotoksik etkisiyle dirençli nöbet yan etkileri nedeniyle kullanımı kısıtlıdır.

Antrasiklin grubu immunsupresif ajanlardan biri olan mitoksantron 1980 yılından bu yana MS tedavisinde denenmektedir ve bazı ölkelerde sekonder progresif ve hızlı seyirli MS olgularında kullanım onayı almıştır.

Metotreksat bir folat antagonistidir ve romatoid artrit tedavisinde etkilidir. Haftalık düşük doz methotrexatin SPMS grubunda üst ekstremitte işlev bozukluēını geciktirdiēi bulunmuştur ancak özürlölük puanı üzerine anlamlı bir etkisi olmamıştır.

Cladribine'in nüks oranını azaltıp ilerlemeyi yavaşlattıēına dair çalışmalar vardır. Cladribine bir nükleotid türevidir. Kemik iliēi baskılanması ve karaciēer toksitesi yan etkileri vardır. RRMS 'de kullanılmaktadır (22,52).

2.1.9.5. Semptomatik tedavi

Spastisite MS hastalarında %75 sıklıkta görülür ve yürüme güçlüğüne en önemli nedenidir. Ağrı, barsak ve mesane disfonksiyonuna neden olabilir. Tedavisinde fizik tedavi, baklofen, tizanidin, benzodiazepinler, dantrolen, gabapentin, kanabinoidler, botulinum toksin uygulamaları , intratekal baklofen-fenol, cerrahi tedaviler kullanılabilir.

Ağrı MS'de sık görülür. Nörojenik kaynaklı olabileceēi gibi nörojenik olmayan ağrı da görülebilir. Kimi hastalarda her iki tipte ağrı kombine biçimde izlenebilir.

Nörojenik ağrılar paroksizmal (trigeminal nevralji, ağrılı tonik spazmlar, L'hermitte fenomeni gibi) ya da persistan (ekstremitelerle gövdenin yanıcı dizestezileri gibi) olabilir. MS'teki prevalansı genel popülasyondan daha yüksek olarak bulunan migren ve gerilim baş ağrıları da nörojenik ağrılardandır. Non-nörojenik ağrılar, genellikle, kas-iskelet sistemi ve yumuşak doku ile ilgili anomalilere bağlıdır. Güçsüzlük, hareketsizlik, ya da spastisite bu ağrıların ortaya çıkmasını tetikler. Nöropatik ağrı tedavisinde trisiklik antidepresanlar, karbamazepin, gabapentin, trigeminal nevralji tedavisinde antiepileptikler, ganglion dekompresyonu, radyo-cerrahi kullanılabilir.

Patolojik yorgunluk: Amantadin, modafanil, kullanılabilir.

Yürüme güçlüğü: Dalfampridine FDA ve EMA tarafından onaylanmış olan bu ilaç Ekim 2011 itibarı ile ülkemizde özel "endikasyon dışı başvuru" prosedürü ile temin edilebilmektedir. Voltaj kapılı potasyum kanallarını bloke ederek etki eder. Myelin kılıfını yitirmiş aksonlardaki potasyum kanallarına yüksek afinite gösterir. Potasyum kanallarının bloke edilmesi aksiyon potansiyellerinin uzamasını ve myelini kaybetmiş nöronlarda iletimi sağlar (53).

3- GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, 01/01/2009 ile 30/03/2013 tarihleri arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı Demiyelinizan hastalıklar Polikliniği'nde takip edilmekte olan 127 Multipl Skleroz hastası alındı. Kontrol grubu aynı bölgede yaşayan benzer sosyokültürel seviyede 127 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu.

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi etik kurulunun 28.06.2012 tarih ve 2012/3 sayılı toplantısının 20 numaralı kararı ile etik kurul onayı alındı.

Çalışmaya alınan MS olgularının tanısında Mc Donald's 2005 kriterleri kullanıldı. Hastalığın değişik aşamalarında olan Relapsing Remitting Multipl Skleroz, Primer Progresif Multipl Skleroz, Sekonder Progresif Multipl Skleroz hastasına Hijyen Hipotezi'ni test etmek için çoktan seçmeli 31 sorudan oluşan standart bir anket uygulandı. Klinik İzole Sendrom ve diğer demiyelinizan hastalıklar ile uyumlu klinik özellikler olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hasta ve kontrol grubu aynı coğrafi bölgeden, benzer yaş, sosyokültürel düzeyde alındı. Kontrol grubu bilinen önemli bir hastalığı olmayan sağlıklı bireylerden oluşturuldu.

Çalışmaya katılanların, çocukluk ve gençlik yıllarında demografik ve sosyo-ekonomik özellikleri, kişisel ve toplumsal hijyen yönleri dahil olmak üzere maruz kaldıkları çevresel faktörler bu standart anket ile değerlendirildi. Hastaların bu anketle cinsiyet, doğum yılı, doğum yeri, 0-15 yaşları arasında ikamet ettiği yer ve şu an ikamet ettiği yer, eğitim düzeyleri, aylık gelir oranları, evcil veya çiftlik hayvanları ile temas öyküsü, kaç kişilik bir ailede büyüdüğü, büyüdüğü evin fiziki şartları, içme suyu kaynağı, ısınma kaynağı, barsak paraziti öyküsü, kötü hijyen koşulları, allerjik hastalık öyküsü, banyo yapma sıklığı, ağız hijyeni sorgulandı.

3.1. İstatistiksel Analiz: Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında Pearson Chi-Square, Fisher's Exact Test, Independent Samples Test uygulandı. İstatistik analizler sonucunda elde edilen yanılma olasılığı (p) değeri 0.05'ten küçük ise sonuç istatistik olarak anlamlı kabul edilmiş ve bütün istatistik hesaplamalarda SPSS (ver. 18.00) programı kullanılmıştır.

4- BULGULAR

Çalışmaya alınan Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilimdalı Demiyelinizan Hastalıklar Polikliniği'nde takip edilmekte olan 127 Multipl Skleroz hastasının 109 tanesi RRMS, 12 tanesi PPMS, 6 tanesi SPMS idi. Hastaların ortalama hastalık başlama yaşı $30,88 \pm 8.83$ 'du. Ortalama hastalık süreleri ise 6.27 ± 6.84 idi.

Tablo I. Hastaların ve kontrol grubunun demografik verileri.

	Kontrol grubu (n=127)	MS hastaları (n=127)	p değeri
Kadın	84	84	1**
Cinsiyet Erkek	43	43	
Yaş	36.3 ± 8.554	6.8 ± 10.208	0.656***
İl	69	76	0.283*
Yaşadığı yer İlçe	19	23	
Köy	39	28	
0-15 yaşında İl	31	57	0.001*
yaşadığı yer İlçe	26	26	
Köy	70	44	

- * Pearson Chi-Square uygulandı.
- **Fisher's Exact Test uygulandı.
- ***Independent Samples Test uygulandı.

Tablo I'de hasta ve kontrol grubunun demografik verileri karşılaştırılmıştır. Benzer yaş ve cinsiyetteki hastaların yaşadıkları yerleşim yerleri il, ilçe ve köy olarak ayrılmıştır. İki grup arasında en son yaşadıkları yerleşim yeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken 0-15 yaş arasında yaşadıkları yerleşim yeri olarak MS hastalarında il merkezinde yaşam oranı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuşken, kontrol grubunda ise 0-15 yaş arasında köyde yaşam

oranı daha fazladır. Aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p<0.05$).

Tablo II. Hastaların ve kontrol grubunun sosyokültürel özellikleri.

		Kontrol grubu (n=127)	MS hastaları (n=127)	P değeri
Eğitim düzeyi	Okur yazar değil	5	5	0.985*
	İlköğretim	65	62	
	Lise	27	28	
	Yüksekokul	30	32	
Birey başı düşen aylık gelir düzeyi	200 TL'den az	26	30	0,496*
	200-600 TL	49	52	
	600-800 TL	17	15	
	800-1000 TL	16	8	
	1000-1200 TL	8	6	
	1200 TL'den fazla	11	16	

- * Pearson Chi-Square uygulandı.

Tablo II'de hasta ve kontrol grubunun sosyokültürel özellikleri eğitim düzeyi ve birey başına düşen aylık gelir düzeyleri karşılaştırıldı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo III. Hasta ve kontrol grubunun 0-15 yaş arasında evcil hayvanlarla ilişkisini gösteren tablo.

		Kontrol grubu (n=127)	MS hastaları (n=127)	P değeri
0-15 yaş arasında tarım ve hayvancılıkla uğraştınız mı?	Evet	67	50	0.022**
	Hayır	60	77	
Evinize yakın hayvan barınağı var mıydı?	Evet	80	72	0.185**
	Hayır	47	55	

- **Fisher's Exact Test uygulandı.

Tablo III'de hasta ve kontrol grubunun 0-15 yaş arasında evcil hayvanlarla ilişkisi karşılaştırıldı. 0-15 yaş arasında tarım ve hayvancılıkla uğraşma oranı kontrol grubunda MS hastalarına göre daha fazla bulundu. Aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p<0.05$). Eve yakın hayvan barınağı

varlığı açısından ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo IV. Hasta ve kontrol grubunun 0-15 yaş arası ev yaşamı şartları.

		Kontrol grubu (n=127)	MS hastaları (n=127)	P değeri
Eviniz kaç odalı idi?	1-2 odalı	33	25	0.315*
	3-4 odalı	84	95	
	5 veya fazlası	10	7	
Evde yaşayan birey sayısı ?	2-4 kişi	30	41	0.098*
	5-7 kişi	66	68	
	8-10 kişi	22	10	
	11 ve üzeri	9	8	
Zemini toprak evde yaşadınız mı?	Evet	74	61	0.074**
	Hayır	53	65	
Evdeki tuvalet sistemi nasıldı?	Foseptik	63	42	0.006*
	Kanalizasyon	62	76	
	Diğer	2	9	
Evde içme suyu kullanım şekliniz nasıldı?	Musluk suyu	61	86	0.008*
	Çeşme veya dereden	54	29	
	Kuyu suyu	8	7	
	Diğer(hazır su)	4	5	
Evde ısınma kaynağı olarak ne kullandınız?	Soba	119	116	0.317**
	Kalorifer	8	11	
	Diğer	0	0	
Evde ısınma kaynağı olarak tezek kullandınız mı?	Evet	73	40	0.000**
	Hayır	54	87	

- * Pearson Chi-Square uygulandı.
- **Fisher's Exact Test uygulandı.

Tablo IV'de hasta ve kontrol grubunun 0-15 yaş arasında ev yaşamı şartları karşılaştırıldı. Evdeki oda sayısı, evde kaç kişi yaşadıkları, zemini toprak evde yaşama, evde kullanılan ısınma kaynağı açısından karşılaştırıldığında MS hastaları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Evdeki tuvalet sistemi kontrol grubunda daha çok foseptik iken MS hastalarında kanalizasyon sistemi daha fazla idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak belirlendi. İçme suyu kullanım şekli olarak MS hastalarında 0-15 yaş arasında musluk suyu kullanımı kontrol grubuna göre daha

fazla iken, kontrol grubunda ise çeşme veya dereden taşıma su kullanım oranını yüksek bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak belirlendi ($p<0.05$). Isınma kaynağı olarak tezek kullanımı kontrol grubunda MS hastalarına göre daha fazla bulundu. İki grup arasında İstatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p<0.05$).

Tablo V. Hasta ve kontrol grubunun paraziter enfeksiyon öyküsü ve bilinen allerjik hastalık öyküsü .

		Kontrol grubu (n=127)	MS hastaları (n=127)	p değeri
Şu alışkanlıklardan herhangi biri var mıdır?oldu mu?	Tırnak yeme Toprak yeme Her ikisi de Diğer Yoktu	13 0 1 1 112	16 2 3 1 105	0.472*
Şu paraziter hastalıkları geçirdiniz mi?	Uyuz Bit-pire Barsak kurdu Hiçbiri	1 27 17 82	1 12 25 89	0.056*
Sık ishal olur muydunuz?	Evet Hayır	4 123	6 121	0,374**
Bilinen allerjik hastalığınız var mıdır?	Dermatit-egzema Konjonktivit Rinit Allerjik astma Diğer Hiçbiri	2 3 2 7 8 105	7 0 3 5 7 104	0.271*

- * Pearson Chi-Square uygulandı.
- **Fisher's Exact Test uygulandı.

Tablo V'de hasta ve kontrol grubunun paraziter enfeksiyon öyküsü ve bilinen allerjik hastalık öyküsü karşılaştırıldı. MS hastaları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo VI. Hasta ve kontrol grubunun ailevi ve kişisel hijyen özellikleri.

		Kontrol grubu (n=127)	MS hastaları (n=127)	p değeri
Doğumunuz nerede gerçekleşti?	Evde Sağlık kurumunda Diğer	88 35 3	78 45 4	0.369*
0-15 yaş arası yemekler ortak kaptan yenir miydi?	Evet Hayır Bazen	101 16 10	96 11 19	0.146*
Anneniz temizlik konusunda titiz miydi?	Evet Hayır Normal	60 0 67	52 1 74	0.383*
Siz temizlik konusunda hassas mısınız?	Çok hassasım Normal Hiç hassas değilim	55 71 1	55 67 5	0.249*
Son 1 yıldaki banyo sıklığınız?	Hergün Günaşırı Haftada 2 kez Haftada 1 kez 2 haftada 1 kez	18 45 52 9 3	14 38 50 21 4	0.194*

- * Pearson Chi-Square uygulandı.

Tablo VI'da hasta ve kontrol grubunun ailevi ve kişisel hijyen özellikleri karşılaştırıldı. Doğumlarının nerede gerçekleştiği, 0-15 yaş arasında yemeklerin ortak kaptan yenilmesi, annesinin ve kendisinin temizlik hassasiyeti ve son 1 yıldaki ortalama banyo sıklığı karşılaştırıldı. MS hastaları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo VII'de hasta ve kontrol grubunun ağız hijyeni karşılaştırıldı. MS hastaları ve kontrol grubu arasında 0-15 yaş arasında düzenli diş doktoruna gitme, şu an diş fırçalama sıklığı açısından anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0.05$), MS hastalarında 0-15 yaş arasında evde herkesin diş fırçası olması kontrol grubuna

göre daha yüksek bulundu. Aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p<0.05$).

Tablo VII. Hasta ve kontrol grubunun ağız hijyeni .

		Kontrol grubu (n=127)	MS hastaları (n=127)	p değeri
0-15 yaş arası düzenli diş doktoruna gittiniz mi?	Evet Hayır Bazen	6 97 24	12 88 27	0.271*
0-15 yaş arası evde herkesin ayrı diş fırçası var mıydı?	Evet Hayır	60 67	83 44	0.003**
Şu an diş fırçalama sıklığınız?	Günde 2-3 kez Günde 1 kez Haftada 1-2 kez Hiç fırçalamam	30 37 50 10	26 45 45 11	0.711*

- *Pearson Chi-Square uygulandı.
- **Fisher's Exact Test uygulandı.

Tablo VIII. Hasta ve kontrol grubunun el hijyeni.

		Kontrol grubu (n=127)	MS hastaları (n=127)	p değeri
Yemek öncesi el yıkama alışkanlığınız var mıdır?	Evet Hayır Bazen	114 0 13	109 4 14	0.126*
Yemek sonrası el yıkama alışkanlığınız var mıdır?	Evet Hayır Bazen	105 3 19	100 4 21	0.840*

- * Pearson Chi-Square uygulandı.

Tablo VIII'de hasta ve kontrol grubunun el hijyeni alışkanlığı karşılaştırıldı.Yemek öncesi ve yemek sonrası el yıkama alışkanlığı açısından MS hastaları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

5-TARTIŞMA

Charcot'nun ilk MS hastasının klinik ve patolojik özelliklerini tanımlamasının üzerinden 150 yıl geçmesine rağmen, MS'in etiyopatogenezi hala bilinmezliğini korumaktadır. Hastalığın birden fazla genin etkisi ve uygun çevresel etmenlerin birlikteliği sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir. Değişik çevresel faktörlerin hastalıktan sorumlu olabileceğine yönelik çalışmalar olmasına karşın, bunların hangi mekanizma ile hastalığı ortaya çıkardığı bilinmemektedir (54).

Hastalık klinik olarak kişiden kişiye değişmesine rağmen MS, bireysel farklılıklardan benzerlikler göstermektedir. Çok faktörlü, çok genli bir hastalık olduğu düşünülmeyle birlikte, bunun hastalığın homojenitesini nasıl açıklayabileceğine yönelik hipotezler eksiktir (54).

Bugüne kadarki hipotezlerden iki tanesi önerilmişti, ortak yönleri MS hastalığına yaygın bir mikrop değil, nadir bir patojenin neden olmasıydı.1. hipotez: Poliomyelit hipotezi poliomyelitin bebeklik döneminde edinildiğinde kazanılmış bağışıklığa daha az zarar verdiği, geç çocukluk ve erişkin döneminde ise MS riskini arttırdığını varsayar (55).

2.hipotez olan yaygınlık hipotezi Kurtzke ve arkadaşları tarafından savunulmuştur: Bu hipotez için Faroe Adalarında epidemik çalışmalar yapmıştır. Kurtzke ve diğerleri tarafından yapılan araştırmalara göre Faroes 1940'de ingilizler tarafından işgal edilene kadar Faroes yerlilerinde MS hastalığı hiç yoktu ve MS hastalığı işgalden sonra 1943-1960 yılları arasında göç eden ingiliz askerlerinin bulunduğu mahallelerde tespit edilmişti. MS hastalığına bireylerde olan yaygın, asemptomatik, inatçı bir enfeksiyonun nadiren primer enfeksiyondan yıllar sonra MS hastalığı gibi nörolojik semptomlara neden olduğunu önermiştir. Genel olarak bu veri İngiliz birlikleri tarafından tanıtılan bir çevresel faktörün MS sıklığında artışa yol açtığı olasılığını destekler.Ve bunun sebebinin bir salgın olabileceğine dikkat çekilmiştir (56). Kurtzke İngiliz

askerlerinin işgalinden önce adada yaşamış olan 2 MS hastasını 1957 yılında tespit etmiş ve bu kişiler belirtiler başlamadan önce en az 3 yıl Danimarka'da yaşadığı için analizlerden bu iki kişiyi dışlamıştır ve bu keyfi olduğu düşünülen dışlama eleştirilmiştir (57). Ancak Kurzke hipotezi İngiliz birlikleri tarafından taşınan bulaşıcı bir neden olduğunu tanıtmıştır. Kanıt olamasa da 1940 yılına kadar Faroes adasının kesinlikle EBV ile enfekte edildiği ve İngiliz birliklerinin gelmesi ile yeni bir EBV suşunun ortaya çıktığı düşünülebilir (55).

1.hipotez lehine düşünce daha genelleşerek hijyen hipotezi çıkmıştır. Hijyen hipotezi ise 30 yıl önce başlangıçta İsrail'de MS insidansında artış ve sanitasyon üzerine gözlemlerden sonra önerildi. Hijyen hipotezine göre; erken yaşamda poliomyelit modelinde olduğu gibi çeşitli bulaşıcı ajanlara maruz kalma MS hastalığına karşı koruyucudur,ancak sorumlu özel bir ajan yoktur (55).

Bunun durumu MS enfeksiyonuna yatkın olan bireylerde tetiklenen otoimmün bir reaksiyon açıklayabilir. Birden çok mikroorganizma ve enfeksiyonun yaşı rol oynar. Bu hipotez MS için düşük riskli bölgeden yüksek riskli bölgeye göç eden bireylerde MS hastalığına karşı koruyucu olması durumunu açıklayabilir; MS hastalarında kontrol grubuna göre yaşamın erken döneminde muhtemelen gelişmiş hijyenik koşullara bağlı olarak (Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan çalışma) enfeksiyona daha az maruz kalma söz konusudur (55).

Hijyen hipotezinde şu sınırlamalar dikkate alınmalıdır:

1.si enfeksiyöz ajanlar ve onların doğurduğu konak immün cevabının çeşitliliği ve çokluğu düşünüldüğünde tüm mikrop ve parazitlerin MS predispozanına katılmaktadır görüşü olasıdır. Oysa bazı enfeksiyonları arttırmanın otoimmün hastalıkları önlemeye katkıda bulunduğu bazı hayvan modellerinde gözlenmiştir (55). Böylece yeni önleyici ve terapötik önlemler formüle edilmeden hipotez eksik kalır. 2. ve en önemli sınırlama EBV paradoksudur. EBV seronegatif olan bireylerde MS riski oldukça düşüktür.Bu

kişilerin EBV pozitif akranlarında EBV, enfeksiyon yaşı ve sosyoekonomik statü arasında pozitif korelasyon olduğunu destekleyen bir kavram daha geliştirildi, ve bu kişilerin daha hijyenik yetiştirildiği öne sürüldü (58). Bu durumda EBV seronegatif kişilerde MS riski düşük olmalıdır, tersine bu kişilerin MS riskinin EBV pozitif akranlarına göre daha çok olduğu pediatrik MS çalışmalarında doğrulanmıştır (59,60).

EBV enfeksiyonunun MS riskininin dramatik artışı ile ilişkili olduğu ve EBV enfeksiyonunun yetişkin nüfusun % 95'inden fazla etkilediği gerçeği ile çalışmalar yıllardır belirsiz kalmıştır. Bu yüksek oran bireysel çalışmalarda güçlük çıkarmıştır. Yanılgı olabilecek olan endemik ülkelerde hemen hemen tüm çocuklar poliovirusla enfekte olsa da klinik olarak birkaç poliomyelit vakasına neden olur. Ayrıca ergenlik veya erişkinlik döneminde EBV enfeksiyonu öyküsü olan bireyler, böyle bir öyküsü olmayan bireylere göre geç yaşlarda MS geliştirme riski artar (Yüksek hijyenik ortama rağmen) (55).

Çalışmalardaki yaşamın geç döneminde EBV enfeksiyonu geçirmiş olanlarda erken dönemde geçirenlere göre MS riskinde olan belirgin artış hijyenik ortamda yetişmiş çocuklar için artan MS riskini yani hijyen hipotezini destekler. Ancak hala EBV paradoksu için alternatif açıklamalar gereklidir (55).

EBV paradoksu için başka bir olası açıklama EBV enfeksiyonu ve MS duyarlılığı ortak genetik belirleyicilere sahip olabilir. Bu durum için iki senaryo öne sürülebilir. Erişkinlikde halen seronegatif olan bireyler hem MS, hem EBV enfeksiyonuna dirençli olabilir. Bu açıklama kanıt Kanada ve Almanyada yapılan pediatrik MS çalışmalarıyla desteklenir. Bu çalışmada kontrol grubunda EBV negatifliği %28-54 iken aksine MS hastalarında %1-17 dir; bu durumu aynı popülasyonlarda sağlıklı erişkinlerde EBV için seronegatifliğin %10 dan daha az olması, EBV enfeksiyonu, genetik direnç kontrolü, çocuklarda düşük enfeksiyon oranı ile açıklanabilir. (59,60)

Diğer bir varsayımsal senaryo çocuklukta MS hastalığına ve virüse yatkınlığı arttıran bir genotip olmasıdır. Böyle bir genotip seropozitif çocuklar arasında artan MS riskini açıklayabilir ancak yaşamın geç döneminde EBV ile enfekte mononükleaz öyküsü olan bireylerde artan MS riskini açıklamaz (61). Farklı özgülükleri göz ardı edilemeyen birden fazla gen dahil daha karmaşık açıklamalar olsa da bugüne kadar sunulan veriler içinde en makul açıklama Hijyen hipotezi gibi görülmektedir (55).

MS'li kişilerde EBV ile ve VZV, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, HSV-1, HSV-2, CMV gibi virüslerle artan antikor titreleri bildirilmiştir. Ancak bu yükselmelerin nedensel önemi belirsizdir, sadece MS hastalığındaki immün disregülasyona bağlı olabilir (55).

Bu durumun anlaşılmasında EBV ve MS ilişkisi araştırılarak daha sonra MS geliştiren bireylerin serumunda antikor yanıtına bakılan çalışmalar yapıldı ve EBV'nin güçlü bir hücresel immünite belirleyicisi olabileceği gözlemlendi. Ancak bu durum MS için riskli bölgede yaşayıp düşük riskli bölgeye göç eden göçmenler arasında MS riskindeki azalmayı açıklayamaz. Bu durum düşük riskli bölgelerdeki bulaşıcı ve bulaşıcı olmayan diğer faktörlerin EBV için konak cevabını değiştirmesi ya da daha az eğilime sahip oldukları ile açıklanabilir (55,62,63).

İlk olarak 1966 yılında Leibowitz ve arkadaşları MS sıklığı ile çocukluk döneminde maruz kalınan yüksek düzeyde sanitasyon ortamının ilişkili olduğunu öne sürdü (64).

1989 yılında Strachan'ın yaptığı epidemiyolojik çalışmada, aile büyüklüğü ve alerjik rinit gelişimi arasında ters ilişki olduğu saptanmış ve büyük kardeşlerle hijyenik olmayan temasın alerjik hastalıkların gelişimini engelleyebileceği ileri sürülerek, bu görüş 'hijyen hipotezi' olarak formüle edilmiştir. Daha sonraki yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar hijyen hipotezinin tek bir etkenle ilişkili olmadığını, kişisel hijyenin artışı, aşılama oranlarında artış, azalmış

enfeksiyon oranı, antibiyotik kullanımında artış ve beslenmede olan değişikliklerin de rolü olduğunu göstermiştir (65).

Gelişmiş ülkelerde enfeksiyonların yayılmasını sınırlamak için batılı ülkelerin halk sağlığı önlemleri alması ile su, süt ve diğer gıda ürünlerinin sterilizasyonu ve pastörizasyonu, enfeksiyonlara karşı aşılama, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı artmış ve buna bağlı olarak Hepatit A (HAV), çocukluk çağı ishalleri, filaryaz, onchocercosis, şistozomiazis ve helmintler gibi paraziter hastalıklarda düşüş gözlenmiştir. Kötü sağlık standartlarına sahip ülkelerde insanlara kronik bu tür patojenlerin bulaşması söz konusudur ki bu ülkelerde alerjik hastalıkların prevalansı düşüktür. Bu ilişkinin altında yatan mekanizmalar henüz (immün sapma veya immün regülasyon) tam olarak açık değildir (66).

Genetik arka plan çocuğun geliştirmekte olan bağışıklık sistemini etkileyebilir. Bu hipotez doğrultusunda, multipl skleroz, astım, inflamatuvar barsak hastalıkları, Tip1 diyabet gibi bir çok otoimmün/atopik hastalıklara yüksek hijyen standartlarına sahip olan gelişmiş ülkelerde rastlanmaktadır . Bu durum ekonomik olarak gelişmiş tıbbi tesislerden dolayı daha iyi teşhis edilebilmelerine bağlanabilse de bu belirgin artışı açıklayamamaktadır (66).

Tip 1 Diyabet ve MS hastalıkları açısından ilk nesil göç çalışmaları insidansı düşük olan bir ülkeden gelen göçmenlerin çocuklarının hızla, ev sahibi ülke ile aynı insidansa sahip olduğunu göstermiştir . Bu durum Pakistandan'dan Birleşik Krallığa, ya da Asya'dan Amerika Birleşik Devletleri'ne göç eden göçmen ailelerinde diyabet hastalığı açısından ya da Amerika Birleşik Devletleri'ne göç eden Asya'lı göçmenlerde MS hastalığı açısından artan frekansları ile gösterilmiştir. Sistemik lupus eritematozus (SLE) prevalansı Batı Afrikalılara göre Amerika'ya göç eden Afrikalılarda çok daha yüksektir (66).

Fleming ve arkadaşları tarafından MS ve Trichuris trichiura enfeksiyonu küresel prevalansı arasında neredeyse ters coğrafi ilişki tanımlanmıştır. Bu durumda, hijyen hipotezine göre, çoğu çocukda geçirilmiş bir deneyim olarak

modifiye Th2-tipi immün cevabı veya düzenleyici T hücre aktivitesinde artış ile koruyucu etki yaparak yetişkinlikten sonraki alerji ve otoimmün hastalıkların nadir görülmesine neden olacaktır. Önceki çalışmalar mutlak enlem ve MS arasında doğrudan bir ilişki olduğunu göstermiştir, ancak Fleming ve arkadaşları tarafından yapılan ankette, bu ilişkinin birkaç istisnası vardı. Örneğin, MS'in nispeten seyrek görüldüğü ülkeler olan Kore, Arjantin ve Şili'de önemli düzeyde yüksek T.trichiura prevalansı gözlenmiştir. Ayrıca, Kudüs'te yapılan bir ankette, MS prevalansı aynı enlemde ikamete rağmen, Yahudi ve Arap nüfusundaki prevalansı birbirine ters tespit edildi. Irk, göç, tıbbi gözetim, güneş ışığına maruz kalma, beslenme, ya da diğer faktörler olarak analiz edip değişkenleri değerlendirmek için ileri çalışmalar gereklidir (67).

1978 ile 1994 yılları arasında Fransız Batı Hint Adaları'nda (FWI) MS sıklığında artışın bağırsak paraziter enfeksiyonlarında anlamlı bir azalma ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (68). Ayrıca MS sıklığının çocukluk döneminde Fransız Batı Hint Adaları'ndan Fransa'ya göç edip sonrasında geriye dönen göçmenlerde göç etmeyen adalılara göre iki kat daha yüksek olduğu bulundu. Yine bu iki grup arasında tespit edilen ABO kan grupları ve HLA-1 allel frekansları açısından anlamlı farklılıkları açıklamak için genetik varyasyon yerine çocukluk çağında geçirilen enfeksiyon riskleri dahil olmak üzere çevresel faktörlerin belirlenmesinde önemli rol alabileceği öne sürülmüştür (67).

Yazdanbakhsh ve arkadaşları hijyen hipotezini şöyle özetler; Sanayileşmiş ülkelerde geliştirilmiş hijyen, aşılama ve antibiyotik kullanımının sonucu olarak enfeksiyonların yoğun eksikliği ile insan bağışıklık sistemi değişebilir. Bu zararsız maddelere uygunsuz tepki alerji veya otoimmünite yol açar (69).

Hijyen hipotezine göre, modern sanayileşmiş toplumlarda, alerji ve otoimmün hastalıkların görülmesi sanitasyondaki ve kamu sağlığı alanındaki gelişmelerin beklenmeyen ters bir sonucudur. Hijyen hipotezi sadece "evrimsel normal" bulaşıcı hastalığa daha az maruz kalma nedeniyle genetik veya diğer yatkınlıklarda riski olan bireylerde otoimmün hastalığa katkıda önemli bir faktör olabileceğini ortaya koymaktadır (70).

Ayrıca, kısa bir süre içinde sabit bir popülasyonda allerji ve otoimmün hastalıkların görülme sıklığının hızlı artışı muhtemel çevresel faktörlerin neden olduğunu gösterir. Hijyen hipotezi epidemiyolojisi, temel immünoloji, hayvan modelleri ve insan üzerinde probiyotik ajan tedavi denemeleri araştırmaları ile desteklenmiştir. Araştırma sonucunda ortaya çıkan allerji ve otoimmünitede T-düzenleyici hücre aktivitesinde göreceli eksiklik bulunmuştur. T-düzenleyici hücre aktivitesi bazı hayvan modellerinde helmint ve bunlardan türetilen enfeksiyöz ajanlara maruz kalma ile elde edilmiştir (70).

Hijyen hipotezi MS ile ilgili mi? Bir yandan, hayvan modellerinde kanıtlar bazı önemli enfeksiyonların MS için nedensel ya da arttırıcı rol oynayabileceğini belirtti (70). Fallon ve Alcamı'nın gözlemi; hijyen hipotezini destekleyen bazı durumlarda, enfeksiyöz ajanlar tarafından üretilen immunomodulatory moleküllerin hastalığı önlediği veya şiddetini azaltmada yararlı olabileceğidir (71). Örneğin, hayvan modellerinde yapılan deneysel otoimmün ensefalomyelit, farelerle yapılan diğer laboratuvar çalışmalarında *Schistosoma mansoni* helminti ile farelerin immünizasyon veya enfeksiyonu ile MS hastalığının şiddetinin azalttığını göstermiştir (72,73,74). Aynı zamanda, araştırmacılar transgenik fareleri mikrop içermeyen koşullarda tutunca zamanla spontan demiyelinasyon, anti-miyelin basic protein ile şiddetli T-hücre reseptör cevabı gelişmiş olduğunu göstermiştir (75). Epidemiyoloji, son zamanlarda MS ve parazitik enfeksiyonların küresel dağılımı arasında iki yönlü bir ilişki olduğunu göstermiştir (67), ve çalışmalarda doğum sırası veya astım ile ilişkinin MS hastalığında artışa neden olması hijyen hipotezini desteklemiştir (76,77). Sonuçta, MS hastalığında immünolojik bulgular arasında, T-regulatory hücre aktivitesinde azalma olmuştur (78,79). Bu çalışmalar birlikte ele alındığında, MS hastalığı olasılığı ile ilgili olarak hijyen hipotezi hükümleri için, dolaylı da olsa, destek sağlamaktadır (70).

Correale ve Farez MS hastalığında Hijyen hipotezini geçerli kılan ilk doğrudan testi uygulayarak önemli bir deneyi rapor etmişlerdir;

12 MS hastasında hafif, asemptomatik intestinal parazitik enfeksiyonun sonradan neden olduğu eozinofiliyi tespit etti. Bu enfekte hastalar enfekte olmayan 12 MS hastası ile eşleştirilmiş ve 2 grup arasında, eozinofilinin tanımlanmasından önceki 2 yıl aralığında ya da başlangıcında klinik özellikleri açısından anlamlı farklılık olmadığı bulunmuştur. Standart tıbbi uygulamalar, tropikal tıp oteritelerinin önerisi ile endemik bölgelerde erişkinlerde asemptomatik hastalığı takiben genellikle tedaviye gerek kalmaması şeklindedir ve enfekte MS hastalarında antihelmint ilaç verilmemiştir. Her iki grup yaklaşık 4.5 yıl boyunca takip edilip MRI ve immünolojik parametreler açısından karşılaştırılmıştır. İki grup karşılaştırıldığında, enfekte olmayan MS hastalarına göre enfekte MS hastalarında dramatik olarak relaps sıklığı, sakatlık artışı, yeni veya genişleyen T2 MRG lezyonları ve gadolinyum verilmesinden sonra MRG lezyonlarında artma parametreleri için aktivitede göreceli azalma % 90'dan fazlaydı.. Buna ek olarak, immünolojik incelemeler enfekte MS hastalarının oldukça proinflamatuvar Th1 tipi ve daha bir antiparaziter Th2 tipi, sitokin yanıtları ile karakterize olduğunu göstermiştir. Ayrıca, enfekte olmayan MS hastaları ile karşılaştırıldığında enfekte MS hastalarında T-regulatuar hücrelerinin sayılarının arttığı bulunmuştur. Mekanistik çalışmalar enfekte MS hastalarında immunolojik değişiklikleri Smad7 sinyalleşmenin baskılanması yoluyla göstermiştir (80).

Özetle, Correale ve Farezi'nin araştırmasından anlaşılacak olan MS'de bu parazitik durum ile ilişkili olarak önemli klinik, MRG ve immünolojik faydalar gözlenmiş olup, bu durum hijyen hipotezi hükümleri ile tutarlı bulunmuştur. Bu araştırmalar ile MS nedenleri ve tedavisinde yeni anlayışlar ortaya çıkabilir. Bu çalışmanın negatif yönü, çalışma için antijen olarak miyelin basic proteinin bir epitopu seçilmiştir ve tek bir peptid bağımlılığı inceleme sonuçlarını bir dereceye kadar dar kapsamlı yapar. (70).

Örneğin, immün yanıt genellikle MS hastalığında yararlı düşünülebilir : proinflamatuvar Th1'e karşı daha bir antiparaziter Th2 tipi immün yanıt polarizasyonu olur ve MS hastalığında Th2 aktivitesi olması potansiyel olarak

immünopatolojiye ile ilişkilidir (81,82) ve bazı durumlarda bunu hatırlamak önemlidir. (Correale ve Farez çalışmada eozinofili ve sitokin değişikliklerini kanıtlamıştır (70).)

Yukarıda da bahsedilen Fallon ve Alcamı şöyle der; İnsan hastalıklarının bazıları bağışıklık yanıtında ortaya çıkan bozukluklarla olur. İmmün yanıtın etkilerinden kaçınmak ya da hafifletmek yoluyla immünomodülatör tedaviye temel oluşturulur. Patojenlerin tedavide kullanımı aşı veya zayıflatılmış patojene maruziyet yoluyla olur. İlk bakışta zayıflatılmış patojenlerle hastalıkların tedavisi fikri itici görünür. Bu bağlamda Iowa Üniversitesi'nde, aktif parazitik bileşenleri ve bunların etki mekanizmaları oldukça zayıflatılmış, nonpatojenik T. suis gibi organizma ile oral ve geçici gastrointestinal kolonizasyon yaparak tedaviler denenmiştir (70,71).

Sotgiu ve arkadaşları İtalyanın Sicilya adasında ve Sardunya'da bir akdeniz ülkesi olmasına rağmen son 40 yılda MS insidansı ve prevalansının dramatik olarak artması hakkında hijyen hipotezi ışığında sıtma eradikasyonu ve MS hastalığında artış arasında ilişki kurmak için araştırma yapmışlardır .Bu çalışma öncesi geriye gidildiğinde şu tespitler vardı:

Allerjik ve otoimmün hastalıklar Afrika'da nadirdi ancak dramatik olarak ABD'ne göç eden Afrikalı'larda gelişmesi durumuna çevresel değişimin neden olduğu düşünülmelidir (83).

Sardinyada yapılan çalışmalarda 2. dünya savaşı sonrası göç ile meydana gelen çevresel derin düzenlemeler ile daha hızlı ve geniş olan sıtma eradikasyonu sonrası yaklaşık 50 yıl sonra MS vakalarında patlama olduğu gözlenmiştir. Bunun kanıtları: Sıtma sonrası meydana gelen eradikasyon A30-B18-DR3 HLA haplotipleri'inde (Sardinya'da MS ile güçlü ilişkisi olan haplotipleri) sıtmanın yaygın olduğu bölgelerde yüksek bulunmuştur. Buna göre; TNF-promotor bölgesindeki bir tümör nekrozis faktörün (TNF)

polimorfizmlerinin Malarya ve MS ile ilişkili olduğu ve bu durumun Sardin'ya ve Sicilya'da diğer dünya nüfusuna göre 10 kat yüksektir (84).

Bu bağlamda makrofaj kaynaklı chitotriosidaseb (Chit) klinik olarak önemlidir. Makrofaj aktivasyonu ile plazma ve beyin omirilik sıvısı Chit seviyesi artışı MS ile sıkı ilişkilidir. Ayrıca mikroglia ve infiltratif makrofajlardan Chit üretimi nörolojik hasarın patogeneğinde belirleyici role sahiptir (85).

Chit, kitin içeren patojenlere karşı savunmada rol oynayan doğal bağışıklığın bir bileşenidir. Gaucher hastalığında, beta-talasemide (82), özellikle Plasmodium falciparum sıtması gibi parazitik enfeksiyonlarda makrofaj aktivasyonu ile seviyesi kronik olarak yükselir. Asemptomatik Chit aktivite eksikliği kafa nüfusunda yaklaşık %6, Sicilya'da %5.5 (%44 heterozigot) ve Sardin'ya ile İtalyan adalarında %3.7 (%33 heterozigot) bulunmuştur. Aksine bu Chit1 mutasyonu P. Falciparum sıtması ve diğer parazitler için endemik olan Afrika bölgelerinde yoktur (85).

Sotgiu ve arkadaşları Hijyen hipotezi ışığında sıtma eradikasyonu ile MS sıklığı artışı arasında ilişki kurmak için Sardunya, Sicilya ve Afrikalılarda Plazma Chit aktivitelerine bakmışlar. Bu 3 nüfus arasındaki Chit aktivite düzeyi farklılıklarını son derece anlamlı bulmuşlar. Afrikalı grupta plazma Chit aktivite düzeyi daha yüksek seviyededir. Sardunya ve Sicilya popülasyonunda homozigot veya heterozigot Chit1 gen polimorfizmi ile MS sıklığı arasında ters ilişki vardır (83). Evrimsel olarak gelişmiş insanlarda Chit1 hidrolitik aktivitesi kaybı ile kitin içeren patojenlerin eksikliği söz konusudur (86). Sardunya'da yüzyıllardır belgelenmiş olan Glukoz-6 fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği, talasemi gibi patolojiler P. falciparum'a karşı koruyucu olmuş ve anormal makrofaj reaktivasyonu yapmamışlardır. Sonuç olarak yeni çevresel faktörler, doğuştan gelen bağışıklık, eski koruyucu antisıtma emanetleri aracılığı ile MS Sardunya'da son birkaç 10 yıl içinde açıklanamayan bir epidomiyolojik artışa neden olmuştur (87-89).

Silja Conradi ve arkadaşlarının 2011 yılında Berlin'de yaptıkları bir çalışmada bizim çalışmamızla benzer olarak 245 MS hastası, 296 kontrol grubundan anketler değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılanların çocukluk ve gençlik yıllarındaki kişisel ve toplumsal hijyen yönleri dahil çevresel faktörleri standart bir anketle araştırıldı. Katılımcıların astım, Tip-1 diyabet, romatizmal hastalık varlığı açısından tıbbi geçmişi sorgulandı. Cinsiyet, doğum yılı, ikamet ettiği yer, doğum yeri, 0-6 yaş ve 6-16 yaş arasındaki ikamet yeri, 0-2, 2-6 ve 6-16 yaşları arasında evcil hayvan ya da çiftlik hayvanları ile temas, doğum sayısı ve kardeşlerinin doğum sırası, büyük kardeş sayısı, erken çocukluk döneminde 0-3 yaş arası günlük bakım sorgulandı. Gençlik ve çocukluk çağında temel yaşam ortamı kentsel, kasaba ve kırsal olarak ayrıldı. Yapılan ankette en az 2 büyük kardeşi olanlarla MS gelişimi arasında güçlü bir ters ilişki tespit edilirken en az 3 büyük kardeşi olan için istatistiksel olarak anlamlılık bulunmuştur. Büyük kardeşlerle yaşamın erken döneminde hijyenik olmayan temas ile MS geliştirme riskinin azaldığı anlamına gelebilir. 0-3 yaşlarında günlük bakım alanlarda MS gelişme riski azalmış olarak belirlendi. Evcil hayvan ya da çiftlik hayvanları ile temas ile MS sıklığı arasında ilişki bulunamadı. Çalışmada şaşırtıcı olarak 0-6 yaş arasında kentsel alanlarda yaşama ile MS gelişme riski arasında negatif bir ilişki bulunurken kırsal kesimde yaşama ile MS gelişimi arasında pozitif ilişki belirlenmiş. Bu durum Almanya gibi gelişmiş ülkelerde sağlık standartları ve enfeksiyon olasılığı açısından kentsel ve kırsal kesim yaşamı arasında fark olmaması ile açıklanmıştır. Kentsel yaşamda çocuklarda aynı yaş çocuklarla toplu taşımada temas sonucu enfeksiyöz patojenlerin bulaşma riskinin daha yüksek olduğu savunulmuştur. Bu sonucu daha önce Fromont ve arkadaşları tarafından Paris'de yapılan çalışmada MS prevalansının daha düşük olması ile benzer bulmuşlar ve bu durumu Fromont ve arkadaşları Paris'e olan göçe bağlı olarak açıklamaya çalışmışlar. Bu iki sonucu göz önüne alarak Silja Conradi ve arkadaşları MS'de kırsal -kentsel kıyaslamının yanlış olduğu inancına varmışlardır. Ancak yaptıkları anketi takipli MS hastalarının %62'si yanıtlamış olup yanıt oranı yaşlı hastalarda daha yüksek olduğu için, bir seçim yanlılığı mevcut olabileceğini düşünmüşlerdir. Sonuç olarak çalışmada atfedilen risk faktörleri >32 yaş, kadın olmak, 0-3 yaş arasında günlük bakım almamak, 0-6

yaş arasında <100.000 nüfuslu yerleşim yerinde yaşamak, birinci ya da ikinci çocuk olmak olarak belirlenmiştir (90).

Ülkemizde bu alanda yapılan tek bir çalışma mevcuttur. 2011 yılında yayınlanan M.Pehlivan ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada bizim çalışmamıza benzer bir anket uygulanmıştır. Bu çalışmada Merkezi sinir sisteminin başka bir kronik inflamatuvar hastalığı olan Nöro-Behçet hastalığı (NBD) ile hijyen hipotezi arasındaki ilişkiyi tanımlamak için yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş NBD (n = 50), kontrol MS (n = 50) ve baş ağrısı (n = 50) hastalarında hijyen koşulları ve uygulamaları değerlendirecek çoktan seçmeli bir anket uygulanmıştır. Bu üç grup arasındaki kişisel hijyen alışkanlıkları, sosyokültürel özellikleri, yaşam şartları değerlendirildi. Genel olarak, NBD hastaları MS ve baş ağrısı kontrol gruplarına göre daha düşük sosyo-ekonomik durum ve daha kötü hijyen koşullarını gösterirken MS hastaları ise en yüksek sosyo-ekonomik ve hijyen özelliklere sahip olarak belirlenmiştir. Hayvan barınağına yakın yaşama, yakıt olarak tezek kullanma, toprak tabanlı evde yaşama, kanalizasyon sistemi olmayan evde yaşama, intestinal parazit geçmişi karşılaştırıldığında NBD hastalarında MS ve baş ağrısı hastalarına göre önemli ölçüde fazla bulunmuştur. Yine NBD hastalarının yıkanma ve diş fırçalama frekansları MS ve baş ağrısı hastalarına göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Genel olarak çalışmada MS ve baş ağrısı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken sadece MS hastalarında baş ağrısı hastalarına göre intestinal parazit öyküsü önemli ölçüde az olarak belirlenmiştir. Bu kötü hijyen koşulları, enfeksiyöz ajanlara maruz kalma duyarlılığını artırabilir, en azından kısmen, NBD patogeneze katılan inflamatuvar yanıtları tetikleyebilir şeklinde sonuca varılmıştır. Sonuç olarak bu çalışma MS hastalarının daha hijyenik yaşam şartlarına sahip kişilerde olduğu görüşünü desteklemektedir (91).

Bizim çalışmamızda 31 sorudan oluşan sağlık anketi ile Afyon bölgesinde yaşayan MS hastalarının hijyen ve yaşam şartları sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Yaptığımız çalışmada İki grup arasında en son yaşadıkları

yerleşim yeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken 0-15 yaş arasında yaşadıkları yerleşim yeri olarak MS hastalarında il merkezinde yaşam oranı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi. bu sonuç Ülkemiz'de yapılan diğer çalışma ile paralellik gösteriyordu. buna göre elde ettiğimiz veriler 0-15 yaş arasında kentsel yaşam MS gelişimi ile pozitif ilişkili bulundu. Bu durum MS'in çevresel faktörler içerisinde savubulan Hijyen hipotezini desteklemektedir. Yukarıda bahsedilen Silja Conradi ve arkadaşlarının 2011 yılında Berlin'de yaptıkları çalışmada ise MS'in kırsal kesimde daha fazla görülmesi sonucu ile bizim çalışmamız ters ilişki görünmektedir. Ancak Türkiye'de özellikle Afyon bölgesi gibi tarım ve hayvancılıkla geçimini sağlayan gelişmekte olan bölgelerde il merkezinde yaşama ile köy yaşamı arasında köy yaşamı lehine belirgin kötü hijyen koşulları mevcuttur. Bu durum göz önüne alındığında bizim çalışmamızda MS hastalarının 0-15 yaş arasında il merkezinde yaşama oranlarının yüksek çıkması Hijyen hipotezi için anlamlıdır.

Hasta ve kontrol grubunun sosyokültürel özellikleri eğitim düzeyi ve birey başına düşen aylık gelir düzeyleri karşılaştırıldığında İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. 0-15 yaş arasında tarım ve hayvancılıkla uğraşma oranı kontrol grubunda MS hastalarına göre daha fazla bulundu. Aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi. Eve yakın hayvan barınağı varlığı açısından ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı .

Hasta ve kontrol grubunun 0-15 yaş arasında ev yaşamı şartları karşılaştırıldı. Evdeki oda sayısı, evde kaç kişi yaşadıkları, zemini toprak evde yaşama, evde kullanılan ısınma kaynağı açısından karşılaştırıldığında MS hastaları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. 0-15 yaş arasında yaşadıkları evdeki tuvalet sistemi MS hastalarında daha çok kanalizasyon sistemi iken kontrol grubunda foseptik oranının daha fazla olduğu görüldü. İçme suyu kullanım şekli olarak MS hastalarında 0-15 yaş arasında musluk suyu kullanımı kontrol grubuna göre daha fazla iken, kontrol grubunda

ise çeşme veya dereden taşıma su kullanım oranının yüksek bulunduğu görüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak belirlendi. Isınma kaynağı olarak tezek kullanımı kontrol grubunda MS hastalarına göre daha fazla bulundu. İki grup arasında İstatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi. Bu iki sonuç hijyen hipotezini desteklemektedir. Dolayısıyla Afyon bölgesinde yaşayan MS hastalarının kontrol gruba göre yaşam şartları açısından daha hijyenik ortamlarda yetiştikleri saptanmıştır. Hijyen hipotezinde yer alan büyük kardeşlerle hijyenik olmayan temasın MS hastalığına karşı koruyucu olduğu göz önüne alınarak 0-15 yaş arasında evde kaç kişi yaşadıkları sorusunu sorduk. Ülkemizde ataerkil aile yapısı ve sosyokültürel özelliklere bağlı olarak büyük ebebeynler ve yakın akrabalarla aynı evde yaşam oranı yüksektir. Bu sebeple bu soruyu büyük kardeş sayısı olarak sormadık. Ancak büyüdükleri evde birey sayısı açısından MS ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulamadık.

Paraziter enfeksiyon öyküsü ve bilinen allerjik hastalık öyküsü karşılaştırıldığında MS hastaları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı .

Doğumlarının nerede gerçekleştiği, 0-15 yaş arasında yemeklerin ortak kapta yenilmesi, annesinin ve kendisinin temizlik hassasiyeti ve son 1 yıldaki ortalama banyo sıklığı karşılaştırıldığında MS hastaları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bu soruda Afyon bölgesinde yemeklerin her zaman ortak kaptan yenmesinin bir gelenek olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle ankete katılan hasta ve kontrol grubundaki hastaların çoğu 0-15 yaş arasında yemeklerin ortak kaptan yendiği ev yaşamı şartlarına sahipti. Yine ankette hasta ve kontrol grubuna annesinin ve kendisinin temizlik konusundaki hassasiyeti sorulduğunda soruya hijyen kavramından çok evdeki genel temizlik algılanarak bu yönde yanıt verildiği gözlenmiştir. Ayrıca MS hastaları ve kontrol grubu arasında 0-15 yaş arasında düzenli diş doktoruna gitme, şu an diş fırçalama sıklığı açısından anlamlı bir fark bulunmazken , MS hastalarında 0-15 yaş arasında evde herkesin ayrı diş fırçası olması kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı

olduğu belirlendi . Bu sonucu da Hijyen hipotezini destekler nitelikte bulduk. Yemek ncesi ve yemek sonrası el yıkama alışkanlığı açısından MS hastaları ve kontrol grubu arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı .

6-SONUÇ

Sonuç olarak bizim çalışmamıza göre Afyon bölgesinde yaşayan MS hastaları kent yaşamından geldikleri, hayvanlarla daha az temas halinde oldukları, kişisel ağız temizliği, ve içme suyunun kontaminasyonu ve evdeki tuvalet sistemi bakımından daha hassas şartlarda büyüdükleri ve büyüdükleri ortamda sağlıklı yöntemlerle ısındıklarını tespit ettik. dolayısıyla bölgemiz MS hastalarının yaşamının ilk yıllarında benzer sosyoekonomik ve kültüre sahip sağlıklı kontrol gruba göre daha iyi hijyen şartlarında büyüdükleri ortaya konmuştur. Bu sonuç, hayatın erken dönemlerinde aşırı steril ortamlarda yetişmenin MS açısından bir çevresel risk faktörü olabileceği tezini desteklemektedir.

7-ÖZET

Multipl Skleroz (MS), çeşitli genetik ve çevresel faktörlerin karmaşık ilişkileri ile tetiklenen otoimmünite nedeniyle ortaya çıktığı düşünülen, santral sinir sistemine ait demyelinizasyon ile karakterize bir hastalıktır. Çevresel faktörler içinde coğrafi ve ırksal dağılım, göç yaşı, enlem ve güneş ışınları, D vitamini, enfeksiyöz ajanlar önde gelen nedenler arasındadır. Onun için MS'li hastaların büyürken hijyen koşulları üzerinde çok araştırma yapılmıştır. Hijyen hipotezi özellikle batı ülkelerinde enfeksiyon insidansının azalması ile otoimmün hastalıkların insidansının artmasını açıklamak için ortaya atılmış bir hipotezdir. Acaba bölgeye has yaşam şartları erken dönemde çocuğun T hücre bağışıklık sistemini üzerinden etki ederek yaşamın ileriki yıllarında MS gibi otoimmün hastalıkların oluşmasında etkili olabilir mi? Bu çalışmadaki amacımız MS hastalarının hayatının erken yıllarındaki hijyen açısından yaşam şartlarını belirleyerek hijyen şartlarının hastalığın oluşmasında bir risk faktörü olup olmadığını ortaya koymaktır.

Çalışmaya, Ocak 2009 ile Mart 2013 tarihleri arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı Demyelinizan hastalıklar Polikliniği'nde takip edilmekte olan 127 Multipl Skleroz hastası ve aynı bölgede yaşayan benzer sosyokültürel seviyede 127 sağlıklı gönüllü kontrol grubu alındı. Bu kişilere doğumundan şimdiye kadar hijyen şartlarını gösteren yarı yapılandırılmış anket yüz yüze görüşülerek uygulandı.

Yaptığımız ankette iki grup arasında en son yaşadıkları yerleşim yeri, eğitim düzeyi, birey başına düşen aylık gelir düzeyleri, eve yakın hayvan barınağı, evdeki oda sayısı, evde kaç kişi yaşadıkları, zemini toprak evde yaşama, evde kullanılan ısınma kaynağı, paraziter enfeksiyon öyküsü, bilinen allerjik hastalık öyküsü, doğumlarının nerede gerçekleştiği, 0-15 yaş arasında yemeklerin ortak kapta yenilmesi, annesinin ve kendisinin temizlik hassasiyeti ve son 1 yıldaki ortalama banyo yapma sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($P>0.05$). 0-15 yaş arasında yaşadıkları yerleşim yeri, 0-15 yaş arasında tarım ve hayvancılıkla uğraşma oranı, evdeki tuvalet sistemi, İçme

suyu kullanım şekli, Isınma kaynağı olarak tezek kullanımı , 0-15 yaş arasında evde herkesin ayrı diş fırçası olması karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlendi ($P<0.05$). Bu fark MS hastalarının daha kentsel yaşam tarzı, daha hijyenik ve daha steril ortamlarda büyüdüklerini gösteriyordu.

Afyon bölgesinde yaşayan MS hastalarının kent yaşamından geldikleri, hayvanlarla daha az temas halinde oldukları, kişisel ağız temizliği, içme suyunun kontaminasyonu ve evdeki tuvalet sistemi bakımından daha hassas şartlarda büyüdükları ve büyüdükları ortamda sağlıklı yöntemlerle ısındıklarını tespit ettik. Dolayısıyla bölgemiz MS hastalarının yaşamının ilk yıllarında benzer sosyoekonomik ve kültüre sahip sağlıklı kontrol gruba göre daha iyi hijyen şartlarında büyüdükları ortaya konmuştur. Bu sonuç, hayatın erken dönemlerinde aşırı steril ortamlarda yetişmenin MS açısından bir çevresel risk faktörü olabileceği tezini desteklemektedir.

8-SUMMARY

HYGIENE AND LIVING CONDITIONS IN THE PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Multiple sclerosis (MS) is a disease characterized by demyelination in the central nervous system considered to be triggered by complex interactions between various genetic and environmental factors. The leading environmental factors include geographical and racial distribution, age at the time of migration, altitude and sunlight, vitamin D, and the infectious agents. Thus, many studies were conducted on hygienic conditions of the patients with MS during their growth period. The hygiene hypothesis has been suggested especially in the western countries due to reduced incidence rates of the infectious diseases. Can the living conditions in the region play a role in development of auto-immune diseases such as MS in advanced ages by exerting effects on immunity system of T cells in early years of life? Objective of the present study was to determine living conditions of the patients with MS in early years of their live in terms of hygienic conditions and thus establishing whether hygienic conditions are risk factors in development of the disease.

The present study included a total of 127 patients with MS being followed in outpatient clinic of demyelinating diseases of Neurology Department of Hospital of Afyon Kocatepe University between January 2009 and March 2013 and 127 healthy volunteers living in the same region at similar sociocultural level as control subjects. The subjects underwent semi-structured interviews to find out their hygienic conditions since their birth.

There were no significant differences between two groups in terms of the last living place, educational level, income level per capita, animal shelters close to home of the patient, number of rooms in the home, number of persons living in the home, living in a house with soil floor, heat source used in the home, history of parasitic diseases and known allergic conditions, setting of their birth,

having meals in common dishes with family members, the patient's and his/her mother's being sensitive on subject of cleanness, and average frequency of having bath during the last year ($P > 0.05$). Statistically significant differences were found between two groups in terms of living place between years 0 and 15 of life, rate of dealing with livestock between years 0 and 15 of life, toilet system in the house, type of drinking water, using cow dung as fuel, and whether everybody in the home had separate tooth brush between years 0 and 15 of life ($P < 0.05$). This difference indicated more urban life style of the patients with MS and that they grew up in more hygienic and sterile environments.

We found that the patients with MS living in Afyon region were coming from urban life, having less contact with the animals, grew up with more sensitive conditions in terms of individual oral cleanness, contamination of drinking water, and toilet system in the house, and they heated their environment with healthier methods. Thus, it was concluded that the patients with MS in our region grew up in more hygienic conditions than the healthy control group with similar socioeconomic and cultural level. This supports the thesis that growing in excessively sterile conditions in the early years of life might be an environmental risk factor in MS.

9- KAYNAKLAR

1. Adams and Victor's, Multipl Skleroz Principles of Neurology. 9.baskı (Çev.Ed: Emre M) s.771-790, Güneş Kitapevi, İstanbul, 2008.
2. Compston, A. ve Coles, A., Multiple Sklerozis. Lancet, 2008.372(9648): p. 1502-17.
3. Ebers GC, Sadovnick AD. Epidemiology. In: Paty DW, Ebers GC (eds), Multiple Sclerosis. FA Davis Company, Philadelphia 1998, pp 5-28.
4. Kurtzke JF. Epidemiology and etiology of multiple sclerosis. Phys Med Rehabil Clin North Am 2005; 16: 327-349
5. Yazdan bakhsh M, Kremsner PG, van Ree R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. Science 2002;296:490–494.
6. Ascherio and Munger: Environmental Risk Factors for MS; Ann Neurol 2007; 61:288–299, part II noninfectious factors. 61:504-513
7. Lassmann, H., Bruck, W. ve Lucchinetti, C.F., The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. Brain Pathol, 2007. 17(2): p. 210-8.
8. Lassmann, H., Mechanisms of inflammation induced tissue injury in multiple sclerosis. J Neurol Sci, 2008. 274(1-2): p. 45-7.
9. Murray TJ. Multiple Sclerosis. The History of a Disease. 2005.
10. Oğul E (editör). Klinik Nöroloji. In: İdiman E, Turan ÖF. Demiyelinizan hastalıklar. Birinci edisyon. İstanbul: Nobel & Güneş; 2002. 159-85.
11. Öge E, Baykam B (editor). Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Nöroloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2011. 603-30.
12. Dutta R, Trapp BD. Pathogenesis of axonal and neuronal damage in multiple sclerosis. Neurology 2007;68(3):22- 31
13. Aeron EM, Fred DL, Patricia KC. Multiple Sclerosis in Clinical Practice. First ed. London: Taylor & Francis Group; 2003;103-29
14. Rowland PL. Meritt's Textbook of Neurology, Tenth Edition, Multiple Sclerosis Section XIX., Chapter 133: 773-792, 2000.
15. Tunalı G. Epidemiyoloji. Türkiye Klinikleri Nöroloji Multipl Skleroz Özel Sayısı 3(2):161-164, 2004.

16. Willer CJ, Dyment DA, Risch NJ, Sadovnick AD, Ebers GC; Canadian Collaborative Study Group. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis Proc Natl Acad sci USA 2003 OCT 28;100:12877-82
17. Kampman MT, Brustad M. Vitamin D: a candidate for the environmental effect in multiple sclerosis - observations from Norway. Neuroepidemiology 2008;30(3):140-146.
18. Ron Milo, Esther Kahana Multiple sclerosis: Geoepidemiology, genetics and the environment, Autoimmunity Reviews 2010;A387-A394
19. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM. Çeviri editörü: Tan E, Özdamar SE. Neurology in Clinical Practice. Beşinci edisyon. İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık; 2008 .pp.1583-1621
20. Hanneman KK, Cooper KD, Baron ED. Ultraviolet immunosuppression: Mechanisms and consequences. Dermatol Clin 2006; 24:19-25
21. Compston DAS, Confavreux C, Lansman H, McDonald WI, Miller D, Noseworthy J, Smith K, Wekele H, Mc Alpine's Multiple Sklerosis. Fourth edition, Churchill Livingstone Elsevier, London 2005
22. Nöroloji Temel Kitabı. Editör: Emre M. 1. baskı, Ankara: Güneş tıp Kitabevi; 2013. pp.1112-1135
23. Lucchinetti C, Paris J, Brück W. The pathology of multiple sclerosis. Jerry S Wolinsky, Neurology Clinics-Multiple sclerosis. 1st ed., Philadelphia, W.B. Saunders Company; 2005. p.77-105
24. Lucchinetti C, Bruck W, Rodriguez M, Lansmann H. Distinct patterns of multiple sclerosis pathology indicate heterogeneity on pathogenesis. Brain Pathol 1996;6:259-274
25. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: Implications for diagnosis and therapy. TRENDS in Molecular Medicine. 2001;7:115-121.
26. Terzi M. Multiple sklerozda patoloji ve patogenez. MS Akademisi Türkiye .Editör: Eraksoy M. 2010;14-18
27. Conlon, P., Oksenberg, J.R., Zhang, J., & Steinman, L. 1999, The immunobiology of multiple sclerosis: an autoimmune disease of the central nervous system, Neurobiol Dis, vol.6, pp.149-166.

28. İduman E. Multipl Skleroz'un İmmunopatogenezi.Turkiye Klinikleri Noroloji Dergisi. 2004; 2: 171-176
29. Dhip -Jalbu S, Arnold DL, Clevand DW, Fisher M, Friedlander RM, Mouradian MM, Przedborski S, Trapp BD, Wyss-Coray T, Yong VW. Neurodegeneration and neuroprotection in multiple sclerosis and other neurodegenerative diseases. Journal of Neuroimmunology 2006;176:198-215.
- 30.Dhip -Jalbu S. Pathogenesis of myelin/oligodendrocyte damage in multiple sclerosis. Neurology 2007;68:S13-S21.
- 31.Abbas AK, Lichtman AH, Cellular and molecular immunology. Fifth edition.Philadelphia.2003.
- 32.Dittel BN. CD4 T Cells: Balancing the Coming and Going of Autoimmune-Mediated Inflammation in CNS. Brain and Behavioral Immunology 2008;22:421-430.
33. Noseworthy'nin JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG .Multiple sclerosis. N Eng J Med 2000; 343 (13): 938-952
34. Hohlfeld R, Meini E, Dornmair K. B-and T-cell responses in multiple sclerosis: Novel approaches offer new insights. Journal of the Neurological Sciences 2008; 274:5-8
35. Weiss HA, Jason M. Millward, Trevor Owens. CD8+ T cells in inflammatory demyelinating disease.Journal of Neuroimmunology 2007; 191:79-85.
36. Man S, Ubogu EE, Richard M.Ransohoff.Inflammatory cell migration into the central nervous system: a few new twists on an old tale. Brain pathology 2007; 17:243-250
- 37.Gandhi R, Laroni A, Weiner HL. Role of the innate immune system in the pathogenesis of the multiple sclerosis. Journal of Neuroimmunology 2010; 221:7-14
- 38.Takeuchi H. Neurotoxicity by microglia: Mechanisms and potential therapeutic strategy.Clinical and Experimental Neuroimmunology 2010;1:12-21.
39. Keegan, B.M. ve Noseworthy, J.H., Multiple sclerosis. Annu Rev Med, 2002. 53: p. 285-302.
- 40.Pula, J.H. ve Reder, A.T. Multiple sclerosis.PartI:neuro-ophthalmic manifestations. Curr Opin Ophthalmol, 2009. 20(6): p. 467-75.

41. Feinstein, A., The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Can J Psychiatry*, 2004. 49(3): p. 157-63.
42. Krutzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS) *Neurology*. 1983; 33: 1444-1452.
43. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001; 50: 121-7
44. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic Criteria for multiple sclerosis: 2005 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol*. 2005; 58: 840-846.
45. Eraksoy M, Akman-Demir G. Merkezi sinir sisteminin miyelin hastalıkları. A. Emre Öge (editör). *Nöroloji*. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2009: 505-534.
46. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999; 46: 878-886.
47. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med*. 2000; 343: 898-904.
48. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Extended use of glatiramer acetate is well tolerated and maintains its clinical effect on MS relapse rate and degree of disability. *Neurology*. 1998; 50: 701-708.
49. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899-910.
50. Luchinetti CF, Hohlfeld R (volume eds). *Multiple sclerosis 3*. Saunders Elsevier, 2010.
51. Fernández O, Fernández V, De Ramón E. Azathioprine and methotrexate in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2004; 223: 29-34.
52. Bornstein MB, Miller A, Slagle S, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized, two-center, pilot trial of Cop 1 in chronic progressive multiple sclerosis. *Neurology* 1991; 41(4): 533-539.

53. Özakbaş S. Multipl sklerozda sepmptomatik tedavi. Nöropsikiyatri Arşivi 2011; 48 Özel Sayı 2: 83-9 . Archives of Neuropsychiatry 2011; 48 Supplement 2: 83-9.
54. M. Kürtüncü, M. Eraksoy. Multipl Skleroz Epigenetik bir hastalık oabilir mi? İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye Nöropsikiyatri Arşivi 2008; 45 Özel Sayı: 15-20.
55. Ascherio A, Munger KL. Environmental Risk Factors for MS. Ann Neurol 2007; 61:288-299.
56. Kurtzke JF. Epidemiologic evidence for multiple sclerosis as an infection. Clin Microbiol Rev 1993;6:382– 427.
57. Poser CM, Hibberd PL. Analysis of the ‘epidemic’ of multiple sclerosis in the Faroe Islands. II. Biostatistical aspects. Neuroepidemiology 1988;7:181–189.
58. Warner HB, Carp RI. Multiple sclerosis and Epstein-Barr virus. Lancet 1981; 2:1290.
59. Alotaibi S, Kennedy J, Tellier R, et al. Epstein-Barr virus in pediatric multiple sclerosis. JAMA 2004; 291:1875–1879.
60. Pohl D, Krone B, Rostasy K, et al. High seroprevalence of Epstein-Barr virus in children with multiple sclerosis. Neurology 2006; 67:2063–2065.
61. Thacker EL, Mirzaei F, Ascherio A. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a meta-analysis. Ann Neurol 2006;59:499 –503.-Ascherio and Munger: Environmental Risk Factors for MS.
62. Lennette ET, Rymo L, Yadav M, et al. Disease-related differences in antibody patterns against EBV-encoded nuclear antigens EBNA 1, EBNA 2 and EBNA 6. Eur J Cancer 1993; 29A:1584–1589.
63. Kusunoki Y, Huang H, Fukuda Y, et al. A positive correlation between the precursor frequency of cytotoxic lymphocytes to autologous Epstein-Barr virus-transformed B cells and antibody titer level against Epstein-Barr virus-associated nuclear antigen in healthy seropositive individuals. Microbiol Immunol 1993;37: 461– 469.
64. Leibowitz U, Atonovsky A, Medalie JM, Smith HA, Halpern L, Alter M. Epidemiological study of multiple sclerosis in Israel. II. Multiple sclerosis and level of sanitation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1966;29:60–68.

65. Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci* 2001;22:117–139.
66. H. Okada, C. Kuhn, H. Feillet and J.-F. Bach. 2010 British Society for Immunology, *Clinical and Experimental Immunology*, 160: 1–9.
67. Fleming JO, Cook TD. Multiple sclerosis and the hygiene hypothesis. *Neurology* 2006; 67:2085–2086.
68. Cabre P, Signate A, Olindo S, Merle H, Caparros-Lefebvre D, Bera O, Smadja D. Role of return migration in the emergence of multiple sclerosis in the French West Indies. *Brain* 2005;128:2899–2910.
69. Yazdanbakhsh M, Kremsner PG, van Ree R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science* 2002;296:490–494.
70. John Fleming, MD, and Zsuzsanna Fabry, PhD, Fleming and Fabry: Hygiene Hypothesis and MS, *Annals of Neurology* Vol 61. No 2. February 2007.
71. Fallon PG, Alcami A. Pathogen-derived immunomodulatory molecules: future immunotherapeutics? *Trends Immunol* 2006; 27:470–476.
72. Sewell DL, Reinke EK, Hogan LH, et al. Immunoregulation of CNS autoimmunity by helminth and mycobacterial infections. *Immunol Lett* 2002;82:101–110.
73. Sewell D, Qing Z, Reinke E, et al. Immunomodulation of experimental autoimmune encephalomyelitis by helminth ova immunization. *Int Immunol* 2003;15:59–69.
74. La Flamme AC, Ruddenklau K, Backstrom BT. Schistosomiasis decreases central nervous system inflammation and alters the progression of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Infect Immun* 2003;71:4996–5004.
75. Lafaille JJ, Nagashima K, Katsuki M, Tonegawa S. High incidence of spontaneous autoimmune encephalomyelitis in immunodeficient anti-myelin basic protein T cell receptor transgenic mice. *Cell* 1994;78:399–408.
76. Ponsonby AL, van der Mei I, Dwyer T, et al. Exposure to infant siblings during early life and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2005;293:463–469.

77. Ponsonby AL, Dwyer T, van der Mei I, et al. Asthma onset prior to multiple sclerosis and the contribution of sibling exposure in early life. *Clin Exp Immunol* 2006; 146: 463– 470.
78. Baecher-Allan C, Hafler DA. Human regulatory T cells and their role in autoimmune disease. *Immunol Rev* 2006;212: 203–216.
79. Viglietta V, Baecher-Allan C, Weiner HL, Hafler DL. Loss of functional suppression by CD4₊CD5₊ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. *J Exp Med* 2004;199: 971–979.
80. Correale J, Farez M. Parasite infections modulate the immune response in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007;61: 97–108.
81. Lassmann H, Ransohoff RM. The CD4-Th1 model for multiple sclerosis: a critical re-appraisal. *Trends Immunol* 2004;25: 132–137.
82. Tremlett HL, Evans J, Wiles CM, Luscombe DK. Asthma and multiple sclerosis: an inverse association in a case-control general practice population. *Q J Med* 2002;95:753–756.
83. Stefano Sotgiu , Andrea Angius , Ashton Embry , Giulio Rosati ,Salvatore Musumeci. Hygiene hypothesis: Innate immunity, malaria and multiple sclerosis. *Medical Hypotheses* (2008) 70, 819–825.
84. Pugliatti M, Solinas G, Sotgiu S, et al. Multiple sclerosis distribution in northern Sardinia: spatial cluster analysis of prevalence. *Neurology* 2002;58:277–82.
85. Sotgiu S, Barone R, Arru G, et al. Intrathecal chitotriosidase and the outcome of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006;12:551–7.
86. Gianfrancesco F, Musumeci S. The evolutionary conservation of the human chitotriosidase gene in rodents and primates. *Cytogenet Genome Res* 2004;105:54–6.
87. Siniscalco M, Bernini L, Latte B. Favism and thalassemia in Sardinia and their relationship to malaria. *Nature* 1961;17: 1179–80.
88. Sotgiu S, Fois ML, Arru G, et al. Multiple sclerosis: peripheral mononuclear cells inhibit *Plasmodium falciparum* growth and are activated by parasite antigen. *J Vect Borne Dis* 2006;43:130–2.

89. Malaguamera L, Musumeci S. The immune response to Plasmodium falciparum malaria. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:472–8.
90. Conradi S, Malzahn U, Schröter F, et al. Environmental factors in early childhood are associated with multiple sclerosis: a case-control study. *BMC Neurology* 2011, 11:123
91. Pehlivan M, Kürtüncü M, Tüzün E, et al. The comparison of socio-economic conditions and personal hygiene habits of neuro-Behçet's disease and multiple sclerosis patients. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 214 (2011) 335– 337.

EK1.

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Nöroloji Anabilim Dalı

Sağlık Anketi

1- Hasta adı soyadı:

2- Doğum tarihi (gün/ay/yıl):/...../.....

3- Cinsiyeti: ☐ erkek (1) ☐ kadın (2)

4- Doğum yeri:

Prot, ve tel.

5- 0-15 yaş arasında en uzun süre yaşadığı il:

.....ilçe.....köy.....

6- Şimdi yaşadığı il: ilçe

köy.....

Tanı:

☐ Migren (1) ☐ Gerilim Tipi (2)

☐ Multipl Skleroz (3) ☐ Alzheimer (4)

Hastalığın başlangıç yaşı:

7- Eğitim düzeyi:

a) okur yazar değil (1) b) ilköğretim (2) c) lise (3) d) yüksek okul(4)

8- Evinizde birey başına düşen aylık gelir ne kadardır?

a) 200 TL'den az (1) b) 200-600 TL (2) c) 600-800 TL (3)

d) 800-1000 TL (4) e) 1000-1200 TL (5)

f) 1200 TL'den daha fazla (6)

9- 0-15 yaş arasında tarım ve hayvancılıkla uğraştınız mı?

a) evet (1) b) hayır (2)

10- 0-15 yaş aramda yaşadığınız ev kaç odalı idi (salon dahil)?

a) 1 veya 2 odalı (1) b) 3 ve 4 odalı (2) c) 5 ve daha fazla (3)

11- 0-15 yaş aramda yaşadığınız evde yaşayan birey sayısı nedir (kendiniz dahil)?

- a) 2-4 (1) b) 5-7 (2) c) 8-10 (3) d) 11 ve üzeri (4)
- 12- 0-15 yaş arasında hiç zemini toprak evde yaşadınız mı?
- a) evet (1) b) hayır (2)
- 13- Evinize yakın yerleşimde bir hayvan barınağı var mıydı?
- a) evet (1) b) hayır (2)
- 14- 0-15 yaş arasında yaşadığınız evdeki tuvalet sistemi nasıldı?
- a) foseptikti (1) b) kanalizasyondur (2) c) diğer (3)
- 15- 0-15 yaş arasında yaşadığınız evde içme suyu kullanım şekliniz nasıldı?
- a) musluktan akan su sistemi (1) b) çeşmeden veya dereden taşıma su(2)
- c) kuyu suyu (3) d) diğer (4)
- 16- 0-15 yaş arasında yaşadığınız evde ısınma kaynağı olarak olarak ne kullanırdınız?
- a) soba (1) b) kalorifer (2) c) diğer (3)
- 17- 0-15 yaş arasında yaşadığınız evde hiç ısınma kaynağı olarak tezek kullandınız mı?
- a) evet (1) b) hayır(2)
- 18- 0-15 yaş arasında yaşadığınız evde yemekler ortak kaptan yenir miydi?
- a) evet (1) b) hayır (2) c) bazen (3)
- 19- Doğumunuz nerede gerçekleşti?
- a) evde (1) b) bir sağlık kurumunda (2) c) diğer (3)
- 20- Aşağıdaki alışkanlıklardan herhangi biri var mıdır veya geçmişte oldu mu?
- a) tırnak yeme (1) b) toprak yeme (2) c) her ikisi de (3)
- d) diğer (4) e) yoktu (5)
- 21- Aşağıdaki paraziter hastalıklardan herhangi birini geçirdiniz mi?
- a) uyuz (1) b) bit, pire (2) c) barsak kurdu (3) d) hiçbir (4)
- 22-Sık ishal olurmuydunuz?
- a) evet (1) b) hayır (2)
- 23-Anneniz temizlik konusunda çok titiz miydi?
- a) evet (1) b) hayır (2) c) normal (3)
- 24-Siz temizlik konusunda hassas mısınız?
- a) çok hassasım (1) b) normal (2) c) hiç hassas değilim (3)

25-Bilinen allerjik bir hastalığınız var mı?

- a) dermatit, egzema (1) b) konjunktivit (2) c) rinit (3)
d) allerjik astma (4) e) diğer (5) f) hiđbiri (6)

26- Son 1 yıldaki ortalama banyo yapma sıklığınız nedir?

- a) hergün (1) b) gūnaşıırı (2) c) haftada 2 kez (3)
d) haftada 1 kez (4) e) 2 haftada bir (5)

27- 0-15 yaşı arasında dūzenli dişı hekimine gittiniz mi?

- a) evet (1) b) hayır (2) c) bazen (3)

28- 0-15 yaşı arasında evde herkesin ayrı dişı fırçası var mıydı?

- a) evet (1) b) hayır (2)

29- Őu anda dişı fırçalama sıklığınız?

- a) gūnde 2-3 kez (1) b) gūnde 1 kez (2) c) haftada 1-2 (3)
d) hiđ fırçalamam (4)

30- Yemek öncesi el yıkama alışkanlığınız var mıdır

- a) evet (1) b) hayır (2) c) bazen (3)

31- Yemek sonrası el yıkama alışkanlığınız var mıdır?

- a) evet (1) b) hayır (2) c) bazen (3)