



T. C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANA BİLİM DALI

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA Th17 İLE
İLİŞKİLİ IL-17 VE IL-23 DÜZEYLERİNİN
SAPTANMASI**

DR. MUHTEREM TAŞIN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR 2016



T .C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANA BİLİM DALI

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA Th17 İLE
İLİŞKİLİ IL-17 VE IL-23 DÜZEYLERİNİN
SAPTANMASI**

DR. MUHTEREM TAŞIN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. NEBAHAT TAŞDEMİR

DİYARBAKIR 2016

ÖNSÖZ

Hekimlik mesleğinin öğrenilmesinde ara kademelerden biri olan asistanlık eğitiminin sonuna gelmiş bulunuyorum. Mesleğimin ayrıntılarını öğrenmek ve hastalarımın zarar vermeden faydalı olmak için önümde daha aşmam gereken engellerin olduğunun farkında olarak;

Uzun ve yorucu uzmanlık eğitimin boyunca bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyerek özveriyle yol gösterici olan başta Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mehmet Ufuk Aluçlu olmak üzere Prof. Dr. Yusuf Tamam, Doç. Dr. Abdullah Acar, Doç. Dr. Sefer Varol ve tüm değerli bölüm hocalarıma,

Uzmanlık eğitimin boyunca ve tezimin tüm aşamalarında desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Nebahat Taşdemir'e,

Birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım ve çok sevdiğim değerli asistan arkadaşım Bahar, uzman arkadaşım Nilüfer, Uzman Dr. Rezan Alp olmak üzere ismini sayamadığım tüm hekim arkadaşlarıma,

Ekip olarak keyifle çalıştığımız hemşire, personel, teknisyen ve sekreter arkadaşlarıma; tezimin laboratuvar aşamasındaki emeklerinden dolayı Dicle Üniversitesi Biyokimya Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. İbrahim Kaplan'a,

Tezimin istatistiki ve laboratuvar çalışmalarında desteğini esirgemeyen Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Öğretim Görevlisi Canan Demir, YYÜ Fen Fakültesi Prof. Dr. Halit Demir, YYÜ Tıp Fakültesi Prof. Dr. Sıddık Keskin ve YYÜ Eğitim Fakültesi Araştırma Görevlisi Sedat Taşın'e,

Emeklerinden dolayı Psikiyatrist Dr. Süleyman Dönmezgil'e,

Sevgisi ve sabrıyla zor günlerimde hep yanımda olan çok değerli annecik ve babama, biricik ablama, bütün kardeşlerime ve enişteme, dostum Dr .Ebru Önder'e sonsuz teşekkürler...

Dr. Muhterem TAŞIN

Diyarbakır 2016

ÖZET

Amaç: Multipl Skleroz (MS) ; merkezi sinir sisteminin (MSS) yineleyici ya da ilerleyici, inflamatuvar, demiyelinizan, dejeneratif hastalığıdır. Genetik yatkınlık zemininde çevresel etmenler ve otoimmün yanıt hastalık patogeneğinde suçlanan önemli faktörlerdir. MS'li hastaların hastalıklı dokularında interlökin 17 (IL-17) üreten T helper (Th) hücrelerine rastlanması, bu hücre grubunun inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların gelişiminde T helper 1 (Th1) ile birlikte rol aldığı görüşünü ortaya koymuştur. İnterlökin 23 (IL-23) ; T helper 17 (Th17) hücrelerinin stabilizasyonunu sağlayan bir sitokindir. Çalışmamızda Relapsing-Remitting MS (RR-MS) hastalarında atak ve remisyon dönemi ile kontrol grubu arasında ölçülen serum IL-17 ve IL-23 düzeylerini karşılaştırmayı planladık. Bu çalışma ile MS hastalığının patogenezisine, takip ve yeni tedavi yöntemleri açısından katkı sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda klinik ve tanısal testler sonucu 2010 Mc Donald kriterlerine göre kesin RR-MS tanısı alan 30 hasta ve 30 sağlıklı gönüllü alındı. RR-MS tanısı almış hastalardan atak döneminde ve ataktan en az bir ay sonra remisyon döneminde olmak üzere iki kez, sağlıklı kontrol grubundan bir kez kan örneği alındı. RR-MS hastalarında atak ve remisyon döneminde ölçülen IL-17 ve IL-23 düzeyleri kendi arasında ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Çalışılan parametreler hastalık süresi, atak sıklığı, Expanded Disability Status Scale (EDSS), uygulanan tedavi, cinsiyet, aile öyküsü ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) lezyon yükü ile karşılaştırıldı.

Bulgular: IL-17 düzeyi RR-MS atak ve remisyon dönemindeki hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu. RR-MS atak dönemindeki hastalarda serum IL-23 düzeyi, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiki olarak yüksek bulundu ($p < 0,05$). RR-MS remisyon dönemindeki hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında IL-23 düzeyleri arasında istatistik olarak anlamlı ilişki gözlenmedi. RR-MS hasta grubunda atak döneminde IL-17 ve IL-23 değerlerinin ortalaması remisyon dönemine göre yüksek bulundu, ortalamalar arasındaki bu fark istatistik olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Hastalık süresi, atak sıklığı, cinsiyet,

EDSS, aile öyküsü ve MRG lezyon yükü ile IL-17 ve IL-23 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi. Hastalık süresi ile atak EDSS arasında istatistiksel olarak güçlü pozitif ilişki tespit edildi ($p < 0,001$).

Sonuç: Farklı çalışmalardaki bulguların immünmodülatör tedaviden kaynaklandığı düşünüldü. Daha kapsamlı, örneklem sayısının fazla olduğu çalışmalar yapılması etyopatogenezin aydınlatılmasına ışık tutacaktır.

Anahtar Sözcükler: Relapsing-Remitting Multipl Skleroz, T helper 17, İnterlökin 17, İnterlökin 23



ABSTRACT

Objective: Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory, demyelinating and degenerative disease of central nervous system which can be progressive or relapsing. Environmental factors and autoimmune response are important factors that can be blamed for pathogenesis of the disease on the basis of genetic predisposition. Encountering T helper (Th) cells which produce Interleukin 17 (IL-17) in the diseased tissues of patients with MS has revealed the opinion that this cell group has a part with T-helper 1 (Th1) in the development of inflammatory and autoimmune diseases. Interleukin 23 (IL-23) is a cytokine which provides the stabilization of T helper 17 (Th17) cells. In our study; we planned to compare the measured serum IL-17 and IL-23 levels between the control group and RR-MS patients in attack and remission periods. The aim of this study was to contribute to the pathogenesis of MS patients in terms of follow-up and new therapeutic approaches.

Material and Methods: 30 patients diagnosed with definite RR-MS according to 2010 Mc Donald criteria as a result of clinical and diagnostic tests in Neurology Department of Dicle University Medical Faculty and 30 healthy control group were included in this study. Blood sample was taken from control-group for once and twice from patients diagnosed with definite RR-MS, once during the attack period and once at least one month after attack in the remission period. IL-17 and IL-23 levels of RR-MS patients measured during attack and remission periods were compared with each other and with control-group. The studied parameters were compared with the duration of disease, attack frequency, sex, family history, Expanded Disability Status Scale (EDSS), the applied treatment and Magnetic Resonance Imaging (MRI) lesion load.

Results : IL-17 level was found significantly low in patients in RR-MS attack and remission period compared to the healthy control-group. Serum IL-23 level was found statistically high in patients in RR-MS attack period compared to the healthy control-group ($p < 0,05$). A meaningful relation wasn't observed statistically between IL-23 levels between the patients in RR-MS remission period and healthy control-group. The average of IL-17 levels of RR-MS patients in attack period was found high

compared to the average in remission period, the difference between the averages was found statistically meaningful ($p < 0,05$). The average of IL-23 levels of RR-MS patients in attack period was high compared to the average in remission period. The difference between the averages was found statistically meaningful. A meaningful relation wasn't statistically found between duration of disease, attack frequency, sex, EDSS, family history, MRI lesion load and IL-17 and IL-23 values. A strong positive relationship was statistically observed between the duration of disease and attack EDSS ($p < 0,001$).

Conclusion : We thought that the findings in different studies stemmed from immunomodulatory treatment. Broader studies in which the samples are many in number can shed light on the etiopathogenesis.

Key Words: Relapsing –Remitting Multiple Sclerosis, T helper 17, Interleukin 17, Interleukin 23

İÇİNDEKİLER TABLOSU

ÖNSÖZ.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Multipl Skleroz	3
2.1.1 Tanım ve Tarihçe	3
2.1.2 Epidemiyoloji	4
2.1.3 Etyopatogenez	5
2.1.4 Patoloji	8
2.1.5 Klinik.....	10
2.1.6 Hastalığın seyri.....	12
2.1.7 Tanı.....	14
2.1.8 Ayırıcı tanı.....	18
2.1.9 Tedavi.....	20
2.2. Th 17 Hücrelerinin Biyolojisi	22

2.2.1 Th17 diferansiyasyonu	25
2.2.2 Th17 hücreleriyle ifade edilen sitokinler	28
2.2.3 Th 17 hücrelerinin dolaşımı	29
2.2.4 MS	31
2.2.5 IL-17 ve IL-23	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1 Katılımcıların Seçimi	35
3.2 Çalışma Yöntemi	36
3.3 İstatistiksel Analiz	37
4. BULGULAR	38
4.1 Katılımcıların Özellikleri	38
4.2 MS Remisyon ve Atak Grupları ile Kontrol Grubunun Serum IL-17 ve IL - 23 Düzeylerinin Kendi Arasında Karşılaştırılması.	41
4.3 MS Hasta Grubunda Hastalığı Tanımlayıcı Parametrelerin Serum IL-17 ve IL-23 Düzeyleri ile Karşılaştırılması ve Korelasyonlar.	48
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ	54
7. KAYNAKLAR	55
8. EKLER	71
EK 1- EDSS Skalası	71

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

MS	: Multipl Skleroz
SSS	: Santral Sinir Sistemi
IFN	:İnterferon
IL	:İnterlökin
Th	:T Helper (yardımcı T hücreleri)
TGF- β	:Transforming Growth Faktör- β
RORγt	: Retinoid-İlişkili Yetim Reseptör Gama T
RORα	: Retinoid-İlişkili Yetim Reseptör Alfa
RORC	: Retinoid-İlişkili Yetim Nükleer Reseptör C
STAT3	: Sinyal İletici ve Transkripsiyon Aktivatörü 3
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
CXCL	: Kemokin Ligand
CCL	: Kemokin C–C Motif Ligand
IL17R	:İnterlökin 17 Reseptör
IL23R	: İnterlökin 23 Reseptör
TNFR	:Tümör Nekrozis Faktör Reseptörü
IBH	:İnflamatuar Bağırsak Hastalığı
EAE	:Experimental Autoimmune Encephalomyelitis(Deneysel otoimmun ensefalomiyelit)
ACTH	:Adrenokortikotropik Hormon
MRG	:Manyetik Rezonans Görüntüleme
MBP	:Miyelin Bazik Protein
Treg	: Regülatör (Düzenleyici) T hücreleri
DM	: Diyabetes Mellitus
KBB	:Kan Beyin Bariyeri
MSS	:Merkezi Sinir Sistemi
BOS	:Beyin Omurilik Sıvısı
Ig	:İmmunglobulin

OKB	:Oligoklonal Bant
EBV	:Epstein-Bar Virüsü
HHV-6	:Human Herpes Virüs 6
VZV	:Varicella Zoster Virüsü
RR-MS	:Relapsing-Remitting Multipl Skleroz
SP-MS	:Sekonder Progresif Multipl Skleroz
PP-MS	:Primer Progresif Multipl Skleroz
RP-MS	:Relapsing-Progresif Multipl Skleroz
EDSS	:Expanded Disability Status Scale
VEP	:Vizüel Uyarılmış Potansiyeller
SEP	: Somatosensoriyel Uyarılmış Potansiyeller
KIS	:Klinik İzole Sendrom
JCV	:John Cunningham Virüs
CADASIL	:Serebral Otozomal Dominant Arteriopati Subkortikal Enfarkt ve Lökoensefalopati
NMO	:Nöromiyelitis Optika
NMODS	:Nöromiyelitis Optika Spektrum Hastalıkları
IVIG	:İntravenöz İmmünglobulin
GA	:Glatiramer Asetat
PML	:Progresif Multifokal Lökoensefalopati
SSRI	:Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
TCA	:Trisiklik Antidepresan İlaçlar
NO	:Nitrik Oksit
GATA-3	: GATA Binding Protein 3
IL-1β	:İnterlökin 1 Beta
$\gamma\delta$T	:Gamma/Delta T hücreleri
FoxP3	:Forkhead Box Protein 3
RA	:Romatoid Artrit
NKT	:Natural Killer (doğal katil) T hücreleri
MOG	:Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein
KBB-EC	:Kan Beyin Bariyeri Endotelyal Hücreler
MMP	: Matriks Metallo Proteinaz

GM-CSF :Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör

G-CSF :Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör

APC :Antijen Sunumu Hücreleri

Min-max :Minimum-Maximum



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Mc Donald kriterleri 2001/2005.	15
Tablo 2: Alansal ve zamansal yayılım ile ilgili MRG kriterleri (McDonald 2001, 2005)	16
Tablo 3: Revize (2010) Mc Donald kriterleri	17
Tablo 4: İnsan ve farelerde Th17 sitokin biyolojisi	26
Tablo 5: Th17 hücrelerinin immün-aracılı hastalıklardaki rolüne ilişkin kanıt	30
Tablo 6: Gruplarda özelliklere ait tanımlayıcı istatistikler	38
Tablo 7: Gruplara göre yaş değişkeni istatistikleri ve karşılaştırma sonuçları ..	39
Tablo 8: Hasta ve kontrol gruplarına göre yaş frekans dağılımı	39
Tablo 9: MS grubundaki MRG bulguları ve tedavi tablosu	40
Tablo 10: Özellikler için tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları	41
Tablo 11: MS atak hastalarında tedavi gruplarına göre IL-17 karşılaştırma sonuçları	44
Tablo 12 : MS atak hastalarında aile öyküsüne göre IL-17 karşılaştırma sonuçları	45
Tablo 13 :MS atak hastalarında aile öyküsüne göre IL-23 karşılaştırma sonuçları	46
Tablo 14:MS remisyon hastalarında aile öyküsüne göre IL-17 karşılaştırma sonuçları	46
Tablo 15:MS remisyon hastalarında aile öyküsüne göre IL-23 karşılaştırma sonuçları	46
Tablo 16: Cinsiyete göre atak ve remisyon IL-17 ve IL-23 karşılaştırma Sonuçları	47
Tablo 17 :MRG tutulumuna göre IL- 17 ve IL- 23 karşılaştırma sonuçları	47
Tablo 18: Kullanılan ilaca göre atak IL-17 ve IL-23 karşılaştırma sonuçları	48
Tablo 19: Kullanılan ilaca göre remisyon IL-17 ve IL-23 karşılaştırma sonuçları	48
Tablo 20: MS hasta grubunda hastalık parametrelerinin karşılaştırılması	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1:Tüm dünyada MS hastalığının sıklığındaki coğrafi farklılıklar	5
Şekil 2 :EAE başlatma ve efektör aşamasında Th17 hücreler	6
Şekil 3 : MS’te immün paternler	8
Şekil 4: Th hücre farklılaşmasının güncel çizelgesi.....	24
Şekil 5 : İnsan ve farede Th17 farklılaşma ve olgunlaşması	25
Şekil 6: Th 17 hücreleri ve immün aracılıklı hastalıklar.....	34
Şekil 7: Hasta ve kontrol gruplarına göre yaş frekans grafiği.....	39
Şekil 8: Hasta ve kontrol grupları cinsiyet dağılım grafiği	40
Şekil 9: MS atak ve kontrol gruplarının ortalama IL-17 değerleri grafiği.....	42
Şekil 10: MS atak ve kontrol gruplarının ortalama IL- 23 değerleri grafiği.....	42
Şekil 11: MS remisyon ve kontrol gruplarının ortalama IL-17 değerleri grafiği.....	43
Şekil 12: MS remisyon ve kontrol gruplarının ortalama IL-23 değerleri grafiği.....	43
Şekil 13:MS hastalarında tedavi gruplarına göre ortalama IL-17 değerleri grafiği ..	45

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl Skleroz (MS), Santral Sinir Sistemi (SSS)'nin en sık görülen inflamatuvar demiyelinizan ve nörodejeneratif hastalığıdır. Genç erişkinlerde gelişen fonksiyon kaybının başta gelen nedenlerinden biridir. Genç insanların en üretken oldukları 20-40 yaş arasında ortaya çıkması, ciddi özür lülü ğ e ve iş gücü kaybına yol açması, yaşam kalitesini etkilemesi ve tedavi giderlerinin yüksek olması bu hastalığın bireysel olduğu kadar toplumsal boyutta da önemini arttırmaktadır.

Yeni MS tanısı almış hastaların %50'sinin 10 yıl içinde tek taraflı deste ğ e gereksinim duyacağı ve yine %50'sinin 30 yıl içinde tekerlekli sandalyeye ba ğ ı mlı hale gelece ğ i düşünölmektedir(1).Bu belirgin fonksiyonel gerilemenin sorumlusu olarak, nörodejenerasyona ba ğ ı aksonal kayıp görölmektedir.

Deney sel hayvan çalışmalarında interferon gama (IFN- γ) veya interlökin 12 (IL-12) eksikliği olan (azalmış Th1 yanıtı) hayvanlarda deney sel artrit ve otoimmün ensefalit gelişti ğ i gözlenmiştir. Bu durum otoimmüniteden sorumlu, T helper (Th17) hücrelerin varlığı ile açıklanmıştır (2).Th17 hücreleri, T helper 1 (Th1)ve T helper 2 (Th2) hücrelerinden farklı sitokinleri salgılamakta ve farklılaşma için bu hücrelerden farklı sitokinlere gereksinim duymaktadır. İnterlökin 6 (IL-6) , transforming growth faktör- β (TGF- β),interlökin 1(IL-1),interlökin 21 (IL-21) , retinoid-ilişkili yetim reseptör gama t (ROR γ t), retinoid-ilişkili yetim reseptör alfa (ROR α) ve sinyal iletici ve transkripsiyon aktivatörü 3 (STAT3) Th17 farklılaşmasında rol alan sitokinlerdir(1). Farklılaşmanın daha ileri aşamalarında görev alan interlökin 23 (IL-23), Th17 hücrelerinin stabilizasyonundan ve klonal genişlemesinden sorumludur(2).

Farelerde TGF- β , interlökin 16 (IL-16) veya IL-21 ile beraber Th17 farklılaşmasına yol açarken insanlarda IL-6, IL-1 veya IL-23 farklılaşma için yeterlidir. Th17 hücrelerinin başlıca salgıladıkları sitokinler; interlökin 17A (IL-17A), IL-17F, IL-21, interlökin 22(IL-22) ve tümör nekrozis faktör- α ' dır (TNF- α) .Bu sitokinler aracılığıyla; IL-6, kemokin ligand 1 (CXCL1), kemokin ligand 8 (CXCL8) ve kemokin c-c motif ligand 2 (CCL2) gibi proenflamatuvar sitokinler/kemokinler salgılanır. Bu sitokinler başlıca nötrofiller olmak üzere çeşitli lökosit alt gruplarının inflamasyon bölgesine toplanmasını sağlayarak immünitede yer almaktadır. Aynı zamanda doku zedelenmesinden sorumludur. IL-17; Th17 hücrelerinden yaklaşık on yıl önce izole

edilmiştir(3). IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL- 17E, IL-17F (diğer adı IL-25) gibi altı farkı IL-17 sitokini vardır. Bu sitokinler temelde beş farklı reseptörü kullanır. Bu reseptörler; interlökin 17 reseptör A (IL-17RA), interlökin 17 reseptör B (IL-17RB), interlökin 17 reseptör C (IL-17RC), interlökin 17 reseptör D (IL-17RD),interlökin 17 reseptör E (IL-17RE)’dir (4). Bu sitokinler arasında en iyi bilinen ve en etkin olanı ise IL-17A’dır ve fonksiyonlarını IL-17RA ve IL-17RC’ye bağlanarak gerçekleştirir. Th17 aracılıklı immün yanıtın temel fonksiyonu hücre dışı bakterilere ve fungal patojenlere karşı immün yanıt oluşturmaktır (5). Bunun dışında crohn hastalığı, romatoid artrit (RA) ve MS’ li hastaların hastalıklı dokularında IL-17 üreten Th hücrelerine rastlanması, bu hücre grubunun inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların gelişiminde Th1 ile birlikte rol aldığı görüşünü ortaya koymuştur (6).

Th17 hücrelerinin otoimmün hastalıklara katkısı ilk kez IL-23p19/- farelerde gösterilmiştir. IL-23; Th17 hücrelerinin stabilizasyonunu sağlayan bir sitokindir. IL-23p19/- fareler normal Th1 yanıtı gösterirken azalmış Th17 yanıtı gösterirler. Bu farelerde normal Th1 yanıtı olmasına karşın deneysel otoimmün ensefalomyelit (EAE) ve artrit gelişimine karşı dirençli olduğu gösterilmiştir. Bu durum yeterli oranda Th17 yanıtının olmamasına bağlanmıştır (7, 8). Benzer şekilde Komiyama ve arkadaşları (9) IL-17 eksik farelerin daha hafif otoimmün hastalık geliştirdiğini göstermişlerdir.

Bu bilgilerden yola çıkarak çalışmamızda MS hastalarında relaps ve remisyon dönemlerinde, otoimmün mekanizmada rol oynayan Th 17 (IL-17, IL-23) hücrelerinin düzeyine bakmayı planladık. Böylece atak ve atak dışı dönemde Th 17 ölçülerek yeni tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine yardımcı olmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Multipl Skleroz

2 .1 .1 Tanım ve tarihçe

MS olgusuna dair en eski tanımlar 14. yüzyılda yaşayan St Lidwina' ya aittir. Tarihi metinler MS ile birçok ortak özelliği olan bir hastalığa yakalandığını anlatmaktadır. Hastalığın patolojik tanımı ise ilk olarak 1838 yılında Robert Carswell ve 1841 yılında Jean Cruveilhier tarafından yapılmıştır .Carswell, anatomi atlasında lezyonların patolojisini tanımlamasına rağmen, hastalık ile ilgili herhangi bir klinik özellik kaydetmemiştir. Cruveilhier, hastalığın ayrıntılı nöropatolojik özelliklerini anlattığı 4 vaka yayınlamıştır. 1849 yılında ise Freidrich Theodore von Frerichs, hastalığın klinik ve patolojik özelliklerini açıklamış ve yaşayan olguda ilk klinik tanıyı koymuştur (10-12).

MS bugünkü anlamda klinik ve patolojik özellikleri ile ilk olarak 1868 yılında Jean-Martin Charcot tarafından tanımlanmıştır. Hastalığın anlaşılmasında büyük ilerlemeye yol açan Charcot, bu klinik rahatsızlığı 'sclérose en plaques' (plak sklerozu) olarak tanımlamış, hastalığın klinik ve patolojik özelliklerinin diğer hastalıklardan farklı olduğunu vurgulamıştır (13). 1933' te Rivers, Sprint, ve Berry, MS' in bir hayvan modeli olan EAE 'yi tanımlamışlar ve MS immünopatogenezinin anlaşılmasına önemli katkı sağlamışlardır (11) .

1965 yılında Schumacher, hastalığın ilk olarak tanı kriterlerini belirlemiş, 1970 yılında Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) tedavisinin akut atakta iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilmiş ve 1980' li yıllarda immüsupresif tedaviler gündeme gelmiştir (11). Son yıllarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi görüntüleme yöntemleri ile beyin ve spinal korddaki lezyonların gösterilmesi hastalığın tanısında önemli ilerlemeler sağlamıştır. 1981 yılında Ian Young, MRG' nin MS teşhisinde uygulanmasını gösteren bir makale yayınlamış, sonraki yıllarda Grossman, Gadolinyum ajanı kullanarak bazı MRG lezyonlarının bu ajanı tutarken bazılarının tutmadığını

saptamıştır. Gelişen MRG teknolojileri, hem hastalık seyrinin takibinde hem de tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde bu incelemeyi önemli hale getirmiştir (13) .

2 .1. 2 Epidemiyoloji

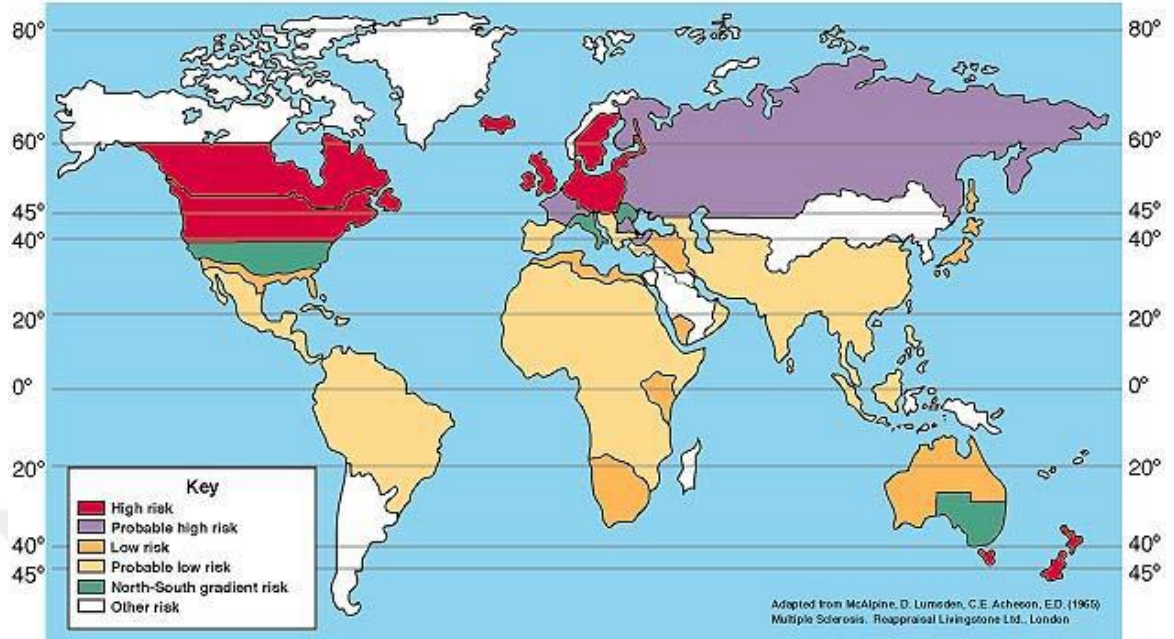
MS hastalığının, kadınlarda, beyaz ırkta, ailesinde MS' li birey bulunanlarda ve sosyoekonomik düzeyi gelişmiş toplumlarda daha sık görüldüğü düşünülmektedir. Semptomlar, hastaların 2/3' ünde 20- 40 yaş arası başlar. Semptomların 15 yaşından önce ve 50 yaşından sonra başlaması oldukça nadirdir (14-16).

MS, farklı coğrafik dağılım gösteren bir hastalıktır. Beyaz ırk ve Avrupa kökenlilerde daha sık görülmesine karşın, Asya kökenlilerde ve siyah ırkta daha az görülmektedir. Prevelans, kutuplar dışında ekvatorдан uzaklaşmakla orantılı bir şekilde artmaktadır. MS için yüksek riskli bölgeler; kuzey ve orta Avrupa, Amerika' nın kuzeyi, Kanada, Avustralya' nın güneyi ve Yeni Zelanda' dır. Bu bölgelerdeki prevelans, 30/100. 000' den fazladır(17, 18).Orta derecedeki riskli bölgeler; Avrupa' nın güneyi, Avustralya' nın kuzeyi, Güney Amerika, Güney Akdeniz bölgesi ve Güney Afrikadır. Düşük riskli bölgeler ise; Asya ve Afrika' nın geri kalan kısımları ve Meksika' dır. Bu bölgelerde prevelans, 5/100. 000' den düşüktür (19).

MS prevelansının düşük olduğu ülkelere, yüksek olduğu ülkelere göç eden topluluklar üzerine birtakım epidemiyolojik çalışmalar yapılmıştır. Göç yaşı 15' in altında ise prevelans göç edilen ülkeye uymaktadır. 15 yaşından sonra göç edenlerde ise prevelans, terkedilen ülkeninki ile uyumludur. Bunun nedeninin, güneş ışığına maruz kalma, ısı ve nem değişiklikleri, beslenme alışkanlıkları, bakteriyel ya da viral enfeksiyöz ajanlar gibi çevresel faktörler ve genetik faktörlerin karmaşık etkileşimi sonucu olabileceği düşünülmektedir (11, 20, 21) (Şekil 1).

Ülkemizde MS epidemiyolojisi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. İstanbul Maltepe' de MS prevalansının araştırıldığı bir çalışmada prevalans 101.4/100.000 olarak bulunmuştur (22).

World Distribution of Multiple Sclerosis



Şekil 1: Tüm dünyada MS hastalığının sıklığındaki coğrafi farklılıklar (23).

2.1.3 Etyopatogenez

Yukarıda da değinildiği üzere MS'in patogenezinde, birden çok gen ve aynı şekilde birden çok çevresel faktörün karşılıklı karmaşık etkileşimi belirleyici olmaktadır (24).

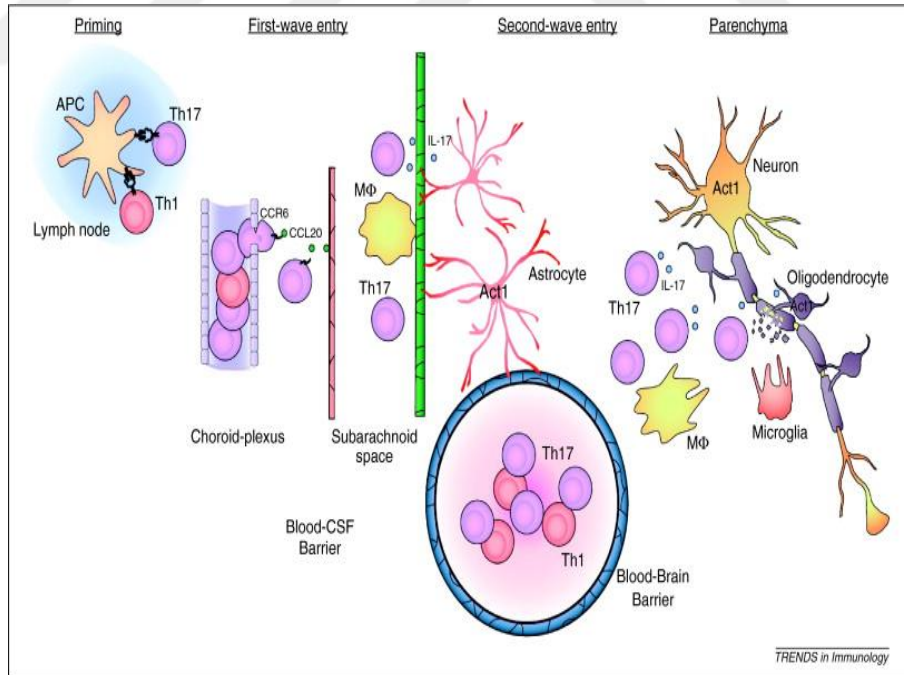
MS'de; başta miyelin bazik protein (MBP) olmak üzere, miyelin oligodentrosit glikoprotein ve diğer miyelin proteinleri gibi self antijenlere karşı, spesifik otoreaktif T hücrelerinin otoimmün aktivasyon oluşturduğu çalışmalarda gösterilmiştir (25). MS'in patogenezinde rol alan immün mekanizmaların, Th1 yönündeki farklılaşmanın yanında Th17, regülatör T (Treg) ve B lenfositleri gibi hücreleri ve sitokinleri de kapsadığı bilinmektedir (26).

T helper hücreleri tüm antijen spesifik immün cevapta merkezi bir role sahiptir ve 2 alt tipi mevcuttur (Th1-CD8+ ve Th2-CD4+) Th1 hücreleri hücresel bağışık yanıtta esastır, tümör ve intrasellüler patojenlere karşı (virüsler) yanıtta rol alırlar. Bu hücreler interferon-gama (INF- γ), interlökin-2 (IL-2) ve TNF- α sekrete ederler. Otoimmün hastalıklarda Th1 hücreleri vücudun kendi proteinlerine karşı yönelirler. MS, tip1 diyabetes mellitus (DM) ve inflamatuvar barsak hastalıkları (IBH) Th1 hücreleri aracılığı ile oluşmaktadır. Th2 hücreleri ise antikor aracılıklı bağışık yanıtta rol alırlar,

interlökin-4 (IL-4) ve interlökin-5 (IL-5) sekrete ederler. Ekstrasellüler patojenlere (bakteri ve parazit) konak yanıtında Th2 hücreleri gerekir (27).

Oluşan otoimmün sürece, adhezyon molekülleri, kostimülatör moleküller (B7, CD40), inflammatuar sitokinler, B hücreleri ve mononükleer hücreler katılır ve periferdeki bu inflammatuar elemanlar kan beyin bariyerini (KBB) aşarak MSS'ye taşınır (28) ; bunun sonucunda MSS hücrelerinin - astrosit ve mikroglia gibi- devreye girdiği daha karmaşık bir immün yanıt ortaya çıkar. Oluşan inflamasyonla; oligodendrosit, miyelin ve aksonlarda hasar oluşması ile nörolojik özrürlük oluşur (29) (Şekil 2).

Akut lezyonlardaki inflammatuar süreç; antijen sunan hücrelerin aktive olarak CD4+Th1 hücrelerine antijeni sunmalarıyla başlar. IFN- γ ve TNF üreten CD4+ Th1 yanıtı, IL-17 ve IL-23 sentezleyen CD4+Th17 ile birlikte tetiklenmektedir (30). IL-17, IL-23 ve IFN- γ ; inflammatuar sürecin periferden KBB'yi aşarak MSS'ye geçişine, adezyon moleküllerinin sentezi ve lökosit göçünün kontrolüne katkıda bulunurlar (31). Sitotoksik özellikleri olan CD8+T hücreleri, akson kaybı, oligodendrosit ölümü ve vasküler geçirgenlikte artışa sebep olarak nöronal dejenerasyona neden olur (32).



Şekil 2 : EAE başlatma ve efektör aşamasında Th17 hücreleri (33).

B hücreleri, MS'te sadece beyin omurilik sıvısında (BOS) immunglobulin G (IgG) sentezinde artış ve oligoklonal bant (OKB) oluşumundan sorumlu tutulurken; günümüzde T hücrelerine antijen sunumu ve sentezledikleri sitokinler ile hastalığın akut safhasındaki inflamatuvar yanıtların oluşmasından da sorumlu tutulmaktadırlar (34-36).

Otoimmün hastalıkların etyopatogenezinde virüslerin de rolü olabileceğine dair yapılan hayvan deneyleri ve moleküler genetik çalışmalarında; MS ile en fazla ilişkilendirilen mikroorganizmalar epstein-bar virüsü (EBV) ve human herpes virüs 6 (HHV-6) olmuştur. Bu virüslerin self antijenleri moleküler olarak miyelin benzerliği gösterirler. Bu benzerlik sonucunda miyelin proteinlerine karşı olan immün toleransın bozulmasıyla otoimmün reaksiyonları başlattıkları öne sürülmektedir(37,38).Bazı çalışmalarda; varicella zoster virüsü (VZV), MS ile bağlantılı bulunmuştur. Bir vaka kontrol çalışmasında; MS akut atak hastalarının BOS'nda VZV-DNA ile aynı viral parçacıklar gösterilmiştir (39).

Yapılan çalışmalarda sigaranın da MS için risk faktörü olduğu saptanmıştır. Sigaranın relapsing-remitting MS (RR-MS) formundan sekonder progresif MS (SP-MS) formuna dönüşümünü hızlandırdığını destekleyen çalışmalar vardır. Ayrıca sigaranın solunum yolu enfeksiyonlarını geçirilme sıklığını artırarak MS etyopatogenezinde rol alan enfeksiyöz ajan maruziyetini ve otoimmün mekanizmaların tetiklenme eşiğini düşürdüğü tespit edilmiştir (40,41).

Yüksek östrojen seviyesi Th1 oluşumunu azaltarak, Th2 oluşumu yönüne çevirerek antiinflamatuvar etki gösterir (42, 43). Bu da hamilelik döneminde atakların azalmasını açıklamamıza yardımcıdır (44).

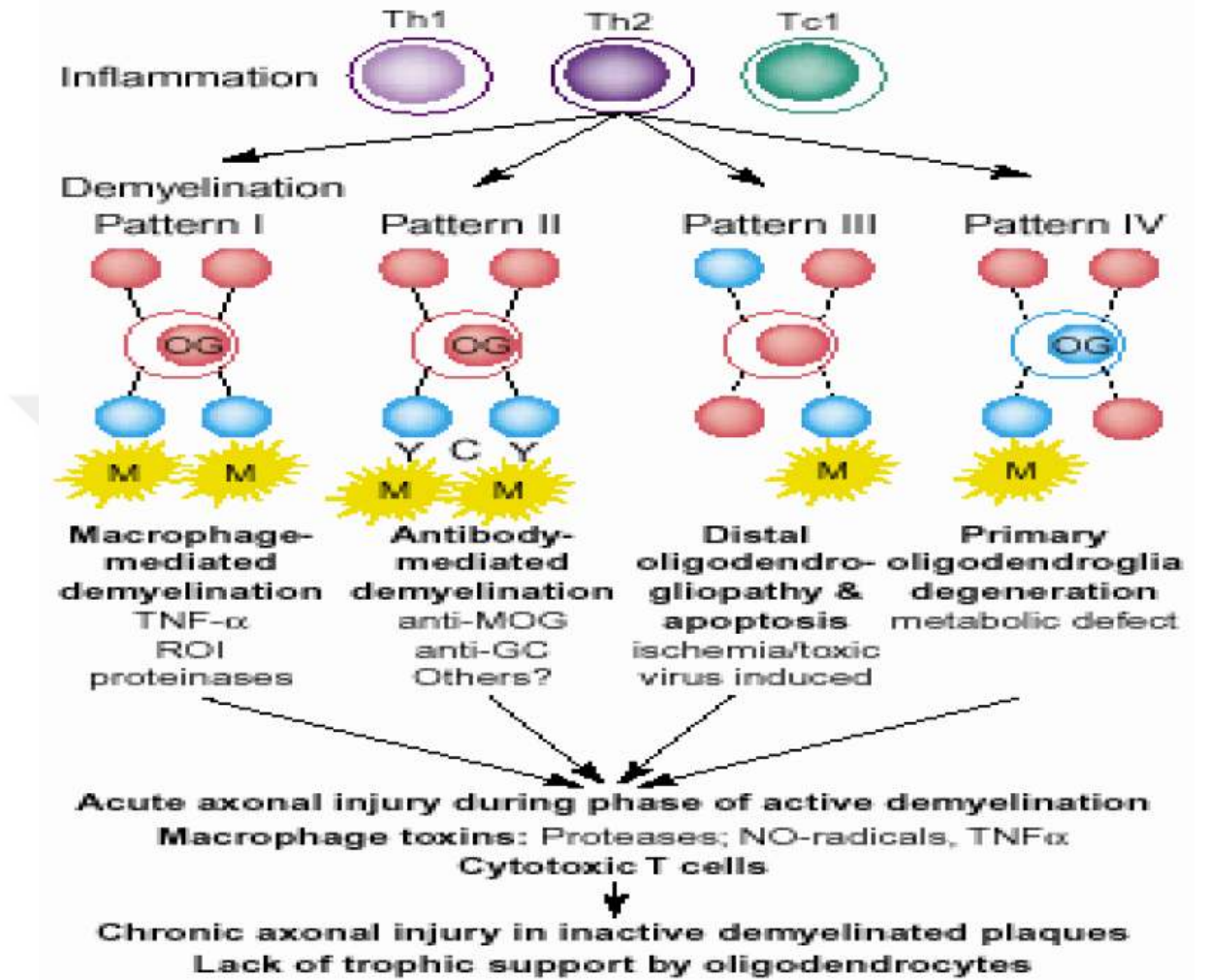
Lucchinetti ve ark. (45) MS lezyonları üzerinde yaptıkları nöropatolojik incelemeler sonucu, demiyelinizasyon mekanizmalarına göre dört farklı lezyon paterni tanımlamışlardır :

Patern I'de miyelin antijenlerinin eşit olarak etkilendiği inflamatuvar infiltrasyon,

Patern II'de antikor ilişkili kompleman aktivasyonunun önde olduğu demiyelinizasyon,

Patern III'de miyelin ilişkili glikoprotein hasarının ön planda olduğu distal oligodendrogliopati,

Patern IV’de ise primer oligodendrosit hasarı ön plandadır. Bu sınıflandırma da MS patogenezinin kompleks ve heterojen doğasını yansıtmaktadır (Şekil 3) .



Şekil 3:MS ‘te immün paternler (46).

2. 1. 4 Patoloji

MS, iki farklı yüzü olan bir hastalıktır. Doku zedelenmesi ve sonuçta ortaya çıkan nörolojik bozukluktan, en az iki farklı patofizyolojik mekanizma sorumludur. MS patogenezinde ilk adım nöroinflamasyon, ikinci adım ise dönüşümsüz olan nörodejenerasyondur (47).

Hastalığın erken döneminde egemen süreç; periferde başlayan, SSS’de perivasküler inflamatuvar lezyonla sonuçlanan immün aktivasyondur. Bu sürecin klinik yansımaları, relaps (atak) ve remisyon (düzelme, iyileşme) dur. Hastalığın geç

döneminde ise SSS'ye yerleşmiş mekanizmalar egemen olmaya başlar. Bunlar primer nörobiyolojik-nörodejeneratif süreçlerdir. İmmün aracılı süreç, SSS içinde sınırlanmıştır ve giderek artan yetersizliğe yol açar. Periferik immün aktivasyon ile başlayan ve giderek SSS'ye sınırlanan mekanizmalar, günümüz çalışmalarının en önemli ilgi odağını oluşturmaktadır (48).

MS klinik, immünolojik, immünogenetik ve nöropatogenetik heterojenitesi nedeniyle günümüze kadar sırlarını korumuş bir hastalıktır. MS olasılıkla çoklu mekanizmalarla ortaya çıkmaktadır. Hastalığın erken döneminde, inflamasyonun eşlik ettiği atak- iyileşme ile giden seyir ve onu izleyen ilerleyici kötüleşme, MS'in iyi bilinen ve ilgi çekici özelliğidir. Hastalığın erken dönemindeki atak frekansı, ilerleme başlangıcına kadar geçen dönemi etkiler. Ancak bir kez kalıcı sakatlık oluşursa, sakatlık / ilerleme oranı ataklardan etkilenmez (49).

MS'de erken inflamasyon ve takip eden ilerleme arasındaki belirgin farklılık inflamasyon, nörodejenerasyon paradoksuna işaret eder. MS'de beyin atrofisi T2-lezyon yükünden bağımsızdır (50).

Diffüz beyaz cevher zedelenmesi ve aksonal kayıp, beyaz cevherde lezyon sayısının çok az olmasına karşın şiddetli olabilir(51). Ayrıca manyetik rezonans spektroskopisi, MS'de normal görünümlü beyaz ve gri cevherde de patolojinin varlığını göstermektedir. Bu gözlemler, MS'de doku zedelenmesinin iki bağımsız olay; nöroinflamasyon (olasılıkla beyaz cevher lezyonlarına yol açar) ve nörodejenerasyon (olasılıkla yaygın ve ilerleyici lezyonsuz doku zedelenmesinden sorumludur) ile oluştuğu görüşünü destekler.

Akut inflamatuvar faz, beyaz cevherin fokal inflamatuvar demiyelinizasyonu ile sonuçlanırken, kronik fazın belirleyicileri normal görünümlü beyaz cevher lezyonları ve kortikal demiyelinizasyondur. Bu üç patolojik durum, birbirine paralel ve birbirinden bağımsız ortaya çıkar. Bu görüş, beyaz cevherde plak yükü ve kortikal demiyelinizasyon ile normal görünümlü beyaz cevher lezyonunun karakter ve genişliği arasındaki korelasyon yokluğu ile desteklenir (52).

Ataklar sırasında, MS'in fokal beyaz cevher lezyonlarına, KBB bozukluğu, inflamasyon ve akut aksonal zedelenme eşlik eder. Hem lezyonda hem de lezyonun distalinde, Wallerian dejenerasyonuna bağlı akut aksonal zedelenme vardır. Bu dönem, immünmodülatör ve immünosupresif tedaviden yararlanan dönemdir; ancak hastalığın

geç döneminde, SSS'ye yerleşmiş inflamasyon, yaygın beyin zedelenmesine neden olur. Fokal demiyelinizasyon yoktur ve patolojik olay, sağlam KBB ardında gelişir. Bu nedenle bu faz, antiinflamatuvar ve immünmodülatör tedavilere dirençlidir.

Klasik nörodejeneratif hastalıkların tersine tüm MS lezyonlarında hastalık tip ve dönemine bakılmaksızın inflamasyon eşlik eder; ancak hastalığın dönemine bağlı olarak inflamatuvar yanıtın nitelik ve niceliği değişir (53).

Özetle belirtilecek olursa, hastalığın erken döneminde egemen süreç, periferde başlayan, SSS'de perivasküler inflamatuvar lezyonla sonuçlanan immün aktivasyondur. Bu sürecin klinik yansımaları, atak ve iyileşmedir. Hastalığın geç döneminde ise SSS'ye yerleşmiş mekanizmalar egemen olmaya başlar.

Bunlar primer nörobiyolojik-nörodejeneratif süreçlerdir. İmmün aracılı süreç, SSS içinde sınırlanmıştır ve giderek artan bozukluğa yol açar.

SSS temelli mekanizmalar, periferik immün yanıtta görece bağımsızdır ve bu nedenle periferik uygulanan immünmodülatör tedaviden etkilenmezler. Periferik immün aktivasyon ile başlayan ve giderek SSS'ye sınırlanan mekanizmalar, neden-sonuç ilişkisi içinde günümüz çalışmalarının en önemli ilgi odağını oluşturmaktadır (48).

2. 1. 5 Klinik

Klinik olarak MS homojen bir hastalık olmayıp, her hastada farklı seyretmektedir. Bu çeşitlilik hastalığın başlangıç yaşı ve şeklinde, progresyonunda, atak sıklığı ve şiddetinde görülmektedir (15, 20) .

Duyusal Belirtiler: MS' in en sık görülen başlangıç belirtilerindendir ve hastaların çoğunda görülür. Hastalarda hem dizestezi, allodini gibi pozitif, hem de hipoestezi gibi negatif duysal belirtiler görülebilir. Kalıcı duyu kusuru ise genellikle alt ekstremitelerde derin duyu kaybı şeklindedir (20).

Motor Belirtiler: İkinci sıklıkta görülen başlangıç semptomudur. Kortikospinal ve kortikobulber traktların tutulumu ile ortaya çıkar. Paraparezi, hemiparezi, quadriparezi yada monoparezi şeklinde görülebilir. Parezi ile birlikte spastisite, hiperrefleksi ve patolojik refleksler görülebilir(15).

Görme ile İlgili Belirtiler: Hastaların %30' unda başlangıç belirtisi görme ile ilgilidir. Optik nörit, nistagmus, diplopi, oküler dismetri, internükleer oftalmopleji, afferent pupil defekti şeklinde görülebilir. En sık karşılaşılan tek gözde 1-2 gün içinde gelişen görme azalmasıdır. Göz hareketleri ile ağrı ve fotofobi eşlik edebilir. Görme keskinliğinin azalması, renk algılamasında bozulma, görme alanı testinde santral veya parasantral skotomlar görülebilir. Göz dibi muayenesi genellikle normaldir (Retrobulber Nörit) .Fakat bazen optik sinir başında şişmeyle beraber hemoraji ve eksüdalar görülebilir (Papillit) (54).

Serebellar Belirtiler: Yaşam kalitesini en çok etkileyen semptomlardır. Serebellar tremor, dizartri, ataksi, nistagmus ve titubasyon en sık rastlanan bulgulardır. Serebellar bulgular genellikle tam remisyona girmez. Erken başlayan serebellar ataksi kötü prognoz göstergesidir (54).

Spinal Kord Belirtileri: Her iki alt ekstremitede artmış tonusla beraber spastik paraparezi, artmış derin tendon refleksleri, iki taraflı ekstansör taban cildi yanıtı, mesane fonksiyon bozuklukları sık rastlanan spinal kord belirtileridir (54).

Genitoüriner Sistem Belirtileri: Sık idrara çıkma, idrar yapmaya başlamada zorluk, yetiştirememe, tam boşaltamama gibi şikayetler görülebilir. Her iki cinste de seksüel disfonksiyon görülebilir. Erkeklerde azalmış penil his nedeniyle ereksiyon sağlama ya da sürdürmede güçlük görülebilir. Kadınlarda ise vajinal lubrikasyon olmaması, vajinal his azalması görülebilir (54).

Kognitif Belirtiler: Hastaların %50'sinde değişik derecelerde kognitif işlevlerde bozulma görülebilir. RR-MS formunda daha az olmakla beraber tüm MS formlarında görülebilir. Hatta erken dönemde başlayarak zamanla ilerleyebilir. Sentrum semiovale, subkortikal yapılar ve periventriküler alanda yoğunlaşmış olan demiyelinizan plakların, korteks ile subkortikal yapılar arasındaki bağlantıyı bozarak kognitif bozukluklara yol açtığı düşünülmektedir. Bu bozukluklar dil işlevlerinden çok dikkat, öğrenme, yürütücü işlevler ve yakın bellek bozukluğu şeklindedir (55).

Psikiyatrik Belirtiler: MS' de en sık görülen psikiyatrik bulgular depresyon ve bipolar affektif bozukluktur. Bunların dışında aşırı heyecan, aşırı yorgunluk, sosyal ilişkilerde disinhibisyon, kişilik değişiklikleri, somatik bozukluklar ve apati görülebilir (55).

Epilepsi: MS' li hastalarda epilepsi prevalansı %2 ile %7. 5 arasında değişir. Normal populasyonla karşılaştırıldığında epilepsi gelişme riskinin 3 kat fazla olduğu bildirilmiştir. Nöbetler, kortikal ya da subkortikal lezyonlardan kaynaklanır (55).

Paroksizmal Semptomlar: MS hastalarında 1-2 saniye ile 1-2 dakika arası süren, gün içinde tekrarlayabilen nörolojik defisit atakları görülebilir. Sık görülmemekle birlikte MS için tipiktir. En sık görülenleri; trigeminal nevralji, hemifasiyal spazm, dizartri, diplopi, ataksi, paroksizmal ağrı, dizestezi, kaşıntı ve ağrılı tonik spazmlardır (55).

Yorgunluk: Hastaların çoğunda merkezi yorgunluk vardır. Başlangıcı ani ve şiddetlidir. Yorgunluk, özellikle sıcaklıkla tetiklenir. Hastaların büyük çoğunluğu ısıya karşı oldukça hassastır (55).

Ağrı: MS hastalarında ağrılı kas spazmları, aralıklı veya sürekli ekstremitte ağrıları ya da omurga ağrılarına rastlanır. Primer ağrı genellikle alt ekstremitede olan dizestetik ağrılardır. Ancak trunkal ya da üst ekstremitte dizestezi de olabilir. Trigeminal nevralji de MS hastalarında sık görülen ağrılı bir paroksizmal semptomdur (55).

Konstipasyon ve Diyare: Hastaların bir kısmında otonomik etkilenmeye bağlı konstipasyon veya diyare görülebilir. Konstipasyon nedenleri arasında pelvik duvar spastisitesi, gastrokolik refleks azalması, motilite azlığı ve kullanılan ilaçlar (antikolinergikler, antidepresanlar, antispastisite ilaçlar vs) sayılabilir (11, 20, 56).

2. 1 .6 Hastalığın seyri

Hastalığın klinik gidişinde temel olarak 4 değişik form belirlenmiştir:

1-) RR-MS : Hastaların %85' inde görülen tiptir. Klinik bulgular tamamen düzelebilir veya sekel kalabilir. Ataklar arasında progresyon görülmez. İlerleyen dönemlerde sekonder progresif forma dönüşebilme özelliğine sahiptir (20, 57).

2-) SP-MS : Relapsing-Remitting formunda başlayan hastaların %50' sinde hastalık 10 yıl içerisinde sekonder progresif forma dönüşür. Özürlülük, ataklardan bağımsız olarak ilerleyici seyir göstermektedir. Ataklarda tam düzelme olmaksızın her atakta eklenen defisit hastanın özürlülüğü giderek artmaktadır (20, 57).

3-) Primer Progresif Multipl Skleroz (PP-MS): İyileşmenin olmadığı, başlangıcından itibaren klinik kötüleşme ile karakterize olan formdur. Progresyon hızı değişkendir. Hastaların yaklaşık %5' inde görülür (20, 57).

4-) Relapsing Progresif Multipl Skleroz (RP-MS): Hastalığın başlangıcından itibaren giderek ilerleyen ve arada akut relapsların da tabloya eklendiği formdur (20, 57).

MS' de klinik gidişin değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan parametre Expanded Disability Status Scale'dir (EDSS). Bu skala ile 8 fonksiyonel sistemdeki yetersizlik ölçülmektedir. EDSS' nin '0' olması normal nörolojik muayeneyi gösterirken, '10' olması MS' e bağlı ölümü göstermektedir. Genel olarak EDSS değeri 3.5 ve altında olan hastalarda minimal dizabilite, 3.5-6 arası olan hastalarda orta derecede dizabilite ,6.0 ve üzeri olan hastalarda ise ağır dizabilite vardır şeklinde değerlendirilebilir (58,59) .

Erken başlangıç, kadın cinsiyet, duyuşal semptomlarla başlangıç, ilk iki yılda relaps oranının düşük olması, EDSS' nin 3 olmasına kadar geçen sürenin uzun olması, atak sonrasında minimal özürlülük kalması iyi prognoz kriterleri arasında sayılmaktadır.

Aksine erkek cinsiyet, ileri yaş, motor ve serebellar bulgular ile başlangıç, ilk iki yılda relaps oranının yüksek olması, EDSS' nin 3 olmasına kadar geçen sürenin kısa olması kötü prognoz kriterleri olarak kabul edilmektedir (58,60,61).

Yukarıda tanımlanan 4 alt tipe ek olarak, kitle etkisi olan ve çevresel ödemi bulunan lezyonlarla karakterize tümefaktif multipl skleroz, MS varyantı olarak kabul edilmektedir. Beyin tümörü veya absesini taklit edebilir. Akut ve progresif bir seyir izler. Beyin MRG' de kitle etkisi ve beyin ödemi ile birlikte unifokal veya multifokal kontrast tutan lezyonlar görülür (62).

MS, ayrıca klinik hastalığının şiddetine göre 2 şekilde tanımlanmıştır;

1. Bening MS; hastalığın başlangıcından itibaren 15 yıl sonra hala tüm nörolojik sistemler tam olarak fonksiyoneldir.

2. Malingn MS; hastalıkta başlangıçtan itibaren hızlı bir ilerleyici gidiş vardır ve çoklu nörolojik sistemlerde anlamlı bozukluğa yol açar veya başlangıç zamanına göre kısa sayılabilecek zamanda ölümle sonuçlanır (63).

2. 1. 7 Tanı

MS tanısında öykü ve muayene bulguları çok önemli olmakla birlikte, birçok hastalığı taklit edebilmesi nedeniyle ayırıcı tanıda bazı laboratuvar testleri büyük önem taşır. Bunlar arasında MRG son yıllarda ilk sıraya yerleşmiştir. BOS' ta oligoklonal bant (OKB) tayini, vizüel uyarılmış potansiyeller (VEP) ve somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller (SEP) tanının desteklenmesinde kullanılan testlerdir. MS tanısında MRG' nin giderek önem kazanması nedeniyle 2001 yılında Mc Donald kriterleri belirlenmiştir. Bu kriterler ile daha iyi uygulanabilecek, daha erken ve doğru tanıya götürebilecek tanı algoritması amaçlanmıştır (64) (Tablo 1).

Mc Donald 2001 kriterlerinde tanı 3 önemli özelliğe dayandırılmaktadır;

- 1- Zaman içerisinde dağılım (Ataklar veya progressif seyir)
- 2- Alan içerisinde dağılım (multifokal olma)
- 3- Klinik ve paraklinik bulgular için MS' den daha iyi bir açıklamanın olmaması

2001 yılındaki Mc Donald kriterlerine göre; hastada en az iki atak öyküsü ve iki ayrı lezyon bulgusu varsa MRG ancak ayırıcı tanı için gereklidir. İki veya daha fazla atak ile tek lezyon ile açıklanabilecek bulgular varsa MRG ile alan içinde dağılım kriterleri gereklidir. Tek atak öyküsü ve iki ayrı lezyonu açıklayan muayene bulguları mevcutsa MRG ile zaman içinde dağılım kriterleri veya yeni bir atak gereklidir. Tek bir atak ve tek bir lezyon bulgusu varlığında klinik izole sendrom (KIS) , MRG ile hem zaman hem alan içerisinde dağılım kriterleri karşılanmalıdır. Ya da başka bir atağı beklemek gereklidir. MRG yeterli olmaz ise BOS yardımcı tanı yöntemidir.

Mc Donald kriterlerinde ayrıca atağın tanımını yapılarak, 24 saat veya daha fazla süren yakınmalar atak olarak değerlendirilmiştir. Tek paroksizmal epizodlar atak olarak değerlendirilmemiştir. 2 atak arası süre de 30 gün olarak değerlendirilmiştir (65).

Mc Donald kriterlerinin tanısız değeri ve uygulanırlığı olumlu bulunmasına rağmen erken tanıda duyarlılığı artırmak amacıyla, özellikle zamansal ve alansal dağılım özelliklerinin biraz daha esnetilmesi konusunda öneriler gelmiştir. Yeni T2 lezyonların, kontrast tutan lezyon yerine geçerek zamansal dağılım özelliklerini yansıtabileceği bildirilmiştir. Ayrıca spinal lezyonların tanıda duyarlılığı artırabileceği belirtilmiştir. Bu veriler ışığında eski kriterler yeniden gözden geçirilerek MRG alansal

ve zamansal kriterleri 2005 yılında yeniden düzenlenmiştir (65, 66) (Tablo 2).Yapılan değişikliklere göre, MRG zamansal dağılımı göstermek için; ilk klinik olaydan en az 3 ay sonraki çekimde olayla ilgili olmayan plakta kontrast tutulumunun, veya ilk klinik olayda çekilen MRG ile 30 gün sonra çekilen MRG kıyaslandığında yeni T2 lezyonun gösterilmesi gerekmektedir. MRG alansal dağılım özellikleri içerisinde ise kantitatif özellikler aynı kalmış, spinal kord lezyonu tanı kriterleri için daha önemli hale gelmiştir (Tablo 2).

Tablo 1: Mc Donald kriterleri 2001/2005

Klinik Bulgu	MS tanısı için Ek Bilgi
≥ 2 atak; ≥ 2 lezyona ait objektif klinik kanıt	Gerekmiyor
≥ 2 atak, 1 lezyona ait objektif klinik kanıt	Alanda yayılım (MRG ile) ^a veya MRG de ≥ 2 adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS veya Farklı bölgeyi tutan yeni atak bekle
1 atak; ≥ 2 lezyona ait objektif klinik kanıt	Zamanda yayılım (MRG ile) ^b veya İkinci klinik atağı bekle
1 atak, 1 lezyona ait objektif klinik kanıt(monosemptomatik başlangıç; KIS)	Alanda yayılım (MRG ile) ^a veya MRG de MRG de 2 adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS Ve zamanda yayılım (MRG ile) ^b veya ikinci atağı bekle

Not: a: MRG ile alanda yayılım kriterlerini sağlamalıdır .(Tablo 2'deki McDonald 2001 ve 2005 kriterlerine göre)

b: MRG ile zamanda yayılım kriterlerini sağlamalıdır .(Tablo 2'deki McDonald 2001 ve 2005 kriterlerine göre)

Tablo 2: Alansal ve zamansal yayılım ile ilgili MRG kriterleri (McDonald 2001, 2005)

Mc Donald 2001	Alansal Yayılım Aşağıdakilerin en az üçü: ≥ 9 T2 hiperintens lezyon veya ≥1 kontrast tutan lezyon; ≥3 periventriküler lezyon; ≥1 jukstakortikal lezyon; ≥1 infratentorial lezyon	Zamansal Yayılım İlk klinik olaydan ≥ 3 ay sonra çekilen MRG de kontrast tutan lezyon yeterli yoksa 3 ay sonra tekrarlanan MRG’de kontrast tutan lezyon veya yeni T2 lezyonun saptanması
Mc Donald 2005	Aşağıdakilerin en az üçü: ≥ 9 T2 hiperintens lezyon veya ≥1 kontrast tutan lezyon; ≥3 periventriküler lezyon; ≥1 jukstakortikal lezyon; ≥1 infratentorial lezyon spinal kord lezyon/ lezyonları infratentoriyal lezyon yerine - geçebilir total lezyon sayısına dahil olabilir kontrast tutulumu varsa kontrast tutan lezyon yerine geçebilir	İlk klinik olaydan ≥ 3 ay sonra çekilen MRG de kontrast tutan lezyon (ilk klinik olay ile ilişkili alanda değilse) veya İlk klinik olayda çekilen referans MRG’den en az 30 gün sonra çekilen MRG’de, referans MRG ile kıyaslandığında, yeni T2 lezyonun gösterilmesi

2005 Mc Donald kriterleri erken tanıda yardımcı olmasına rağmen erken tanı ve tedavi amacıyla 2010’ da tekrar revize edilmiştir. Tablo 3’ de 2005 ve 2010 Mc Donald kriterleri birlikte verilmiştir.

Tablo 3: Revize (2010) Mc Donald kriterleri

Klinik Bulgu	MS tanısı için Ek Bilgi
≥ 2 atak; ≥ 2 lezyona ait objektif klinik kanıt	Gerekmiyor
≥ 2 atak, 1 lezyona ait objektif klinik kanıt	Alanda yayılım (MRG ile) veya MRG de ≥ 2 adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS veya Farklı bölgeyi tutan yeni atak bekle Yeni Kriter: Alanda yayılım; 4 alandan ikisinde (periventriküler, jukstakortikal, infratentorial, spinal kord) 1 veya daha fazla T2 lezyonun varlığı kanıtlanmalı
1 atak; ≥ 2 lezyona ait objektif klinik kanıt	Zamanda yayılım (MRG ile) veya İkinci klinik atağı bekle Yeni Kriter: Zamanda yayılım; Herhangi bir zamanda kontrast tutan veya tutmayan asemptomatik lezyon veya kontrast tutan yeni T2 lezyon veya ikinci bir klinik atak beklenmeli
1 atak, 1 lezyona ait objektif klinik kanıt (monosemptomatik başlangıç; KIS)	Alanda yayılım (MRG ile) veya MRG de 2 adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS ve Zamanda yayılım (MRG ile) veya İkinci klinik atağı bekle Yeni Kriter: Zamanda ve alanda yayılım kanıtlanmalı; Alanda yayılım için; 4 alandan ikisinde 1 ya da daha fazla T2 lezyon veya farklı bir alanda ikinci bir klinik atak beklenmeli Zamanda yayılım için; Herhangi bir zamanda kontrast tutan ya da tutmayan lezyon varlığı veya kontrast tutan yeni T2 lezyon veya İkinci bir klinik atak beklenmeli
Primer Progressif MS	Yeni Kriter: 1 yıllık hastalık progresyonu ve aşağıdakilerden en az ikisi; 1-Periventriküler, jukstakortikal veya infratentorial bölgede 1 yada daha fazla T2 lezyon 2- Spinal korda 2 ya da daha fazla T2 lezyon 3- Pozitif BOS bulguları (OKB pozitifliği ve/veya artmış IgG indeksi)

2 .1. 8 Ayırıcı tanı

MS için kesin bir tanı testi olmadığından halen bir dışlama tanısıdır. MS ‘e benzeyen hastalıklar detaylı öykü ve nörolojik muayene ile kapsamlı görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar incelemeleri ile dışlanabilir. Daha çok klinik prezentasyonu atipik olgular ile negatif görüntülemesi olan hastalarda ayırıcı tanı önemlidir.

Ayırıcı tanıyı MS ile ilişkili primer MSS hastalıkları ve MS ile karışabilecek sistemik hastalıklar şeklinde iki ana başlık altında sınıflandırabiliriz. Öncelikle dışlanması gereken MS ile karışabilecek sistemik hastalıklar şu başlıklarda sıralanabilir.

MS ile karışabilecek sistemik hastalıklar

- Genetik hastalıklar :Hastalık genellikle erken yaşlarda başlar .Aile öyküsü eşlik eder ve sinir sistemi dışında da bulgular mevcuttur.

Wilson hastalığı

Hereditör spastik paraparezi

Peroksizomal hastalıklar (Adrenolökodistrofi)

Mitokondriyal sitopatiler

Hereditör serebroretinal vaskülopati

Lizozim enzim eksiklikleri (Fabry hastalığı, Metakromatik lökodistrofi)

- İnflamatuvar hastalıklar:

Behçet hastalığı

Nörosarkoidoz

Kollajen doku hastalıkları (Sistemik Lupus Eritamatozus, Sjögren Sendromu, Sistemik Skleroz, Miks Konnektif Doku Hastalığı)

- Metabolik hastalıklar
- Vitamin eksiklikleri (B12, Folik asit)
- Mineral eksiklikleri
- Enfeksiyon hastalıkları

Virüsler (herpes, kızamık, retrovirüs, John Cunningham virüs (JCV))

Bakteri (brusella, klamidy, lyme, sifiliz)

- Vasküler hastalıklar
Antifosfolipid antikor sendromu
Vaskülitler
Serebral otozomal dominant arteriopati subkortikal enfarkt ve
lökoensefalopati (CADASIL)
- Tümörler
- Toksik hastalıklar (Nitrik oksit (NO) zehirlenmesi, radyasyon)
- Psikiyatrik hastalıklar
- Kronik yorgunluk sendromu
- Komplike migren
- Korioretinit

MS ile ilişkili primer SSS hastalıkları

1-) Akut Dissemine Ensefalomyelit :Akut monofazik inflamatuvar ve demiyelinizan, sıklıkla çocuklarda görülen bir tablodur. Spontan, aşılama ya da enfeksiyon sonrası görülür. MS'e benzer klinik yanında başağrısı, bulantı –kusma, nöbet, bilinç bulanıklığı, ensefalit bulguları tabloya hakimdir. Serebrum ve medulla spinaliste multipl, diffüz, kontrast tutan, aynı yaşta lezyonlar vardır. Hastalık progresif seyrederek ancak az sayıda ölümle seyreden vakalar mevcuttur. Tam iyileşme ya da kısmi sekelle düzelme olur (66, 67).

2-) Balo 'nun Konsantrik Sklerozu : MSS 'de demiyelinizan ve inflamatuvar karakterde fulminan seyir gösteren tablolardan biridir. Nadir görülen varyantlardandır. Çocuklarda ve gençlerde daha sık rastlanır. Klinik prezentasyon başağrısı, kişilik değişikliği, afazi, nöbetler şeklindedir. Patolojik bulgu ise lamelli tarzda, konsantrik, demiyelinizan-remiyelinizan alanlarla karakterizedir. MRG görüntülemelerinde konsantrik halkalar, helezon şeklinde lezyonlar görülür (66, 67).

3-) Akut MS (Marburg Tip MS): Hızlı progresyon gösteren ve ağır seyirli bir tablodur. Serebral, serebellar ve medulla spinalis lezyonları birlikte görülür. Görüntülemelerde aynı yaşta ve büyük MS plakları mevcuttur .Hastalar birkaç yıl içinde çoğunlukla kaybedilir (66, 67).

4-) Nöromiyelitis Optica: Optik nöropati ve miyelopati ile nitelenen nadir görülen MSS ‘nin otoimmün inflamatuvar ve demiyelinizan hastalığıdır. İlk kez 1894 yılında tanımlanmış olan hastalıkla ilgili son gelişmeler aquaporin-4 ‘e karşı oluşmuş Nöromiyelitis Optika İmmunglobulin –G (NMO –Ig G) pozitifliğiyle ilişkili nöromiyelitis optika spektrum hastalıkları (NMOS) başlığı altında toplanmıştır. Klinik bulgular, saatler ya da günler içinde yerleşen optik nöropati ve miyelittir. Bulguların öncesinde başağrısı, bulantı, uyuklama, miyalji ve ateş görülebilir. Hastalarda çoğunlukla bilateral optik nöropati, göz çevresinde ağrı, radiküler ağrı, L’hermitte bulgusu eşlik edebilir. Ağır nörolojik kayıplar sıktır ve düzelme derecesi değişkenlik gösterir (66, 67).

2. 1. 9 Tedavi

MS multidisipliner olarak tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır. Bu disiplin içinde nörolog, fizyoterapist, psikiyatrist, hemşire ve sosyal hizmet uzmanı yer almalıdır. Günümüzdeki tedavi yöntemleri hastalığın tipi ve klinik dönemine göre farklılık göstermektedir. MS tedavisi; semptomatik tedavi, akut atak tedavisi ve koruyucu tedavi olmak üzere 3 gruba ayrılır.

Akut Atak Tedavisi

Her atakta mutlaka tedavi gerekmebilir. Dikkat edilmesi gereken nokta hastanın günlük yaşam aktivitelerini bozan atakların tedavi edilmesidir. Hastalığın atak döneminde tedavi gerektiğinde en sık kullanılan ajanlar glukokortikoidler ve daha ender olmak üzere ACTH’dır. Her iki ilacın da antiinflamatuvar ve immünsupresif etkileri olup atak süresini kısaltırlar. Günümüzde oldukça benimsenen tedavi şekli; günlük 1000 mg metilprednizolon tedavisinin 3-10 gün süre ile verilmesidir. Yüksek doz intravenöz metilprednizolon tedavisi sonrası oral prednizolon tedavisi açısından çelişkili fikirler vardır. ACTH için ise farklı uygulama şemaları mevcuttur .50 ünite (1 mg) /gün 5-7 gün intramuskuler olarak verildikten sonra gūnaşırı 3-5 gün süre ile uygulanabilir (15, 20). Kortikosteroidlere yanıt vermeyen ağır ataklarda plazmaferez denenebilir. MS ataklarının tedavisinde intravenöz immunglobulin (IVIG) kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur (68).

Koruyucu Tedavi

Hastalık seyri üzerine etkili uzun dönem tedaviler iki ana başlık altında incelenebilir:

1-) **İmmünmodölatör ilaçlar:** İnterferonlar (interferon β -1a, interferon β -1b), glatiramer asetat, natalizumab

İnterferon β ;antiviral, anti-proliferatif ve immünmodölatör özelliklere sahiptir. Klinik olarak atak süresini ve sıklığını, radyolojik olarak ise yeni plak oluşumunu ve lezyon yükünü azalttığı gösterilmiştir. T hücre aktivasyon inhibisyonu, otoreaktif T hücrelerinin apoptozu, lökositlerin KBB geçişinin önlenmesi ve inflamatuvar sitokinlerin düzenlenmesi gibi farklı mekanizmalar üzerinden etki göstermektedir (69).

Glatiramer asetat (GA) ise subkutan olarak uygulanan bir immünmodölatördür. MBP ‘nin supresif determinantlarına benzerlik göstermesi sayesinde rekabete girerek; Th2 aktivasyonu ile otoreaktif T hücrelerini suprese eder ve relaps oranı, hastalık aktivitesi, MRG ‘da plak yükünde azalmayı sağlayarak etkinliğini gösterir (70).

Natalizumab ise doğal immun yanıtın sonucu olarak ortaya çıkan ve aksonal hasar ile nörodejenerasyonda rolü olan lökositlerin KBB ‘ni geçmesinin engellenmesi amacıyla lökosit yüzeylerindeki $\alpha 4\beta 1$ ve $\alpha 4\beta 7$ integrinlerine karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur. Tedavi sırasında, latent JCV reaktivasyonuna bağlı olarak progresif multifokal lökoensefalopati (PML) tablosunun tespitiyle ilacın klinik kullanımında kısıtlamalar ortaya çıkmıştır. Özellikle üç yıl ve daha uzun süre natalizumab tedavisi alan hastaların, olası PML riski açısından düzenli olarak klinik ve laboratuvar bulguları ile yakın takibi önerilmektedir (71).

2-) **İmmüsupresif ilaçlar:** Mitoksantron, siklofosamid, azatioprin, metotreksat

MS tedavisinde immünmodölatör ilaçların belli oranda etkili olmaları nedeniyle yeni ajanlara ihtiyaç vardır. Bu konuda fingolimod, fumarik asit, teriflunamid, mikofenolat mofetil, alemtuzumab ve ritüksimab ile yapılan çalışmalar ümit vericidir.

Semptomatik Tedavi

Spastisite: Baklofen, tizanidine, dantrolen, botulinum toksin, diazepam

Yorgunluk: Amantadin, pemolin, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), metilfenidat, modafinil

MS ile ilişkili ağrı: Karbamazepin, amitriptilin, benzodiazepinler, gabapentin, lamotrigin, pregabalin, baklofen, psikoterapi

Mesane disfonksiyonu: Sık idrara çıkıyorsa propantelin, oxybutynin gibi antikolinergik ajanlar; üriner retansiyon varsa, betanekol, self-kateterizasyon

Seksüel disfonksiyon: Papaverin, sildenafil, lumbrikanlar

Vertigo: Ondansetron, pirasetam

Tremor: Pirimidon, karbamazepin, gabapentin

Konstipasyon: Diyet tedavisi, laksatifler

Depresyon: Antidepresanlar (SSRI-trisiklik antidepresan (TCA))

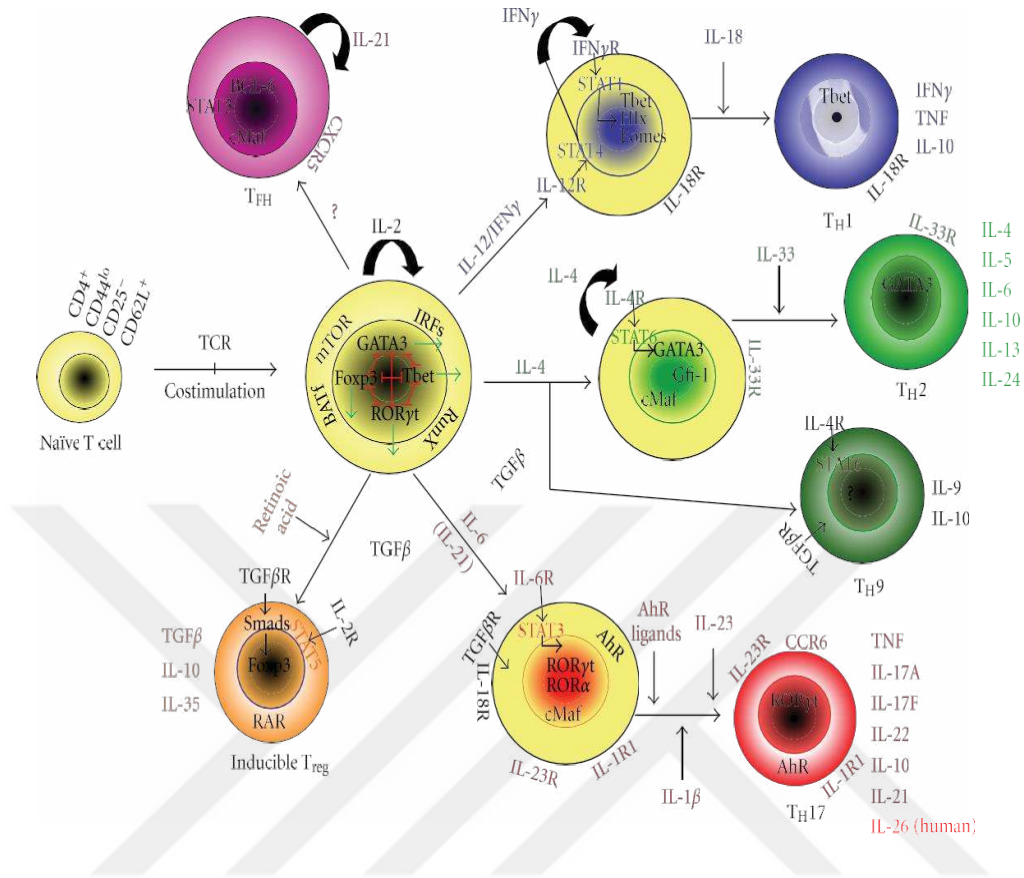
Isı ve egzersiz duyarlılığı: 4-aminopiridin (72).

2. 2. Th17 Hücrelerinin Biyolojisi

T hücrelerinin insan hastalıklarındaki rolünü anlayışımız, IL-17 üretimi ile nitelendirilen eşsiz bir CD4⁺ T hücre alt kümesi olan Th17 hücrelerinin keşfedilmesinin sonucu olarak revizyona uğruyor. IL-17 birçok dokudaki stromal hücreler üzerinde büyük etkisi olan yüksek oranda inflamatuvar bir sitokindir. İnsanlar ve fareler üzerinde son zamanlarda yapılan araştırmalar Th 17 hücrelerinin psöriyazis, RA , MS, IBH ve astımı içeren çeşitli immün aracılı hastalığın patogeneğinde önemli bir rol oynadığını ileri sürmektedir. İlk raporlar Th 17 hücrelerinin aynı zamanda tümör oluşumu ve organ reddinde de önemli rolü olduğunu ileri sürmektedir. Farelerdeki Th17 hücrelerinin biyolojisi insanlardakilerle karşılaştırıldığında önemli farklılıkların yanı sıra birçok benzerlik de ortaya çıkıyor. İnsan Th17 biyolojisini kavrayışımız artıkça, birçok hastalığın altında yatan mekanizmalar daha net ortaya çıkıyor ve bu da hem daha önceden bilinen hem de son zamanlarda keşfedilen sitokin, kemokin ve retrokontrol (feedback) mekanizmalarına yeni bir anlam kazandırıyor. Güçlü Th17 aktivitesi ve insan hastalığı arasındaki güçlü bağlantı göz önünde bulundurulduğunda, Th17 hücrelerini hedefleyen terapötik yaklaşımlar

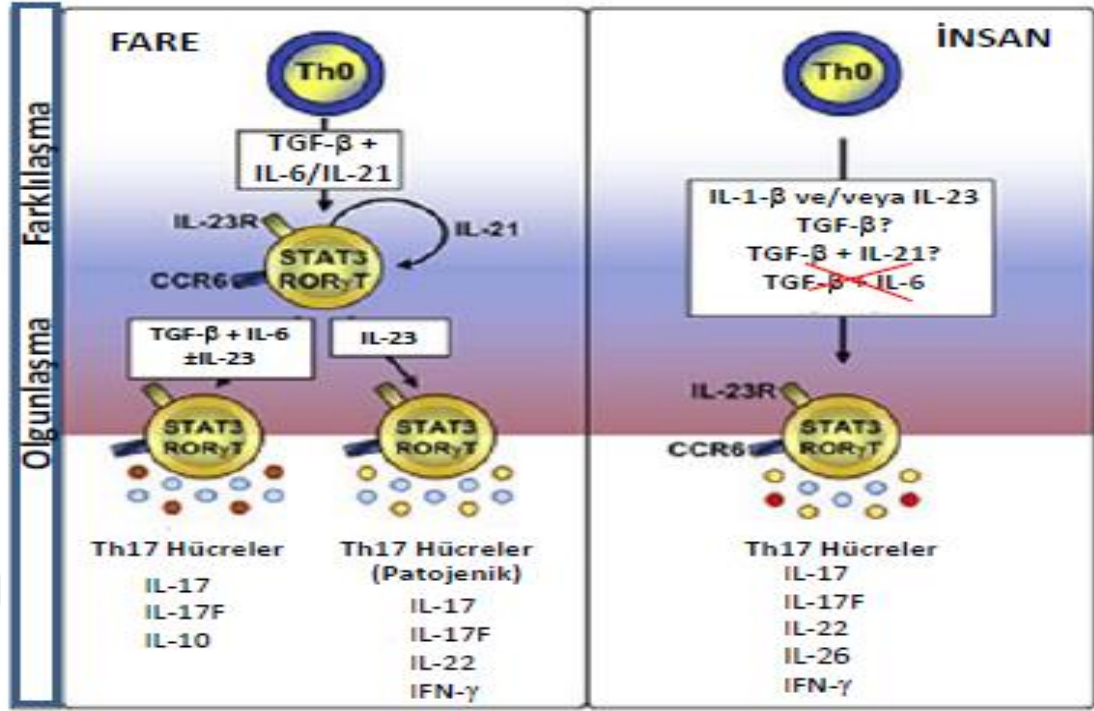
oldukça umut vericidir, ancak bu tür tedavilerin güvenliği bu hücrelerin enfeksiyona karşı normal konak savunması nedeniyle kısıtlanabilir.

20 yıl önce Mossman ve Coffman (73) $CD4^+$ T hücrelerinin, resiprok fonksiyonlara ve sitokin salgılanma özelliklerine sahip olan ve Th1 ve Th2 olarak isimlendirilen iki alt kümeye ayrıldığını ileri sürdüler. Th2 hücreleri IL-4 üretirken ve parazit helmintlere karşı humoral bağışıklılığı stimüle ederken, Th1 hücreleri IFN- γ üretimi ile oluşur ve hücre içi mikroorganizmalara karşı hücreye bağımlı bağışıklık sistemini devreye sokar. Bu paradigma Th17 olarak bilinen üçüncü bir T-hücre alt kümesinin tamınlandığı 2005 yılına kadar devam etti (74, 75). Th17 hücreleri IL-17 üretimi ile oluşur ve hücre dışı bakteriler ve bazı mantarlar gibi Th1 ve Th2 bağışıklık sisteminin yeterli olmadığı mikroorganizmalara karşı konak koruması amacıyla gelişmiş olabilir. Th17 hücreleri henüz son yıllarda özgün bir Th-hücre alt kümesi olarak tanımlanırken, IL-17 çok daha uzun süredir bilinmektedir. İnsan IL-17'si ilk olarak 1995'te klonlandı ve ilk raporlar, epitelyal, endotelyal ve fibroblastik hücreler üzerinde birçok inflamatuvar ve hematopoetik etkiler olduğunu ortaya çıkardı (4,76, 77). Bu ilk çalışmalar IL-17 hakkında şu anda bilinen çoğu şey için zemin hazırlar. IL-17 stromal hücreler üzerinde çok güçlü etkilere neden olur ve bunun sonucu olarak inflamatuvar sitokinlerin üretimi ve özellikle nötrofiller olmak üzere akyuvar rekrutman tedavisi ve böylece doğal ve edinilmiş bağışıklık arasında köprü kurmasıyla sonuçlanır. Th17 hücreleri konak savunmasında önemli bir rol oynamasına rağmen, özellikle birçok otoimmün ve inflamatuvar bozukluklarda temel patogeneze aracı olarak göründüklerinden son yıllarda oldukça dikkat çekmişlerdir. Th17 hücrelerinin keşfi, etyoloji ve birçok hastalığın tedavisinin araştırılması için yeni bir çıkış açmıştır (Şekil 4).



Şekil 4: Th hücre farklılaşmasının güncel çizelgesi (78) .

Th17 hücrelerinin özgün bir Th alt kümesi olarak tanımlandığı yıllardan beri, bu hücrelerin biyolojisi ile ilgili bilgiler şaşırtıcı bir hızla ortaya çıkmıştır. Bu bilgilerden yola çıkılarak, hem Th hücre farklılaşması hem de onu kontrol eden sitokin ağlarının oldukça karmaşık ve sıkı bir şekilde regüle edilmiş olduğu her geçen gün daha net bir şekilde ortaya çıkmaktadır. İnsan Th17 hücreleri üzerinde başlangıçta yapılan çalışmalar farelerden elde edilen bilgilerin gerisinde kalsa da, iki tür arasındaki birçok ilginç benzerlik ve farklılıkların keşfiyle beraber bu fark gittikçe kapanıyor. Fare Th17 biyolojisindeki birçok prensip çok çabuk bir şekilde büyük ölçüde kabul edilmesine rağmen, insan Th17 hücreleriyle ilgili birçok temel sorudan bazıları hala tartışma konusudur (Şekil 5). Anormal Th17 tepkileriyle ilişkili birçok insan hastalıkları ve hedef terapilere olan yoğun ilgi göz önünde bulundurulduğunda, hem insan hem de fare Th17 biyolojilerinin kapsamlı bir şekilde anlaşılması en güvenli ve en etkili tedavileri uygulamak için oldukça gerekli olacaktır.



Şekil 5: İnsan ve farede Th17 farklılaşma ve olgunlaşması (79) .

2. 2. 1 Th17 diferansiyasyonu

Th17 hücreleriyle ilgili en ilginç ve en geniş çapta araştırılan başlıklardan bir tanesi doğal T hücrelerinin bu yolda farklılaşmasına neden olan sinyallerin doğasıdır. Doğal bir CD4⁺ T hücresi aktif hale getirildiğinde, doğal sitokin ortamı soya özgü transkripsiyon faktörlerini tetikleyerek hücrenin hangi efektör soyuna hükmedeceğini belirlemede önemli bir rol oynamaktadır. IL-12 mevcudiyetinde uyarılan doğal T hücreleri Th1 hücrelerine dönüşürler ve T-bet transkripsiyon faktörünü sekrete ederler, IL-4 mevcudiyetinde uyarılanlar ise Th2 hücrelerine dönüşürler ve GATA binding protein 3 (GATA-3) transkripsiyon faktörünü sekrete ederler (80).Fareler üzerinde yapılan ilk çalışmalar, IL-12 ile bir altbirim paylaşan bir heteromerik sitokin olan IL-23'ün IL-17 salgılanmasını tetiklediğini ileri sürmüştür (74, 75, 81, 82) (Tablo 4).

Tablo 4 : İnsan ve farelerde Th17 sitokin biyolojisi (83)

(A) Th17 hücreleri düzenleyicileri	İnsan	Fare
TGF- β	↓/↑	↑↑
IL-6	↑↑	↑↑
IL-1 β	↑↑	↑
TNF- α	↑	↑
IL-23	↑↑	↑↑
IL-21	?	↑↑
IL-4	↓	↓
IFN- γ	↓	↓
IL-12	↓	↓
IL-27	↓	↓
(B) Efektör sitokinler		
IL-17A	++	++
IL-17F	+	+
IL-21	?	+
TNF- α	+	+
IL-22	+	+
IL-26	+	?
IFN- γ	+	+
IL-10	?	+

A bölümünde farklılaşmayı düzenlediğinden bahsedilen sitokinler ya da Th17 hücrelerinin efektör fonksiyonu listelenir . ↑↑, Th17 gelişiminde merkezi rol ; ↑, Th17 gelişiminde küçük rol; ↓, Th17 gelişiminde engelleyici etki .B bölümünde, direkt olarak Th17 hücreleri tarafından üretilen sitokinler üretilir (+ ve – evet ve hayır anlamına gelir). ++, Th17 hücreleri tarafından üretilen predominant sitokinler ; +, Th17 hücrelerinin bir altkümesi tarafından üretilen sitokinler; ?,yetersiz veri.

İnsanlardaki Th1 ve Th2 hücrelerindeki farklılaşma ,farelerdekine benzer bir yol izlemektedir; Th17 farklılaşması ise, aksine, benzer olmayabilir. Farelerdeki Th17 gelişiminde sadece destekleyici bir rol oynadığı görülen IL-1 β , insan doğal T hücrelerinin en etkili IL-17 sekresyon indükleyicisidir. IL-6 ve IL-23 sadece küçük bir miktar IL-17 başlatabilir ancak IL-1 β mevcudiyetinde Th17 farklılaşmasını büyük oranda artırabilir (84, 85). IL-23'ün insan Th17 farklılaşmasındaki rolü hala netlik kazanmamasına rağmen, IL-23 ve IL-1 β insanlarda farelerdekinden daha önemli bir rol oynayabilirler (86). IL-23, farelerde Th17 efektör fonksiyonunda önemli bir rol oynar ancak mekanizma hala tartışma konusudur. IL-23, IL-17 üretimini yukarı doğru regüle eder ve tamamen gerekli olmasa da invitro ortamda aktif ve hafıza Th17 hücrelerinin gelişmesini ve hayatta kalmasını destekler (81, 87, 88).

Th1 ve Th2 hücrelerinin birbirini antagonize ettiği bilinmektedir ve IL-12, IFN- γ , ve IL-4'ün hem insan hem farelerdeki Th17 farklılaşmasını önleyebildiği düşünülür(74, 75, 89, 90, 91, 92, 93). Ancak, IL-17'nin Th1 ve Th2 farklılaşmasını engelleyemediği veya bunu zayıf bir şekilde yaptığı ve bu yüzden Th1 ve Th2 hücrelerinin Th17 hücreleri üzerinde baskın olduğu söylenebilir (89). İnsanlarda RORC (ROR γ t insan ortologu) aynı zamanda IL-17'ye sebep olan sitokinler şunlardır ; IL-1 β , IL-6, ve IL-23 (85, 86). Bunun yanı sıra; RORC ekspresyonu IL-17 üreten klonlarla sınırlıdır (90). Bu yüzden, tıpkı T-bet'in Th1 soyunu, Gata-3'ün de Th2 soyunu kontrol ettiği gibi, ROR γ t'in de Th17 soyunu kontrol ettiği görülür. Ancak, hala birkaç cevaplanmamış soru vardır. ROR γ t; ligand bağlanma paketli bir yetim nükleer reseptördür, bu da aktivitesinin bilinmeyen bir ligand tarafından regüle edildiği anlamına gelmektedir. Aynı zamanda, ROR γ t potansiyel bir bağlanma alanı tanımlanmasına rağmen, ROR γ t'nin IL-17 kolaylaştırıcısı ile doğrudan bağlantısı henüz gösterilememiştir (94).

2. 2. 2 Th 17 hücreleriyle ifade edilen sitokinler

T hücreleri farklılaştığında, farklılaşmayı daha da destekleyen bir otokrin feedback döngüsünde görev alan ve böylelikle aktive edilmiş T hücrelerine, gelişimleri devam ederken lenfoid dokudan ayrılıp inflamasyonun olduğu bölgeye hareket etme yeterliliğini veren, Th1'deki IFN- γ ve Th2'deki IL-4 gibi belli sitokinleri eksprese

ederler. Benzer şekilde, fare Th17 hücreleri aktivasyondan hemen sonra özellikle IL-21 eksprese ederler ve otokrin IL-21, ROR γ t ve IL-17 ekspresyonunda önemli rol oynar. IL-21, aynı zamanda, Th17 farklılaşması esnasında kısmen IL-6 yerine geçebilir ki bu da yerleşik Th17 hücrelerine komşu hücrelerde daha fazla Th17 gelişimini destekleme yeterliliğini verir. IL-23' de TGF- β ile birlikte ROR γ t ve IL-17 ekspresyonunu başlatabilir fakat bu sadece IL-6 ya da IL-21, IL-23 reseptör ekspresyonunu başlattıktan sonra gerçekleşir (95-99). Böylelikle, IL-6, IL-21 ve IL-23 sıralı olarak çalışır; öncelikle IL-6, IL-21'i yukarı doğru regüle eder, sonra IL-6 ve IL-21 birlikte IL-23 reseptörünü yukarı doğru regüle eder ve son olarak IL-23, bilinmeyen bir mekanizma yoluyla, Th17 hücrelerinde efektör fonsiyonunu ve patojeniteyi yukarı doğru regüle ediyormuş gibi görünür. İnsan IL-21'inin, IL-16 üretimini ve T-hücre proliferasyonunu yukarıya doğru regüle ettiği ve Tregs süpresyonunu önlediği bilinmesine rağmen IL-21'in insan Th17 farklılaşmasında oynadığı rol açıklanmalıdır (100, 101).

Th17 hücreleri, IL-17 üretimiyle karakterize edilir fakat aynı zamanda, hastalıkta önemli pay sahibi olabilecek diğer inflamatuvar sitokinleri üretirler (Tablo 4). IL-17 ya da IL-17A, IL-17 A/F olarak bilinen altı sitokinden oluşan ailenin bir üyesidir. Th17 hücreleri, IL-17A'nın yanı sıra spesifik olarak IL-17F'yi eksprese eder. Ortak bir reseptöre sahip olmalarının yanı sıra %55 amino asit özdeşlikleriyle, IL-17A ve IL-17F yakın bir şekilde bağlantılıdır (102). Hem IL-17A hem de IL-17F homodimerik sitokinlerdir fakat son bulgular göstermiştir ki insan ve fare T hücreleri de potansiyel inflamatuvar etkileri olan bir IL-17A/F heterodimeri üretirler (103, 104). Şu anda, IL-17A'ya oranla IL-17F'nin inflamatuvar etkileri çok daha az bilinmektedir fakat yüksek derecede benzerlikleri ve olası bollukları göz önüne alındığında hastalıkta hem IL-17A hem de IL-17F'yi hedef almanın yanında onları ölçmek önemli olabilir.

2.2.3 Th 17 hücrelerinin dolaşımı

Th17 hücrelerinin başlattığı inflamasyon ve patogenez, bu hücrelerin ürettiği pro-inflamatuvar sitokinlerin bir sonucudur fakat bir diğer önemli ve genellikle göz ardı edilen faktör ise aktive edilmiş T hücrelerinin hastalıklı dokuya gitmesine aracılık eden kemokinler ve kemokin reseptörleridir. Buna ek olarak, her T hücresi altkütlesi tipik

olarak eşsiz bir kemokin reseptörü modeli eksprese eder; böylelikle, farklı altkümeleri spesifik olarak tanımlamak ve hedef almak için bir yol yaratır. Çeşitli raporlar gösteriyor ki insan ve fare Th17 hücreleri, laboratuvar ortamında işleminden geçirilmiş doğal T hücrelerinin yanısıra inflame doku ve sağlıklı periferik kandaki bellek hücreleri dahil kemokin reseptör CCR6'yı eksprese ederler (89, 90, 105, 106).

CCR6 deri ve mukozal dokulara ortam hazırlar ve psöriyazis, IBH, alerjik astım ve RA dahil şimdi IL-17 ile ilişkilendirilen birçok inflamatuvar hastalıkta patojenik T hücrelerinin işe koşulmasında önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir (106-110). İlginç bir şekilde, CCR6 ligand CCL20, Th17 hücreleri tarafından eksprese edilir ve IL-17 tarafından stromal hücrelerde yukarı doğru regüle edilir ki bu da inflame dokulardaki Th17 hücrelerinin ilave Th17 ve Th1 hücrelerini çekmesini sağlar (29, 107, 111, 112).

Th17 hücreleri, farelerde TGF- β ve IL-6, insanlarda IL-1 β and IL-6'nın varlığında farklılaşır; ROR γ t transkripsiyon faktörüne bağlıdır; efektör fonksiyonu için IL-23'e ihtiyaç duyar ve IL-17A, IL-17F, ve IL-22 kendine özgü sitokinlerini eksprese eder. Büyük oranda araştırılmamış başka bir konu ise IL-17'nin CD4⁺ T hücreleri dışında başka hücrelerce üretiminin rolüdür. IL-17 aynı zamanda, CD8⁺T hücreleri, gama/delta T hücreleri ($\gamma\delta$ T) ve hatta bazı durumlarda doğal katil T (NKT) hücreleri, nötrofiller ve eozinofiller tarafından üretilir. Th17 hücrelerinin bu kadar çok dikkat çekmesinin nedenlerinden biri; birçok farklı hayvan hastalık modellerinin patogeneze dahil olmaları, bu yüzden Th17 hücrelerinin gelecekte araştırılması yönündeki kritik bir kararın bu hücrelerin insan hastalıklarındaki rolünü belirlemek manasına gelmesi ve nihayet bir terapötik hedef olarak ne kadar yararlı ya da güvenli olacaklarıdır (Tablo 5).

Tablo 5: Th17 hücrelerinin immün-aracılı hastalıklardaki rolüne ilişkin kanıt (83)

Romatizmal hastalıklar

Psöriyazis	++
Romatoid artrit	++
Sistemik skleroz	+/-
Sistemik lupus eritematozus	+/-

Romatizmal olmayan otoimmünite

Multipl skleroz	+
Otoimmün miyokardit	+/-
Tip 1 diyabet	+/-
Otoimmün tiroidit	+/-

Astım ve alerjik hastalıklar

Astım	++
Atopik dermatit	+
Kontakt hipersensitivite	+

Diğer immün-aracılı hastalıklar

İnflamatuvar bağırsak hastalığı	++
Periodontal hastalık	++

++, hem insan hem de hayvan modellerinde Th17 hücrelerinin rolüne ilişkin sağlam ve inandırıcı kanıt barındıran hastalıklar; +, ya insan ya da hayvan modellerinde Th17 hücrelerinin rolüne ilişkin iyi kanıt barındıran fakat daha kesin araştırmalar gerektiren hastalıklar; +/-, Th17 hücrelerinin olası rolünü destekleyen çok kısıtlı kanıt barındıran fakat kesin ilave araştırmalar olmadan bir sonuca ulaşılamayan hastalıklar.

2.2.4 MS

MS'nin indüksiyonu ve patogeneğinde uzun süredir pro-inflamatuvar sitokinlerden şüphelenilmiştir (113) (Şekil 6). Bu ilk araştırmaların çoğu ilkin monositler, mikrogliyal hücreler ve astrositlere atfedilen IL-6, IFN- γ , TNF- α ve IL-1 β ekspresyonunun aktif MS ile bağlantılı olduğunu göstermiştir (114-116). 1999 yılına dek, MS hastalarının kanı ve BOS'nda IL-17'de yüksek düzeylerde mRNA'nın varlığı tespit edilmemişti (117). Şimdi, insan Th17 hücrelerinin gelişiminin IL-1 β ve IL-6'ya bağlı olduğunu ve böylelikle glial hücreler ve beyinden sızan monosit/makrofajların, MS hastalığında patojenik T hücresi yanıtını çalıştırmaları rolüne destek verdiğini biliyoruz. MS hastalarının BOS ve serumlarında yüksek IL-17 miktarının ispatına rağmen, IL-17'nin insan demiyelinizan hastalıklarında fonksiyonel önemini analiz etmek için çok az deney yapılmıştır. Buna rağmen, farelerde EAE modelini kullanan birçok araştırma, IL-17'nin MS hastalığında kritik bir patojenik faktör olabileceğini ortaya koymuştur.

Diğer birçok otoimmün hastalık gibi EAE'nin de başta Th1-hücresi-aracılı bir hastalık olduğu düşünülüyordu. Fakat, IL-12 reseptör- β 2-eksikliği olan farelerin miyelin oligodendrosit proteinin (MOG) ensefalitojenik peptitiyle immünizasyonu, MSS'de artan bir inflamasyon ve paralizinin çok daha hızlı gelişmesiyle sonuçlanmıştır. MOG-immünize IL-12 reseptör-eksik farelerin splenositlerinde IL-23p19 mRNA ekspresyonunun yüksek düzeyleri tespit edilmiştir ve nakavt farelerin antijen-restimüle splenositleri daha az IFN- γ üretmelerine karşın daha fazla IL-17 ve TNF- α üretmişlerdir (118). IL-23p19-eksik farelerin kullanıldığı karşılaştırmalı bir araştırmada, EAE geliştiren sokak türü farelerle kıyaslandığında MSS'ne, benzer bir immün hücreler akışı olmasına rağmen EAE indüksiyonu tamamen iptal olmuştu. IL-23p19^{-/-} farelerde MSS infiltre edici CD4⁺ T hücreleri, sokak türü farelerle karşılaştırılabilir düzeylerde IFN- γ eksprese ettiler fakat laboratuvar ortamında MOG peptitle restimüle edildiklerinde IL-17, TNF- α ve IL-6 ekspresyonunda tamamen eksik kaldılar. Ensefalitojenik antijen-aktive CD4⁺ T hücrelerinin üretimi, hücre kültürlerine IL-23 eklenmesiyle geliştirildi ve bu Th17 hücreleri, duyarlı fare suşlarına adoptif transferlerinin ardından EAE başlatmak için yeterliydi (82).

Sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslandığında, MS hastalarının periferik kanından izole edilmiş insan monosit-derive dendritik hücrelerinde spontan IL-23 ekspresyonu önemli ölçüde yükseldi (119). Ensefalitojenik antijenlere immünize farelerde, nötralize edici anti IL-23 antikorunun verilmesi, EAE'nin şiddetini azaltmasının yanı sıra hastalığın başlangıcını geciktirdi ve etkisini azalttı. Anti IL-23 antikorunun bu terapötik etkisi, anti IL-17 antikorlarıyla tedaviden daha etkiliydi ki bu da olasılıkla, CD4⁺ T üreten IFN- γ ve TNF- α 'nın MSS'e girişi üzerindeki farklılık etkenleri, epitop yayılmasının süpresyonu ya da anti-IL-23'ün diğer Th17 sitokinlerinin üretimi üzerindeki etkisinden kaynaklanmaktaydı (120). Böylelikle, Th17 hücre aktivitesinin IL-23 nötralizasyonu aracılığıyla inhibisyonu MS tedavisinde etkili bir strateji olabilir.

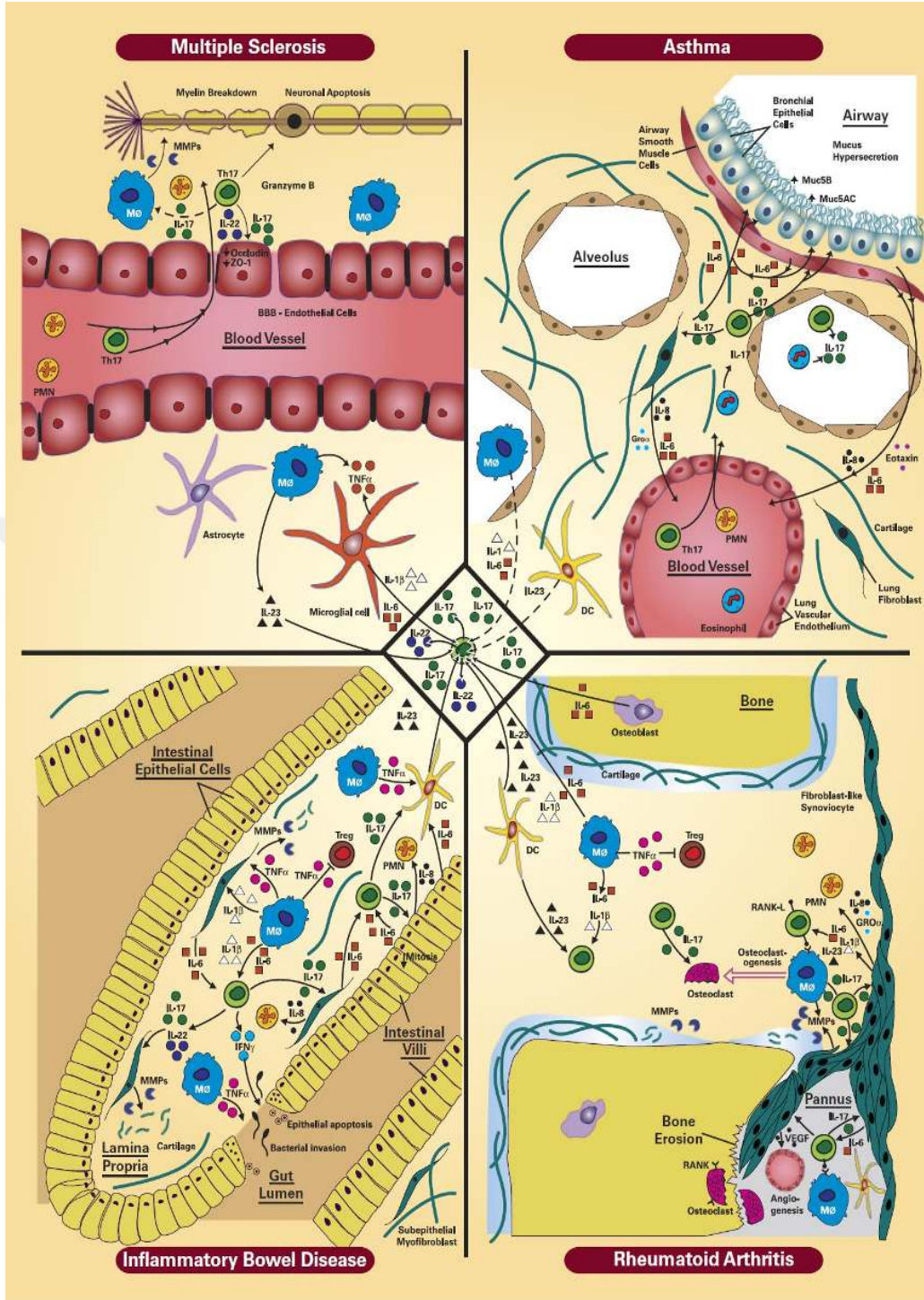
MS nöropatolojisinde IL-17'nin fonksiyonel özellikleri yeni yeni açığa kavuşturuluyor. Kontrol grubu, geleneksel MS ve optikospinal MS'ye sahip Asyalı hastalar arasında yapılan bir karşılaştırma, hastalığın daha şiddetli, optikospinal şeklini taşıyan hastaların MSS'lerinde artmış IL-17 ve IL-8 düzeylerini ortaya çıkarmıştır . IL-17 ve IL-8 düzeyleri, MRG ile ölçülen omurilik iltihabının boyutu ve MSS'ye sızan albuminle ilişkilidir . Otopsi yapılan omurilik dokusu, önemli miktarda nötrofil girişi ve torasik spinal kordun lateral boynuz bölgesinde miyelin ve aksonlarda ciddi hasar ortaya çıkarmıştır (121). Son günlerde yapılan bir araştırma göstermiştir ki bir Th17 fenotipine doğru farklılaşmış insan CD4⁺ T hücreleri, Th1'e doğru farklılaşmış emsallerine göre, kan beyin bariyeri endotelial hücreler (KBB-EC) katmanından daha etkili bir şekilde geçebilirler. MS hastalarından alınan biyopsi edilmiş MSS materyalinin içindeki endoteliumun yanı sıra kültürlenmiş insan KBB-EC'si, IL-17 ve IL-22 reseptörlerini eksprese ettiler (122).

MS'te Th17 hücrelerinin bir rolünün, serum albumin, CD4⁺ T lenfositler ve BOS'da yükseltilmiş IL-8 tarafından çekilen nötrofillerin girişine izin vererek KBB zayıflatmak olduğu düşünülüyor. RA gibi hastalıklarda IL-17, matriks metallo proteinaz (MMP) ekspresyonunun bir simülatörü olarak tanınır ve MMP, KBB disfonksiyonu ve MS'te nöronal apoptozis arasında güçlü bir işbirliği vardır (123, 124). Fakat IL-17'nin omurilik ya da beyindeki MMP ekspresyonu üzerindeki doğrudan rolü saptanmamıştır.

2. 2 .5 IL-17 ve IL-23

IL-23, MS hastalarının periferik kanında anlamlı bir şekilde yukarı doğru regüle edilir (125,126) ve aktive edilmiş mikrogliya ve infiltratif antijen sunumu hücreleri (APC) tarafından SSS'de üretilebilir (127). IL-23 ve IL-23R EAE indüksiyonu için gereklidir (128-131) . IL-23'ün nöroinflamasyondaki ana etkisi muhtemelen onun patojenik IL-17, IFN- γ ve granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) üreticilerindeki T hücre polarizasyonu ile bağlantılıdır (37,132-134).

IL-17 düzeyleri , özellikle relapslar sırasında MS hastalarının SSS 'nde ve kanında yükselir (85,135-137). Ayrıca, IL-17 üreten T lenfositleri MS ve EAE lezyonlarında bol miktardadır (16,37,138-141).Ancak, IL-17'nin nöroinflamasyondaki rolü belirgin değildir; hastalığın şiddetine sebep olabilmesine rağmen (10,142,143) , klasik aktif yada adoptif transfer EAE gelişiminde esas değildir (133,134,144,145). IL-17 ; IL-6 ve IL-8 (CXCL8) salgılanmasına neden olur ve KBB-EC tarafından reaktif oksijen türleri oluşumunu tetikler, ayrıca;mikrogliya tarafından CXCL2 ve IL-6 , astrositler tarafından IL-6, IL-1 β ve NO salgılanmasına neden olur ki (146,147) bu da iflamasyonu artırır ve nötrofil rekrutmanına yol açar (149-151). IL-17 , sıkı bağlantı protein ekspresyonunu ve endotelial hücrelerin kontraktilitesini bozarak KBB fonksiyon bozukluğuna aracılık eder (149,152,153). Ayrıca; IL-17 , farklı epitel ve endotel hücreleri tarafından P-selectin, E-selectin, CXCL1, CXCL2, CXCL5, GM-CSF ve G-CSF ekspresyonunu (150,154) ve oligodendrositlerin oksidatif stres indükleyici apoptozlarını artırmak için TNF- α ile sinerji içerisinde hareket eder (155). IL-17 ve TNF- α arasındaki ilişki kısmen IL-17 tarafından TNF reseptör 2 (TNFR2) 'nin başlatılmasıyla açıklanabilir (150) . IL-17 ayrıca; SP-MS'nin patolojik bir özelliği olan MSS'deki ektopik lenfoid foliküllerinin formasyonuna katkı sağlar (156,157).



Şekil 6: Th 17 hücreleri ve immün aracılıklı hastalıklar (83).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 23 .01. 2015 tarih ve 155 sayılı Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulu onayı alınarak başlandı.

3.1 Katılımcıların Seçimi

Katılımcılar Ocak –Ekim 2015 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Kliniğinde daha önce Modifiye Mc Donald kriterlerine göre kesin RR-MS tanısı alan ve aşağıdaki kriterleri dolduran atak döneminde ve ataktan en az 1 ay sonra remisyon döneminde olmak üzere 30 hasta ile yaş ve cinsiyet açısından bu grupla uyumlu 30 sağlıklı gönüllüden oluşmaktadır. Çalışmaya alınan tüm hastalar bilgilendirilerek Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu imzalatıldıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya alınma kriterleri;

1. Modifiye Mc Donald kriterlerine göre kesin MS tanısı almak
2. Hastalığın klinik formunun Relapsing Remitting olması
3. Atak hastaları için minimum 24 saat süren nörolojik defisite eşlik eden görüntüleme veya klinik belirtiler ile yeni atağın desteklenmesi
4. Atak hastalarında psödoatak kliniğinin dışlanması (enfeksiyon, stres, uykusuzluk, menstruasyon)
5. Atak hastalarında 2 atak arasında minimum 1 ay süre olması
6. Remisyon dönemindeki hastalarda son atak döneminden ve atak tedavisinden en az 1 ay geçmiş olması

Çalışmadan dışlama kriterleri;

1. 15 yaş altı veya 60 yaş üstü olmak
2. Sigara, alkol veya madde kullanımı
3. Kadın çalışma bireyleri için gebelik veya yeni doğum yapmış olmak (en az 6 ay içinde)
4. Herhangi bir onkolojik hastalığın olması

5. Bilinen başka bir nörolojik hastalığın olması
6. Bilinen başka bir sistemik veya otoimmün hastalığın olması (DM, hipertansiyon, kronik obstruktif akciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, hiperlipidemi, vaskülit vs ...)
7. Son 1 ay içinde sistemik bir enfeksiyon geçirmiş olmak
8. Son 1 ay içinde cerrahi girişim öyküsü

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ve sağlıklı kontrollerin yaş ve cinsiyet özellikleri ana demografik özellikler olarak belirlendi. Hastalıkla ilgili değişkenler olarak MS hastalık süresi, son bir yılda geçirilen atak sayısı, EDSS skoru, aile öyküsü, son bir yıl içinde çekilen görüntülemelerde mevcut lezyon yükü, kullanmış olduğu immünmodülatör ya da immünsupresan tedavi esas alındı .Hastalar tedavi açısından ; ilaç kullanmayanlar, 1. Basamak (interferon β ve GA) ve 2-3. Basamak (natalizumab,fingolimod) tedavi alanlar şeklinde gruplandırıldı. MRG’da lezyon yükü; periventriküler, jukstakortikal, infratentorial ve medulla spinalis bölgeleri esas alınarak ‘iki bölge tutulumu ‘, ‘üç bölge tutulumu ‘ ve ‘dört bölge tutulumu’ olarak sınıflandırıldı.

Tüm katılımcıların Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında serum IL-17 ve IL-23 düzeyleri çalışıldı.

3.2 Çalışma Yöntemi

Çalışmaya alınan katılımcılarından, RR-MS atak döneminde olan hastalardan Metilprednizolon tedavisi öncesi ve atak tedavisinden en az 1 ay sonra remisyon döneminde olmak üzere iki kez ve sağlıklı kontrollerden bir kez önkol venlerinden 5 cc iki tüp usulüne uygun venöz kan alınarak 5000 devirde yaklaşık 10 dakika santrifüj edildi, böylece serumlar ayrıştırıldı. Toplanan serum örnekleri çalışma gününe kadar -80°C’de saklandı. Serum IL-17 ve IL-23 düzeyleri “SunRed” marka “Human IL-17 ve IL-23 ELISA Kit” kullanılarak üretici firmanın talimatlarına göre Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı’nda ölçüldü.

IL-17 VE IL-23

Örneklerin İL-17 ve İL-23 düzeylerini ölçmek için “SunRed” marka ticari ELISA kitler kullanılmıştır. Üretici firmanın önerisiyle, IL-17 ve IL-23 daha önce IL-17, -23 monoklonal antikoru ile kaplı enzim kuyusuna eklenerek inkübe edilmiş ve immün kompleksin oluşturulması için biotin ile etiketlenmiş ve Streptavidin-HRP ile birleştirilmiş IL-17, -23 antikorumları eklenmiştir. Birleşmemiş enzimleri uzaklaştırmak için tekrar inkübasyon ve yıkama basamakları gerçekleştirilmiştir. Renk verici kromogen A ve B solüsyonları eklenerek sıvının renginin maviye ve ve asidin etkisiyle sarıya dönmesi sonrası rengin koyuluğu ile IL-17, -23 oranı pozitif korele kabul edilerek çalışılmıştır. IL-17 sonuçları nanogram/litre (ng/L), IL-23 sonuçları pikogram /mililitre (pg/mL) olarak ifade edildi.

3.3 İstatistiksel Analiz

Aritmetik ortalama ve standart sapma (SEM), SPSS 15.0 for Windows' 21 bilgisayar programı kullanılarak tespit edildi. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için frekans tabloları ve çapraz tablolar; sayısal değişkenler için ortalama, ortanca, standart sapma, minimum ve maksimum şeklinde verildi. Bağımsız kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare, sayısal değişkenlerin çoklu grup karşılaştırmasında normal dağılım koşulu sağlanan durumda ANOVA, normal dağılım koşulu sağlanmayan durumlarda Kruskal Wallis, ikili grup karşılaştırmalarında normal dağılım koşulu sağlanan durumlarda T-Test, normal dağılım koşulu sağlanmayan durumlarda Mann Whitney U test istatistiği kullanıldı. Sayısal değişkenler arası ilişkiyi saptarken Pearson korelasyon analizinden yararlanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p değerinin 0.05 ten küçük olması durumu olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Katılımcıların Özellikleri

MS ve sağlıklı gruptaki bireylerin cinsiyet, yaş, hastalık süresi(yıl), atak sıklığı, atak EDSS, remisyon EDSS, aile öyküsü değerlerine ait ortalama ve standart sapmaları Tablo 6' da görülmektedir. Tablo 6 incelendiğinde; 30 MS ve 30 Sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen; MS hasta grubundaki bireylerin 9' u erkek (% 30), 21' i kadın'dır (% 70). Kontrol grubundaki bireylerin 9' u erkek (% 30), 21' i kadın'dır (% 70). Gruplara göre olguların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yaş yönünden MS grubundaki bireyler (35, 50 $\pm$ 8, 60) ve kontrol grubundaki bireyler (35, 23 $\pm$ 2, 81) arasında istatistik olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 6: Gruplarda özelliklere ait tanımlayıcı istatistikler

	MS (n=30)	Kontrol (n=30)
Cinsiyet (E/K)	9 (% 30)/ 21 (% 70)	9 (% 30)/ 21 (% 70)
Yaş	35, 50 $\pm$ 8, 60	35, 23 $\pm$ 2, 81
Hastalık Süresi(Yıl)	6, 53 $\pm$ 4, 88	-
Atak Sıklığı	2, 07 $\pm$ 1, 51	-
Atak EDSS	5, 47 $\pm$ 1, 01	-
Remisyon EDSS	4, 55 $\pm$ 1, 19	-
Aile Öyküsü(P/N)	6 (%20)/ 24(%80)	-

Değerler ortalama $\pm$ Standart sapma olarak girildi E= Erkek, K= Kadın, P (pozitif)=Ailesinde MS öyküsü bulunan, N (negatif)= Ailesinde MS öyküsü bulunmayan

Gruplara göre yaş değişkeni istatistikleri ve karşılaştırma sonuçları Tablo 7’ de verilmiştir. Tablo 7 incelendiğinde MS hasta grubunda yaşın minimum-maximum (min-max) değerleri 16-55, kontrol grubunda ise 30-44 olarak görülmektedir.

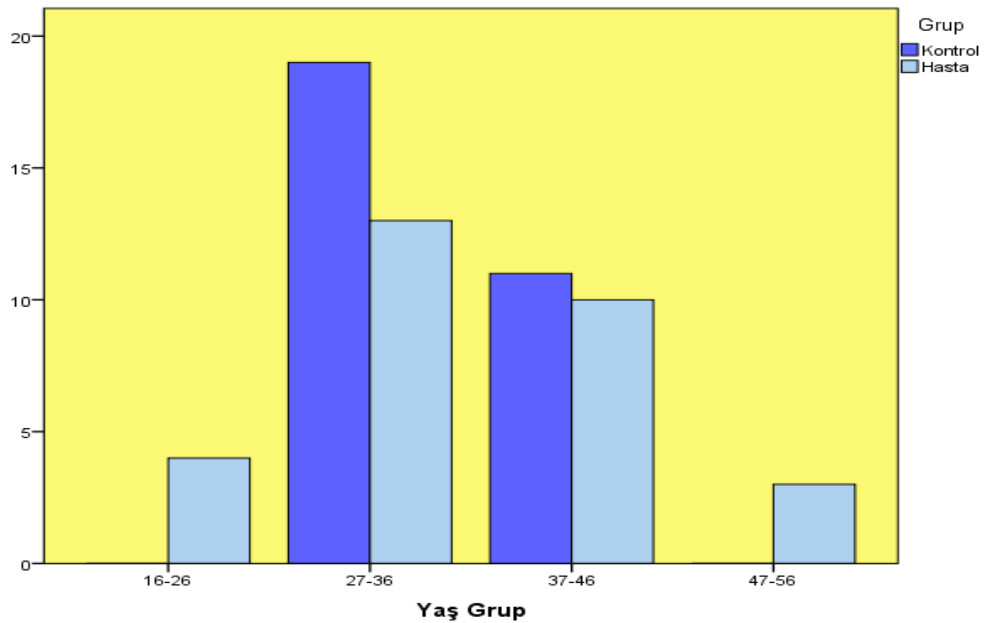
Tablo 7: Gruplara göre yaş değişkeni istatistikleri ve karşılaştırma sonuçları

	n	Ortalama $\pm$ Std.sapma	Min	Max	p
MS hasta	30	35,50 $\pm$ 8,60	16	55	0,853
Kontrol	30	35,00 $\pm$ 2,81	30	44	

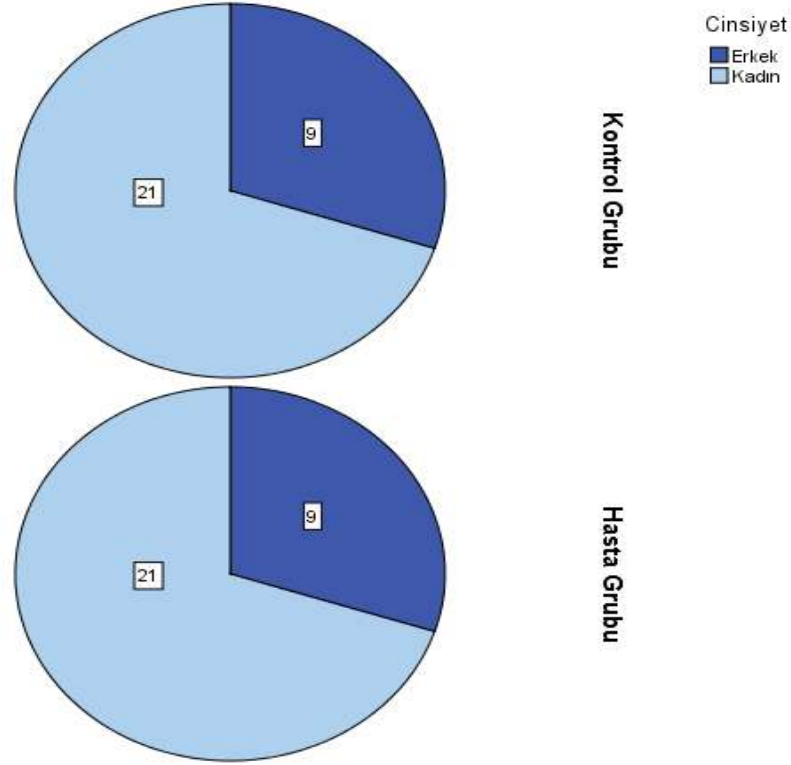
Hasta ve kontrol gruplarına göre yaş frekans dağılımı Tablo 8’de verilmiştir. Tablo 8 incelendiğinde MS grubunda; 16-26 yaş arası kişi sayısı 4, 27-36 yaş arası 13, 37-46 yaş arası 10, 47-56 yaş grubunda 3 kişi, kontrol grubunda; 27-36 yaş arası 19, 37-46 yaş arası 11 kişi görülmektedir.

Tablo 8: Hasta ve kontrol gruplarına göre yaş frekans dağılımı

Yaş	MS	Kontrol	Toplam
16-26	4	-	4
27-36	13	19	32
37-46	10	11	21
47-56	3	-	3



Şekil 7: Hasta ve kontrol gruplarına göre yaş frekans grafiği



Şekil 8: Hasta ve kontrol grupları cinsiyet dağılım grafiği

MS hastalarının MRG bulguları ve tedavi süreçleri Tablo 9’ da görülmektedir. Tablo 9 incelendiğinde çalışmaya dahil edilen MS hastalarından MRG’ de iki bölge tutulumu olan hasta sayısı 11 (%36, 7), üç bölge tutulumu olan hasta sayısı 19 (%63, 7) olarak gözlenmiştir. Hastaların tedavi tablosu incelendiğinde ilaç kullanmayan 5 (%16, 7) hasta mevcuttur. İlaç kullanan hastaların ise 21’i (%70) 1. Basamak, 4’ü (%13, 3) ise 2 - 3. basamak tedavi almaktadır.

Tablo 9: MS grubundaki MRG bulguları ve tedavi tablosu

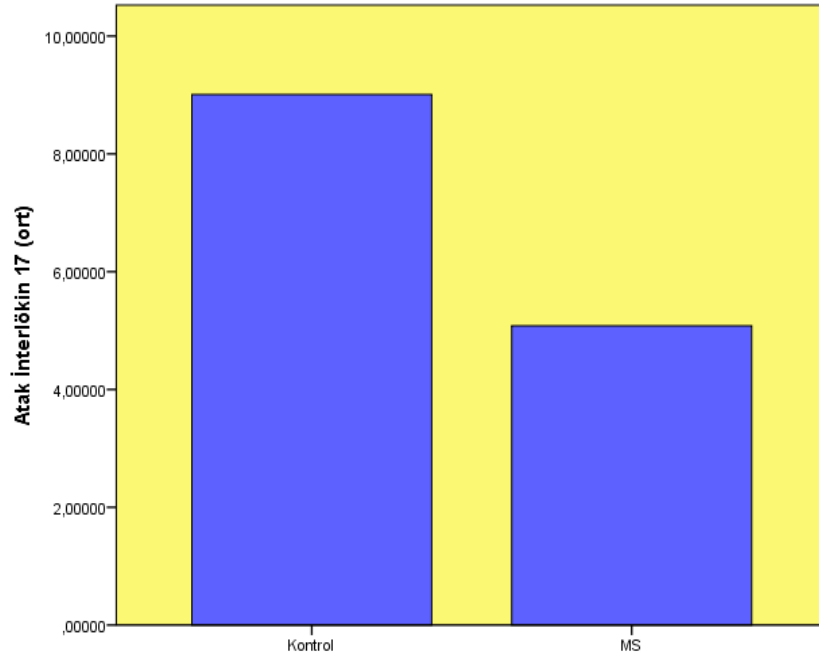
	Hasta sayısı	Oran (%)
MRG iki bölge tutulumu	11	36, 7
MRG üç bölge tutulumu	19	63, 3
İlaç kullanmayan	5	16, 7
1 .Basamak tedavi	21	70, 0
2 -3. Basamak tedavi	4	13, 3

4. 2. MS Remisyon ve Atak Grupları ile Kontrol Grubunun Serum IL-17 ve IL-23 Düzeylerinin Kendi Arasında Karşılaştırılması

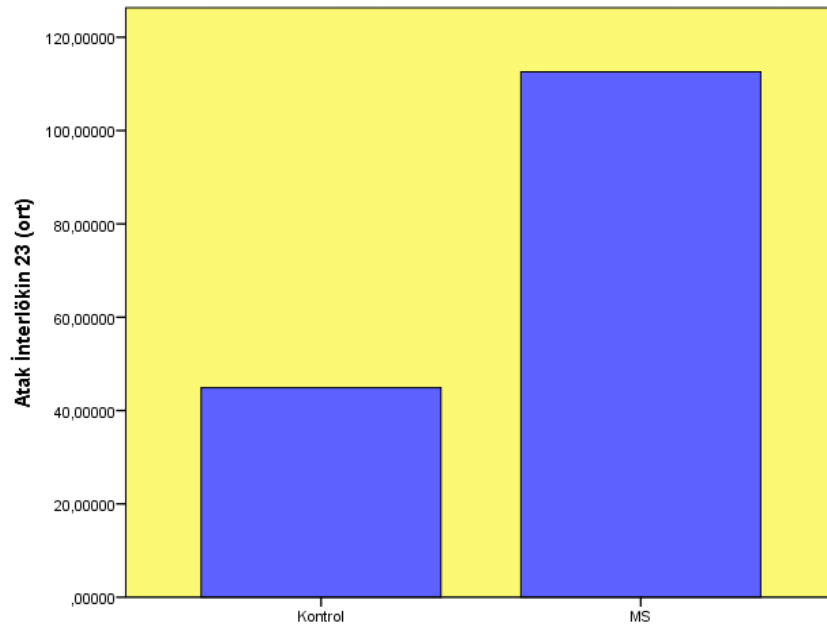
MS ve kontrol gruplarının atak ve remisyon IL-17, atak ve remisyon IL-23 değerlerine ait karşılaştırma değerleri Tablo 8’de verilmiştir. Tablo 8 incelendiğinde MS grubunda atak dönemindeki IL-17 değeri ($5,08 \pm 3,25$), kontrol grubundaki IL-17 değerine ($9,01 \pm 4,65$) göre istatistik olarak düşük bulundu ($p < 0,05$). MS grubunda remisyon dönemindeki IL-17 değeri ($3,77 \pm 2,83$), kontrol grubundaki IL-17 değerine ($9,01 \pm 4,65$) göre istatistik olarak yine düşük tespit edildi ($p < 0,05$). MS grubunda atak dönemindeki IL-23 değeri ($112,59 \pm 97,34$), kontrol grubundaki IL-23 değerine ($44,90 \pm 63,68$) göre istatistik olarak yüksek bulundu ($p < 0,05$). MS grubunda remisyon dönemindeki IL-23 değeri ($50,02 \pm 76,79$) ile kontrol grubundaki IL-23 değeri ($44,90 \pm 63,68$) arasında istatistik olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. RR-MS hasta grubunda atak döneminde IL-17 ve IL-23 değerlerinin ortalaması remisyon dönemindekine göre yüksekti. Ortalamalar arasındaki bu fark istatistik olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).

Tablo 10: Özellikler için tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

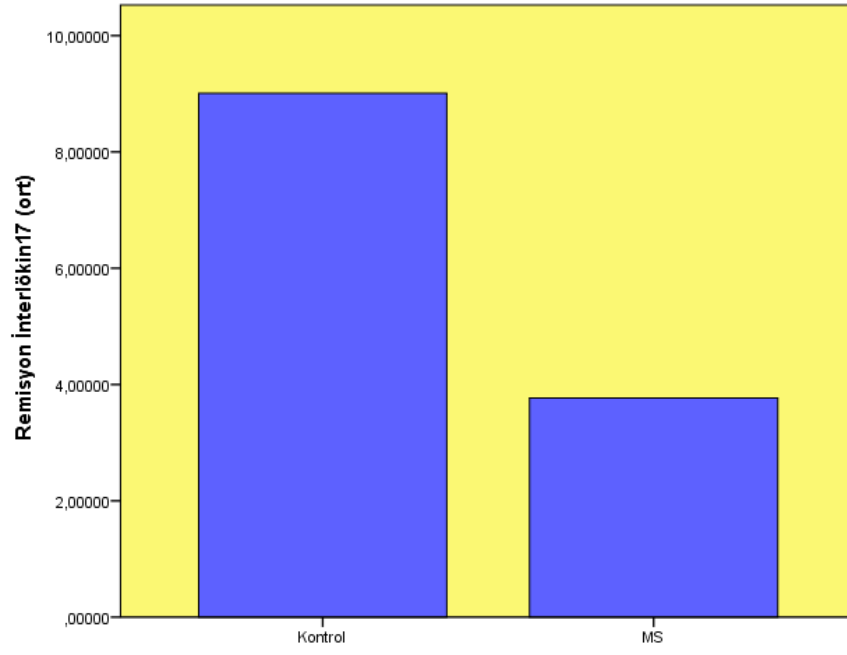
		MS Grubu (n=30)			Kontrol Grubu (n=30)			p
		Ort. $\pm$ St Sapma	Median	Min-Max	Ort. $\pm$ St Sapma	Median	Min-Max	
IL- 17	Atak	5,08 $\pm$ 3,25	4,18	1,01-13,99	9,01 $\pm$ 4,65	10,64	0,01-15,21	0,001
	Remisyon	3,77 $\pm$ 2,83	3,26	0,43-16,64	9,01 $\pm$ 4,65	10,64	0,01-15,21	0,001
IL-23	Atak	112,59 $\pm$ 97,34	99,87	16,51-361,36	44,90 $\pm$ 63,68	16,54	4,64-253,14	0,002
	Remisyon	50,02 $\pm$ 76,79	20,22	4,74-310,47	44,90 $\pm$ 63,68	16,54	4,64-253,14	0,780



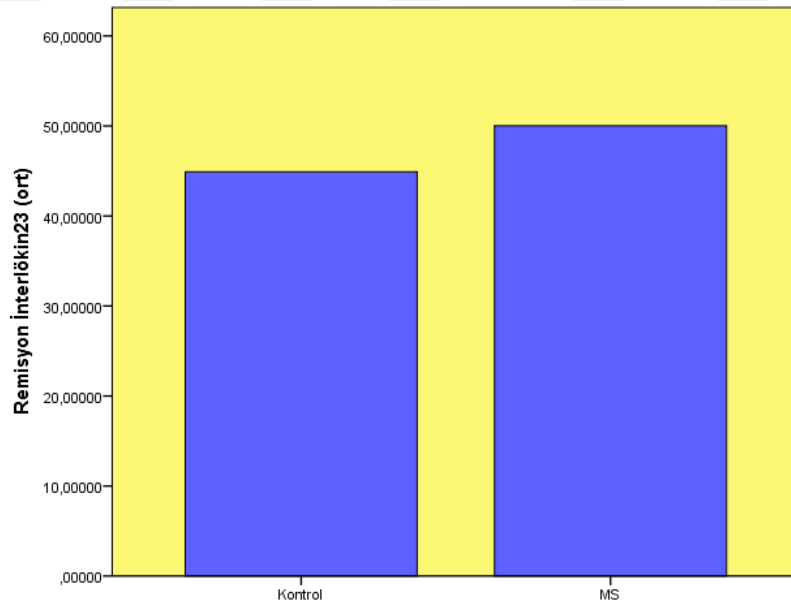
Şekil 9: MS atak ve kontrol gruplarının ortalama IL-17 değerleri grafiği



Şekil 10: MS atak ve kontrol gruplarının ortalama IL- 23 değerleri grafiği



Şekil 11: MS remisyon ve kontrol gruplarının ortalama IL-17 değerleri grafiği



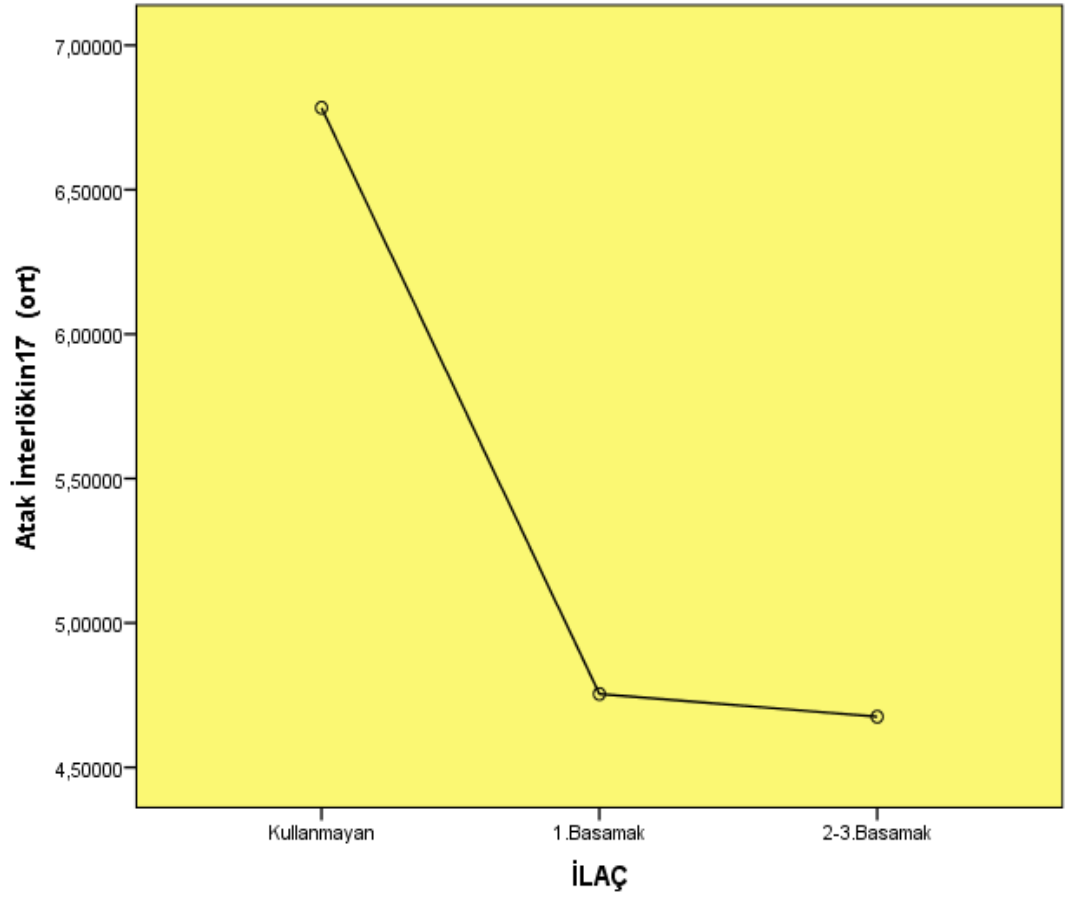
Şekil 12: MS remisyon ve kontrol gruplarının ortalama IL-23 değerleri grafiği

MS atak hastalarında tedavi gruplarına göre ortalama IL-17 değerlerinin karşılaştırılması Tablo 10’ da verilmiştir. Tablo 10 incelendiğinde ilaç kullanan hastalardaki IL-17 değerleri, ilaç kullanmayan hastalardaki IL-17 değerlerine göre düşük bulundu, ancak istatistik olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. MS hastalarında remisyon IL-17, atak ve remisyon IL-23 değerleri için; ilaç kullanmayan grup ile 1. Basamak ilaç kullanan ve 2-3. Basamak ilaç kullanan grup arasında istatistik olarak anlamlı bir fark gözlenmedi.

Tablo 11:MS atak hastalarında tedavi gruplarına göre IL-17 karşılaştırma sonuçları

Atak IL-17	İlaç	n=30	Ortalama	St Sapma	Min	Max	F	p
	Kullanmayan	5	6, 78	4, 39	3, 11	13, 99		
	1. Basamak	21	4, 75	3, 20	1, 02	12, 99	0, 81	0, 45
	2-3. Basamak	4	4, 68	1, 46	3, 37	6, 75		

F= ANOVA hesap değeri



Şekil 13:MS atak hastalarında tedavi gruplarına göre ortalama IL-17 değerleri grafiği

MS atak hastalarında aile öyküsüne göre ortalama IL-17 ve IL-23 değerlerinin karşılaştırılması sırasıyla Tablo 10 ve Tablo 11’ de verilmiştir. Tablo 10 ve Tablo 11 incelendiğinde aile öyküsü pozitif olanlarda IL-17 ve IL-23 değeri ile aile öyküsü negatif gruptaki IL-17 ve IL-23 değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Tablo 12 : MS atak hastalarında aile öyküsüne göre IL-17 karşılaştırma sonuçları

Atak IL- 17	Aile Öyküsü	n=30	Ortalama	St. Sapma	t	p
	Pozitif	6	5,45	4,26	0,31	0,76
	Negatif	24	4,99	3,05		

Tablo 13: MS atak hastalarında aile öyküsüne göre IL-23 karşılaştırma sonuçları

Atak IL- 23	Aile Öyküsü	n=30	Ortalama	Std. Sapma	t	p
	Pozitif	6	151,12	118,91	1,09	0,29
	Negatif	24	102,96	91,59		

MS remisyon hastalarında aile öyküsüne göre ortalama IL-17 ve IL-23 değerlerinin karşılaştırılması Tablo 12 ve Tablo 13’ de verilmiştir. Tablo 12 ve Tablo 13 incelendiğinde aile öyküsü pozitif olanlarda IL-17 ve IL-23 değerleri ile aile öyküsü negatif gruptaki IL-17 ve IL-23 değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Tablo 14: MS remisyon hastalarında aile öyküsüne göre IL-17 karşılaştırma sonuçları

Remisyon IL-17	Aile Öyküsü	n=30	Ortalama	St. Sapma	t	p
	Pozitif	6	2,74	1,23	-0,99	0,33
	Negatif	24	4,02	3,07		

Tablo15: MS remisyon hastalarında aile öyküsüne göre IL-23 karşılaştırma sonuçları

Remisyon IL- 23	Aile Öyküsü	n=30	Ortalama	St. Sapma	t	p
	Pozitif	6	87,05	117,88	1,34	0,19
	Negatif	24	40,76	62,98		

Cinsiyete göre atak ve remisyon IL-17 ve IL-23 karşılaştırma sonuçları Tablo 14’ de verilmiştir. Tablo 14 incelendiğinde cinsiyet bakımından gruplar arasındaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 16: Cinsiyete göre atak ve remisyon IL-17 ve IL-23 Karşılaştırma sonuçları

		n	Ortalama $\pm$ Std.sapma	Minimum	Maximum	p
Atak IL-17	Erkek	9	5,08 $\pm$ 3,55	1,86	13,99	1,00
	Kadın	21	5,08 $\pm$ 3,20	1,01	12,99	
Atak IL-23	Erkek	9	152,51 $\pm$ 126,79	16,72	361,36	0,144
	Kadın	21	95,49 $\pm$ 79,28	16,51	314,94	
Remisyon IL-17	Erkek	9	3,09 $\pm$ 0,45	2,53	3,68	0,400
	Kadın	21	4,06 $\pm$ 3,35	0,44	14,64	
Remisyon IL-23	Erkek	9	90,53 $\pm$ 125,26	7,79	310,47	0,057
	Kadın	21	32,66 $\pm$ 34,91	4,75	128,27	

MRG tutulumu ile atak ve remisyon IL-17 ve IL-23 karşılaştırma sonuçları Tablo 17’de verilmiştir.Tablo 17 incelendiğinde bölge tutulumuna göre atak ve remisyon IL-17 ve IL-23 değerlerinin ortalamaları arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır ($p < 0,05$).

Tablo 17 : MRG tutulumuna göre IL- 17 ve IL- 23 karşılaştırma sonuçları

		n	Ortalama $\pm$ Std. sapma	p
Atak IL-17	2bölge	11	5,83 $\pm$ 3,18	0,349
	3bölge	19	4,65 $\pm$ 3,29	
Atak IL- 23	2bölge	11	128,73 $\pm$ 101,44	0,499
	3bölge	19	103,25 $\pm$ 96,42	
Remisyon IL-17	2bölge	11	4,04 $\pm$ 2,52	0,696
	3bölge	19	3,61 $\pm$ 3,04	
Remisyon IL- 23	2bölge	11	34,71 $\pm$ 34,13	0,416
	3bölge	19	58,88 $\pm$ 92,88	

Kullanılan ilaca göre atak IL-17 ve IL-23 karşılaştırma sonuçları Tablo 18 ’de verilmiştir. Tablo 18 incelendiğinde kullanılan ilaca göre atak IL-17 ve IL- 23 ortalamaları arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 18: Kullanılan ilaca göre atak IL-17 ve IL-23 karşılaştırma sonuçları

		Atak IL 17		Atak IL 23	
İLAÇ	n	Ort.± std.sapma	p	Ort.± std.sapma	p
Kullanmayan	5	3,30 ± 1,90	0,502	105,14 ± 39,51	0,970
Fingolimod	1	4,10		36,03	
GA	7	5,13 ± 3,61		101,89 ± 105,47	
IFN β-1a	7	6,94 ± 4,42		119,51 ± 99,86	
IFN β-1b	7	5,23 ± 2,75		122,53 ± 96,73	
Natalizumab	3	3,57 ± 0,90		136,15 ± 195,16	

Kullanılan ilaca göre remisyon IL-17 ve IL- 23 karşılaştırma sonuçları Tablo 19 'da verilmiştir. Tablo 19 incelendiğinde kullanılan ilaca göre remisyon IL-17 ve IL- 23 ortalamaları arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 19: Kullanılan ilaca göre remisyon IL-17 ve IL-23 Karşılaştırma sonuçları

		Remisyon IL -23		Remisyon IL- 17	
İLAÇ	n	Ort.± std.sapma	p	Ort.± std.sapma	p
Kullanmayan	5	25,75 ± 16,64	0,636	4,87 ± 3,29	0,748
Fingolimod	1	16,72		3,11	
GA	7	34,46 ± 35,63		2,73 ± 1,65	
IFN β-1a	7	71,15 ± 108,39		4,77 ± 4,81	
IFN β-1b	7	39,57 ± 44,23		3,32 ± 1,21	
Natalizumab	3	112,89 ± 171,10		3,24 ± 0,70	

4. 3 MS Hasta Grubunda Hastalığı Tanımlayıcı Parametrelerin Serum IL-17 ve IL-23 Düzeyleri ile Karşılaştırılması ve Korelasyonlar

MS hasta grubunda; atak EDSS, remisyon EDSS, yaş, hastalık süresi (yıl), atak sıklığı ile atak IL-17 ,-23, remisyon IL-17, -23 parametreleri arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere hesaplanan Spearman Korelasyon Katsayıları (r) Tablo 20’de verilmiştir. Tablo 20 incelendiğinde hastalık süresi ile atak EDSS arasındaki korelasyon katsayısı ($r=0,651^{**}$), atak EDSS ile remisyon EDSS arasındaki korelasyon katsayısı ($r=0,802^{**}$), atak IL-17 ile remisyon IL- 17 arasındaki korelasyon katsayısı ($r=0,520^{**}$), atak IL-

23 ile remisyon IL- 23 arasındaki korelasyon katsayısı ($r=0,797^{**}$) istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). Yine hastalık süresi ile remisyon EDSS arasındaki korelasyon katsayısı ($r=0,418^*$) istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0, 05$). Hastalık süresi, atak sıklığı, EDSS, yaş ile IL-17 ve IL-23 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi.

Tablo 20: MS hasta grubunda hastalık parametrelerinin karşılaştırılması

	Atak EDSS	Remisyon EDSS	yaş	Hastalık süresi	Atak Sıklığı	Atak IL-17	Atak IL-23	Remisyon IL-17	Remisyon IL-23
Atak EDSS	1,000								
Remisyon EDSS	0,802^{**}	1,000							
Yaş	0,222	0,238	1,000						
Hastalık süresi	0,651^{**}	0,418[*]	0,068	1,000					
Atak Sıklığı	0,259	0,194	-0,117	0,205	1,000				
Atak IL- 17	0,031	-0,049	-0,246	0,242	0,343	1,000			
Atak IL- 23	-0,352	-0,268	0,197	-0,158	-0,229	0,057	1,000		
Remisyon IL-17	-0,019	0,023	-0,042	-0,061	0,304	0,520^{**}	-0,139	1,000	
Remisyon IL-23	-0,332	-0,297	-0,015	-0,067	-0,013	0,204	0,797^{**}	-0,225	1,000

r: Spearman's Korelasyon Katsayısı; *: $p<0, 05$, **: $p<0, 01$

5. TARTIŞMA

MS genetik olarak duyarlı kişilerde, pek çok çevresel faktörün tetiklediği, MSS'de demiyelinizasyon, inflamasyon ve dejenerasyona yol açan immün kökenli bir hastalıktır. Etiyolojik, patogenetik, genetik ve epidemiyolojik çalışmalar yüzyılı aşkın süredir devam etmektedir ve 1990'lı yıllarda hastalık seyrini değiştirebilecek tedavilerin uygulanmaya başlanmasıyla büyük bir ivme kazanmıştır. Buna karşın hala hastalığın etyolojisi ve patogenezi konusunda pek çok bilinmeyen bulunmakta ve bu da etkin tedavilerin geliştirilmesini güçleştirmektedir (158).

MS hastalarında Th1 hücre grubunun Th2'ye oranla artmış olması yani bu hücre grupları arasındaki dengenin değişmesinin (immün deviasyon) tekrar terse döndürülmesiyle hastalığın tedavi edilebileceği fikri ortaya çıkmıştır (159). Ancak, bu hipotezle yapılan, Th1 hücre popülasyonunu azaltan monoklonal anti-CD4+ antikorunun kullanıldığı faz II çalışmasında tedavi edici etki görülmemiştir (160). Bu hücreleri hedef alan tedavilerin istenen başarıya ulaşamaması, Th17, Tregs ya da B hücreleri gibi diğer hücre tiplerinin de patogeneizde önemli rol oynayabileceğini düşündürmüştür.

Aktif MS hastalarında inaktif MS hastaları ya da kontrol grubuna göre periferik kanda Th17 hücreler Th1 hücrelerden çok daha fazla miktarda bulunmaktadır ve bu hücreler MBP için spesifiktir. İnaktif MS hastalarında hastalık aktivitesi artmaya başladıkça Th17 hücre popülasyonu da artmaya başlar (161).

IL-17, MS hastalarında endotelyal hücrelerde, periferik monositlerde ataklar sırasında saptanırken, IFN- β tedavisiyle azalmaktadır (161).

IL-23'ün MS patogenezinde önemli bir rol oynadığının anlaşılmasıyla bu sitokine yönelik klinik çalışmalar planlanmıştır. Antihuman p40 antikoruna olan ustekinumab RR-MS hastalarında faz II çalışmasında kullanılmış ancak başarılı bulunmamıştır (162). Buna karşın bu hasta grubunda IL-23 ve Th17 hücreleri ile ilişkili olan psöriasis hastalarının deri bulgularının gerilediği görülmüştür. Tedavideki bu başarısızlık antikorun KBB'ni geçememesi ya da MS patogenezinin sadece CD4+T hücreleri üzerinden değil aynı zamanda IL-23 üretmeyen CD8+ T hücreleri üzerinden de olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Yılmaz 'ın yaptığı bir çalışmada 12 çocuk MS hastası ve 15 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiş, hasta ve kontrol grubundan alınan BOS ve kanda serum IL-17 ve IL-23 düzeyleri ölçülmüştür. Hastaların BOS'nda, IL-17 ve -23 düzeyleri çoğunlukla ölçülebilir sınırın altında bulunmuş. Aynı şekilde hasta ve sağlıklı kontrol serumlarındaki düzeyler de genellikle ölçülebilir sınırın altında olup aralarında anlamlı bir fark saptanmamış. 8 MS hastasına interferon başlanmış, 4 MS hastası tedavisiz izlenmiş olup, 1 yıl sonraki takiplerinde kanda IL-17 ve IL-23 ölçülmüş. Bir yıl sonra yapılan incelemede de tedavi alan ve almayan hastalarda serum IL-17 ve -23 düzeyleri çoğunlukla ölçülebilir düzeyin altında bulunmuş olup, her iki grup arasında fark görülmemiş. Sitokinlerin çocuk MS hastalarında BOS ya da serumda anlamlı olarak farklı bulunmaması, bu sitokinlerin patolojik süreç sonunda zamanla düzeylerinin değiştiğini ya da lokal olarak beyin lezyonlarında ya da hücre içi ile yakın çevresinde değişip serum ya da BOS düzeylerinin değişmediğini düşündürmektedir (163).

Kallaur ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 169 MS ve 132 sağlıklı gönüllüde proinflatuar (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12), Th1 (IFN- γ), Th2 (IL-4, IL-10) ve Th17 (IL-17) sitokin düzeyleri ölçülmüş. MS hastalarında IFN- γ , IL-6, -12, -4 değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş. IL-1 seviyeleri MS hastalarıyla karşılaştırıldığında kontrollerde yüksek bulunmuş. IL -4 düzeyleri hafif özürlü olanlarda ,orta ve ağır özürlü olanlara göre düşük çıkmış. TNF- α ve IL-10 düzeyleri de aktif hastalığı olanlarda karşılaştırıldığında inaktif hastalığı olan MS hastalarında yüksek çıkmış. IL-17 düzeyleri inaktif hastalığı olanlarda aktif hastalığı olanlara göre yüksek olma yolunda eğilim göstermiş (p=0.0631). Th17 hücre farklılaşmasını yöneten multipl sitokinlerden stimülatör olanlar; TGF- β , -6, -1- β , -21 ve -23 , inhibitör olanlar IFN- γ , IL-4, -12, -10 and -27 'dir. Th17 hücreleri, Th1 hücrelerine ilaveten otoimmün hastalıklarda kritik rol oynar (164).

Çalışmamızda; RR-MS tanısı olan hastalarda atak ve remisyon dönemlerinde ölçülen IL-17 ve IL-23 düzeyleri sağlıklı kontroller ve kendi aralarında karşılaştırıldı .Atak ve remisyon döneminde MS grubundaki IL- 17 değeri, kontrol grubundaki IL-17 değerine göre istatistik olarak düşük bulundu (p<0, 05). Atak döneminde MS grubundaki IL-23 değeri, kontrol grubundaki IL-23 değerine göre istatistik olarak yüksek bulundu (p<0, 05). Remisyon döneminde MS grubundaki IL-23 değeri ile kontrol grubundaki IL-23 değeri arasında istatistik olarak anlamlı bir fark

gözlenmemiştir. RR-MS hasta grubunda atak döneminde IL-17 ve IL-23 değerlerinin ortalaması remisyon dönemindekine göre yüksek bulundu. Ortalamalar arasındaki bu fark istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$)

Hastaların atak sayısı, hastalık süresi, EDSS düzeyi, MRG lezyon yükü, cinsiyet, yaş ve aile öyküsü değerlendirildiğinde IL-17 ve IL-23 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi.

Michałowska-Wender ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 20 MS hastasında interferon β -1a tedavisi öncesi ve sonrasında serum IL-17R düzeyleri ölçülmüş. 3. ve 6. ayda ölçülen değerler başlangıca göre daha yüksek bulunmuş, en yüksek değer 3. ayda ölçülmüş (sırasıyla 8.3, 14.7, 11.5). Tedavinin erken döneminde IL-17R upregülasyonunun önemini belirtmek zorken, otoimmün hastalıklarda ilaç hedefi oluşturan öneriler mevcuttur (165).

Esendağlı ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 23 MS hastası ve 8 kontrol grubunda Th17 ilişkili sitokinler (IL17, -23, -26) ve reseptörleri (IL17R, IL23R), IFN- β 1 tedavisi öncesi ve sonrası ölçümleri yapılmış. Hasta ve kontrol grubunda sitokinler arasında istatistiki olarak fark bulunmamış. Tedavi sonrasında özellikle 1. Yılın sonunda IL-17 seviyesi belirgin olarak düşerken, özellikle 6. ve 9. Aydan sonra IL-23 düzeylerinde belirgin artış gözlenmiş (166).

Song ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 23 RR-MS ve 18 sağlıklı kontrol grubunda fingolimod sonrası T hücre düzeyleri karşılaştırılmış. IL-17 üreten CD4+ ve CD8+ T hücre düzeyleri MS hastalarında kontrole göre yüksek ölçülmüş. Fingolimod sonrası 2. hafta ile 12. Ay arasında bütün sitokinleri üreten CD4+T hücre düzeylerinde azalma gözlenmiş (167).

Th17 sitokin salınımının bloke edilmesi ile gelecekte otoimmün hastalıkların tedavisine önemli katkılar sağlanacağı düşünülmektedir (168).

6. SONUÇ

Çalışmamız MS ile otoimmünitede rol oynayan Th17 arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. RR-MS hastalarında IL-17 düzeyi kontrol grubuna göre düşük bulundu, tedavi almayanlarda tedavi alan gruba göre IL-17 düzeyi daha yüksekti .Bu bizde, hastalarda immünmodülatuar tedavi nedeni ile IL-17 düzeylerinin düşük çıkmış olabileceğini düşündürmüştür. RR-MS atak hastalarında IL-23 düzeyi kontrol grubuna kıyasla yüksek bulundu, remisyon grubu ile kontrol grubu arasında ise fark yoktu. RR-MS hasta grubunda atak döneminde IL-17 ve IL-23 değerleri remisyon dönemindekine göre yüksekti.

Çok önemli immün temelli sistemik bir hastalık olan MS ‘de, patogeneizde IL-17/23 aksının yer aldığı ancak başka mekanizmaların da hastalık patogenezine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Bu konu ile ilgili çok çalışma yapılmamış olması daha fazla ve geniş hasta gruplarını içeren çalışmaların gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır. Bundan sonraki çalışmalarda; tedavi alan ve almayan daha büyük gruplarda sitokin profilleri incelenip karşılaştırılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: An amnesic process. *Brain*. 2003;126:770-782.
2. Turner JE, Paust HJ, Steinmetz OM, Panzer U. The Th17 immune response in renal inflammation. *Kidney Int*. 2010; 77: 1070-1075.
3. Palmer MT, Weaver CT. Autoimmunity: increasing suspects in the CD4+ T cell lineup. *Nat Immunol*. 2010; 11: 36–40.
4. Fossiez F, Djossou O, Chomarat P, Flores-Romo L, Ait-Yahia S, Maat C, et al. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med*. 1996; 183: 2593-2603.
5. Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol*. 2009; 9: 556–567.
6. Puel A, Doffinger R, Natividad A, Chrabieh M, Barcenas-Morales G, Picard C, et al. Autoantibodies against IL-17A, IL-17F, and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Exp Med*. 2010; 207: 291–297.
7. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med*. 2009; 361: 888–898.
8. Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, Murphy CA, Joyce B, Seymour B, et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature*. 2003; 421: 744–748.
9. Murphy CA, Langrish CL, Chen Y, Blumenschein W, McClanahan T, Kastelein RA, et al. Divergent pro- and antiinflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med*. 2003; 198: 1951–1957.
10. Komiyama Y, Nakae S, Matsuki T, Nambu A, Ishigame H, Kakuta S, et al. IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*. 2006; 177: 566-573.
11. Ferrante P. The puzzling natural history of multiple sclerosis: a challenge for the research and care. *J Neurovirol*. 2000; 6 : 1-3.

12. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. History- Patology, pathogenesis and pathophysiology. Multiple Sclerosis in Clinical Practice (First ed) .Taylor & Francis Group, London 2003: 1-29, 103-129.
13. Hickey WF. The pathology of multiple sclerosis: a historical perspective. J Neuroimmunol .1999; 98: 37-44.
14. Eraksoy M, Akman Demir G .Merkezi sinir sisteminin myelin hastalıkları: İçinde Öge E, Baykam B (editor). Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Nöroloji İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2011: 603-630.
15. Mc Graw-Hill, Multiple sclerosis: In Gilroy J . Basic Neurology , New York. St Louis, San Francisco 2000: 199-223.
16. Sadiq SA, Miller JR. Demyelinating Diseases: In Rowland LP , Merritt's Texbook of Neurology, Williams & Wilkins Baltimore, Philadelphia, Hong Kong 1995: 805-829.
17. Paty DW, Noseworthy JH, Ebers GC. Diagnosis of Multiple Sclerosis: In Paty DW, Ebers GC , Multiple Sclerosis. FA. Davis Company, Philadelphia 1998: 48-134.
18. Oksenberg JR, Barcellos LF. The complex genetic aetiology of multiple sclerosis. J Neuro Virol. 2000; 6: 10-14.
19. Mirza M. Multipl Sklerozun etyoloji ve epidemiyolojisi .Erciyes Tıp Dergisi 2002; 24: 40-47.
20. Kurtzke JF .Epidemiology of multipl sclerosis including special reference to developing countries. Eur J Neurol. 1998; 5 : 5-6 .
21. Lublin FD, Miller AE. Multipl skleroz ve santral sinir sisteminin diğer demiyelinizan hastalıkları: In Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM. Neurology in Clinical Practice. Çeviri editörü: Tan E, Özdamar SE. Beşinci edisyon. İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık; 2008; 1583-1615.
22. Turk Boru U, Alp R, Sur H, Gul L. Prevalance of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, İstanbul, Turkey. Neuroepidemiology. 2006; 27:17-21.
23. MS Hastalığının Sıklığındaki Coğrafi Farklılıklar, http://library.med.utah.edu/kw/ms/mml/ms_world.html, Erişim tarihi: 04 .Nisan 2015 .

24. Cabre P, Signate A, Olindo S ,Merle H. Caparros-Levebvre D. Bera O, et al. Role of return migration in the emergence of multiple sclerosis in the French West Indies. *Brain* 2005; 128: 2899-2910.
25. Bar-Or A,Oliveira EML, Anderson DE, Hafler DA. Molecular pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* .1999; 100: 252–259.
26. Kasper LH, Shoemaker j .Multiple sclerosis immunology: The healthy immune system vs the MS immune system. *Neurology*. 2010; 5: 2-8.
27. Aranow C. Vitamin D and the Immune System. *J Investig Med*. 2011 ; 59(6): 881–886
28. Ransohoff RM. Mechanisms of inflammation in MS tissue: adhesion molecules and chemokines. *J Neuroimmunol*. 1999; 98: 57–68.
29. Trapp BD, Bo L, Mork S, Chang A. Pathogenesis of tissue injury in MS lesions .*J Neuroimmunol*. 1999; 98: 49–56.
30. McFarland HF ,Martin R .Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity *Nat Immunol*. 2007; 8: 913-919.
31. Kebir H, Ifergan I, Alvarez JI, Bernard M ,Poirier J,Arbour N,et al. Preferential recruitment of interferon gama expressing TH17 cells in multiple sclerosis *Ann Neurol*. 2009; 66: 390-394 .
32. Bennett JL, Stüve O.Update on Inflammation, Neurodegeneration and Immunoregulation in Multiple Sclerosis: Therapeutic. Implications *Clin Neuropharmacol* .2009; 32: 121-132.
33. Zepp J, Wu L, Li X. IL-17 receptor signaling and T helper 17-mediated autoimmune demyelinating disease. *Trends Immunol*. 2011;32(5):232-239.
34. Weber MS, Hemmer B. Cooperation of B Cells and T Cells in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis .*Results Probl Cell Differ*. 2010; 51: 115-126.
35. Cross AH. Humoral immunity in multiple sclerosis and its animal model, experimental autoimmune encephalomyelitis .*Immunol Res*. 2005;32(1-3):85-97.
36. Racke MK .The role of B cells in multiple sclerosis: rationale for B-cell targeted therapies. *Curr Opin Neurol*. 2008;21:9-18.
37. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol*. 2007;61(4):288-299.

38. Chervonsky AV. Influence of microbial environment on autoimmunity. *Nat Immunol.* 2010; 11: 28-35.
39. Sotelo J, Martínez-Palomo A, Ordoñez G, Pineda B. Varicella-zoster virus in cerebrospinal fluid at relapses of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2008;63(3):303.
40. Disanto G, Morahan JM, Ramagopalan SV, Multiple sclerosis: risk factors and their interactions. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2012 ;11(5):545-555.
41. Hernan MA, Olek MJ, Ascherio A. Cigarette smoking and incidence of MS. *AmJ Epidemiol.* 2001;154:69-74.
42. Villard-Mackintosh L, Vessey MP. Oral contraceptives reproductive factors in MS incidence. *Contraception.* 1993;41:161-168
43. Thorogood M, Hannaford PC. The influence of oral contraceptive on the risk of MS. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105:1296-1299
44. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM. Rate of pregnancy-related relapses in MS. *N Engl J Med.* 1998;339:285-291.
45. Lucchinetti C, Paris J, Bruck W. The pathology of multiple sclerosis. In *neurology Clinics-Multiple Sclerosis 1* .ed. Philadelphia, W. B. Saunders Company: 2005; 77-105.
46. Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti C. Trends in Molecular Medicine. 2001; 7 (3) :115-121
47. Steinman L . Multiple sclerosis: a two-stage disease. *Nature Immunology.* 2001;2:762-764.
48. Bar-Or A. The immunology of multiple sclerosis. *Semin Neurol.* 2008;28:29-45.
49. Confavreux C, Vukusic S. Multiple sclerosis: a degenerative disease .*Bull Acad Natl Med.* 2008;192:483-491.
50. Pelletier D, Nelson SJ, Oh J, Antel JP, Kita M, Zamvil SS, et al. MRI lesion volume heterogeneity in primary progressive MS in relation with axonal damage and brain atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74:950-952.
51. Rocca MA, Gavazzi C, Mezzapesa DM, Falini A. A functional magnetic resonance imaging study of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Neuroimage.* 2003;19:1770-1777.

52. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M, et al. Lassmann H. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain*. 2005;128:2705-2712.
53. Coles A. The curious incident of disability in multiple sclerosis trials. *Lancet Neurol*. 2006;5:899-900.
54. Kurne A, Karabudak R. Multipl Skleroz'da sıkça karşılaşılan semptomlar ve semptomatik tedavi prensipleri. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi*, 2004; 2: 237-243.
55. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol*. 2001; 58: 1602-1606.
56. Oğul E. Demiyelinizan hastalıklar: İçinde Klinik Nöroloji, Birinci baskı. Nobel & Güneş Kitabevi, İstanbul 2002; 159-185.
57. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis results of an international survey. *Neurology*, 1996; 46: 907-911.
58. Striano P, Orefice G, Brescia Morra V, Boccella P, Sarappa C, Lanzillo R, Vacca G, Striano S. Epileptic seizures in multiple sclerosis: clinical and EEG correlations. *Neurol Sci*. 2003 ;24(5):322-328.
59. İdiman E, Özakbaş S, Yozbatıran N, Uzunel F, Oğuz M, Kürşad F. Expanded Disability Status Scale' in işlevsel sistemleri ile sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin ilişkisi: 183 Multipl skleroz hastasının analizi. *Türk Nöroloji Dergisi*. 2004; 10(5): 407-411.
60. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-1452.
61. O'Connor P. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. An overview. *Neurology*, 2002;59:1-33.
62. Çelik Y. Multipl skleroz'da ayırıcı tanı. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi*, 2009; 2: 67-75.
63. Boz C. Multipl sklerozda klinik bulgular ve semptomlar. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics*. 2009; 2(2): 9-14.
64. Mc Donald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the

- international Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50(1):121-127.
65. Miller DH, Filippi M, Fazekas F, Frederiksen JL, Matthews PM. Role of magnetic resonance imaging within diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2004; 56(2): 273-278.
 66. Nielsen JM, Korteweg T, Barkof F, Uitdehaag B, Polman CH. Overdiagnosis of multiple sclerosis and magnetic resonance imaging criteria. *Ann Neurol*. 2005;58: 781-783.
 67. Riley CS, Tullman M. (Çev ed.Doğu O) .Multiple Skleroz. Merritt's Neurology 12 th ed. Güneş Tıp Kitapevleri, 2012; 903-916.
 68. Ünal A, Işık N,DY Kuşcu, Sütlaş N, Saip S, Siva A.Multipl sklerozda atak tedavisi. Multipl Sklerozda Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2013 ;20-24
 69. Dhib-Jalbut S, Marks S. Interferon-beta mechanisms of action in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;74 :17 -24.
 70. Racke MK, Lovett-Racke AE, Karandikar NJ .The mechanism of action of glatiramer acetate treatment in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;74:25-30.
 71. Coyle PK. The role of natalizumab in the treatment of multiple sclerosis.*Am J Manag Care*.2010 ;16:164-170.
 72. Henze T, Rieckmann P, Toyka KV: Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group of the German Multiple Sclerosis Society. Symptomatic treatment of multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 2006; 56(2): 78-105.
 73. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* .1986;136:2348–2257.
 74. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, et al. Interleukin 17- producing CD41 effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol*. 2005;6:1123–1132.
 75. Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang YH, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol* .2005;6:1133–1141.

76. Yao Z, Fanslow WC, Seldin MF, Rousseau AM, Painter SL, Comeau MR, et al .Herpesvirus saimiri encodes a new cytokine, IL-17, which binds to a novelcytokine receptor .Immunity 1995;3:811–821.
77. Yao Z, Painter SL, Fanslow WC, Ulrich D, Macduff BM, Spriggs MK, Armitage RJ. Human IL-17: a novel cytokine derived from T cells. J Immunol. 1995;155:5483–5486.
78. Hirota K, Martin B, Veldhoen M. Development, regulation and functional capacities of Th17 cells. Seminars in Immunopathology. 2010;32(1) :3–16,
79. Louten J, Boniface K, Waal Malefyt R. Development and function of Th17 cells in health and disease. J Allergy Clin Immunol. 2009;123(5):1004-1011.
80. Murphy KM, Reiner SL .The lineage decisions of helper T cells. Nat Rev Immunol. 2002;2:933–944 .
81. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, Mattson J, Basham B, Sedgwick JD, et al .IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. J Exp Med. 2005;201:233–240.
82. Aggarwal S, Ghilardi N, Xie M-H, de Sauvage FJ, Gurney AL. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin- 17. J Biol Chem. 2003;278:1910–1914.
83. Tesmer LA, Lundy SK, Sarkar S, Fox DA. Th17 cells in human disease. Immunol Rev. 2008;223:87-113
84. Rovaris M, Barnes D, Woodrofe N, du Boulay GH, Thorpe JW, Thompson AJ, et al .Patterns of disease activity in multiple sclerosis patients: a study with quantitative gadolinium-enhanced brain MRI and cytokine measurement in different clinical subgroups. J Neurol .1996;243:536–542.
85. Matusevicius D, Kivisäkk P, He B, Kostulas N, Ozenci V, Fredrikson S, et al. Interleukin-17 mRNA expression in blood and CSF mononuclear cells is augmented in multiple sclerosis. Mult Scler. 1999;5:101–104.
86. Zhang GX, Gran B, Yu S, Li J, Siglienti I, Chen X, et al. Induction of experimental autoimmune encephalomyelitis in IL-12 receptor- beta 2-deficient mice: IL-12 responsiveness is not required in the pathogenesis of inflammatory demyelination in the central nervous system. J Immunol. 2003;170:2153–2160.

87. Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, Locksley RM, Stockinger B. TGFbeta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity*. 2006;24:179–189.
88. Yen D, Cheung J, Scheerens H, Poulet F, McClanahan T, McKenzie B, et al. IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J Clin Invest*. 2006;116:1310–1316.
89. Annunziato F, Cosmi L, Santarlasci V, Maggi L, Liotta F, Mazzinghi B, et al. Phenotypic and functional features of human Th17 cells. *J Exp Med*. 2007;204:1849–1861.
90. Acosta-Rodriguez EV, Napolitani G, Lanzavecchia A, Sallusto F. Interleukins 1beta and 6 but not transforming growth factor-beta are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells. *Nat Immunol*. 2007;8:942–949.
91. Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, McKenzie BS, Blumenschein WM, Mattson JD, et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat Immunol*. 2007;8:950–957.
92. Amadi-Obi A, Yu CR, Liu X, Mahdi RM, Clarke GL, Nussenblatt RB, et al. TH17 cells contribute to uveitis and scleritis and are expanded by IL-2 and inhibited by IL-27/STAT1. *Nat Med*. 2007;13:711–718.
93. Hoeve MA, Savage ND, Boer T, Langenberg DM, Waal Malefyt R, Ottenhoff TH, et al. Divergent effects of IL-12 and IL-23 on the production of IL-17 by human T cells. *Eur J Immunol*. 2006;36:661–670.
94. Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, Tadokoro CE, Lepelley A, Lafaille JJ, et al. The orphan nuclear receptor ROR[gamma] directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells. *Cell*. 2006;126:1121–1133.
95. Wei L, Laurence A, Elias KM, O'Shea JJ. IL-21 is produced by Th17 cells and drives IL-17 production in a STAT3-dependent manner. *J Biol Chem*. 2007;282:34605–34610.
96. Fantini MC, Rizzo A, Fina D, Caruso R, Becker C, Neurath MF, et al. IL-21 regulates experimental colitis by modulating the balance between Th1 and Th17 cells. *Eur J Immunol*. 2007;37:3155–3163.

97. Zhou L, Ivanov IL, Spolski R, Min R, Shenderov K, Egawa T, et al. IL-6 programs TH-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways. *Nat Immunol*. 2007;8:967–974.
98. Korn T, Bettelli E, Gao W, Awasthi A, Jäger A, Strom TB, et al. IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory TH17 cells. *Nature*. 2007;448:484–487.
99. Nurieva R, Yang XO, Martinez G, Zhang Y, Panopoulos AD, Ma L, et al. Essential autocrine regulation by IL-21 in the generation of inflammatory T cells. *Nature*. 2007;448:480–483.
100. Peluso I, Fantini MC, Fina D, Caruso R, Boirivant M, MacDonald TT, et al. IL-21 counteracts the regulatory T cell-mediated suppression of human CD4⁺ T lymphocytes. *J Immunol*. 2007;178:732–739.
101. Onoda T, Rahman M, Nara H, Araki A, Makabe K, Tsumoto K, et al. Human CD41 central and effector memory T cells produce IL-21: effect on cytokine-driven proliferation of CD41 T cell subsets. *Int Immunol*. 2007;19:1191–1199.
102. Kuestner RE, Taft DW, Haran A, Brandt CS, Brender T, Lum K, et al. Identification of the IL-17 receptor related molecule IL-17RC as the receptor for IL-17F. *J Immunol*. 2007;179:5462–5473.
103. Wright JF, Guo Y, Quazi A, Luxenberg DP, Bennett F, Ross JF, et al. Identification of an interleukin 17F/17A heterodimer in activated human CD4⁺T cells. *J Biol Chem*. 2007;282:13447–13455.
104. Liang SC, Long AJ, Bennett F, Whitters MJ, Karim R, Collins M, et al. An IL-17F/A heterodimer protein is produced by mouse Th17 cells and induces airway neutrophil recruitment. *J Immunol*. 2007;179:7791–7799.
105. Acosta-Rodriguez EV, Rivino L, Geginat J, Jarrossay D, Gattorno M, Lanzavecchia A, et al. Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17-producing T helper memory cells. *Nat Immunol*. 2007;8:639–646.
106. Hirota K, Yoshitomi H, Hashimoto M, Maeda S, Teradaira S, Sugimoto N, et al. Preferential recruitment of CCR6-expressing Th17 cells to inflamed joints via CCL20 in rheumatoid arthritis and its animal model. *J Exp Med*. 2007;204:2803–2812.

107. Lundy SK, Lira SA, Smit JJ, Cook DN, Berlin AA, Lukacs NW. Attenuation of allergen-induced responses in CCR6^{-/-} mice is dependent upon altered pulmonary T lymphocyte activation. *J Immunol* .2005;174:2054–2060.
108. Teraki Y, Miyake A, Takebayashi R, Shiohara T. Homing receptor and chemokine receptor on intraepidermal T cells in psoriasis vulgaris. *Clin Exp Dermatol* .2004;29:658–663.
109. Varona R, Cadenas V, Flores J, Martínez AC, Márquez G. CCR6 has a non-redundant role in the development of inflammatory bowel disease. *Eur J Immunol* .2003;33:2937–2946 .
110. Ruth J, Shahrara S, Park CC, Morel JC, Kumar P, Qin S, et al .Role of macrophage inflammatory protein-3 α and its ligand CCR6 in rheumatoid arthritis. *Lab Invest* .2003;83:579–588.
111. Kao C-Y, Huang F, Chen Y, Thai P, Wachi S, Kim C, et al. Up-regulation of CC chemokine ligand 20 expression in human airway epithelium by IL-17 through a JAK independent but MEK/NF- κ B-dependent signaling pathway. *J Immunol* .2005;175:6676–6685.
112. Chabaud M, Page G, Miossec P. Enhancing effect of IL-1, IL-17, and TNF- α on macrophage inflammatory protein-3 α production in rheumatoid arthritis: regulation by soluble receptors and Th2 cytokines .*J Immunol* .2001;167:6015–6020.
113. Merrill JE .Proinflammatory and antiinflammatory cytokines in multiple sclerosis and central nervous system acquired immunodeficiency syndrome. *J Immunother* .1992;12:167–170.
114. Woodroffe MN, Cuzner ML. Cytokine mRNA expression in inflammatory multiple sclerosis lesions: detection by non-radioactive in situ hybridization .*Cytokine* .1993;5:583–588 .
115. Porri AM, Reder AT. IFN- γ , IFN β , and PGE1 affect monokine secretion: relevance to monocyte activation in multiple sclerosis. *Cell Immunol* .1994;157:428–438.
116. Rovaris M, Barnes D, Woodroffe N, Boulay GH, Thorpe JW, Thompson AJ, et al .Patterns of disease activity in multiple sclerosis patients: a study with

- quantitative gadolinium-enhanced brain MRI and cytokine measurement in different clinical subgroups. *J Neurol*. 1996;243:536–542.
117. Matusevicius D, Kivisäkk P, He B, Kostulas N, Ozenci V, Fredrikson S, et al. Interleukin-17 mRNA expression in blood and CSF mononuclear cells is augmented in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 1999;5:101–104.
 118. Zhang GX, Gran B, Yu S, Li J, Siglienti I, Chen X, et al. Induction of experimental autoimmune encephalomyelitis in IL-12 receptor- beta 2-deficient mice: IL-12 responsiveness is not required in the pathogenesis of inflammatory demyelination in the central nervous system. *J Immunol*. 2003;170:2153–2160.
 119. Vaknin-Dembinsky A, Balashov K, Weiner HL .IL-23 is increased in dendritic cells in multiple sclerosis and down-regulation of IL-23 by antisense oligos increases dendritic cell IL-10 production .*J Immunol*. 2006;176:7768–7774.
 120. Chen Y, Langrish CL, McKenzie B, Joyce-Shaikh B, Stumhofer JS, McClanahan T, et al. Anti-IL-23 therapy inhibits multiple inflammatory pathways and ameliorates autoimmune encephalomyelitis .*J Clin Invest*. 2006;116:1317–1326.
 121. Ishizu T, Osoegawa M, Mei FJ, Kikuchi H, Tanaka M, Takakura Y, et al. Intrathecal activation of the IL-17/IL-8 axis in opticospinal multiple sclerosis. *Brain*. 2005;128:988–1002.
 122. Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, Dodelet-Devillers A, Cayrol R, Bernard M, et al .Human T(H)17 lymphocytes promote blood–brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nat Med*. 2007;13:1173–1175.
 123. Fainardi E, Castellazzi M, Bellini T, Manfrinato MC, Baldi E, Casetta I, et al. Cerebrospinal fluid and serum levels and intrathecal production of active matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) as markers of disease activity in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2006;12:294–301.
 124. Yong VW, Zabad RK, Agrawal S, Goncalves Dasilva A, Metz LM. Elevation of matrix metalloproteinases (MMPs) in multiple sclerosis and impact of immunomodulators. *J Neurol Sci*. 2007;259:79–84.
 125. Krakauer M, Sorensen P, Khademi M, Olsson T, Sellebjerg F. Increased IL-10 mRNA and IL-23 mRNA expression in multiple sclerosis: interferon-beta treatment increases IL-10 mRNA expression while reducing IL-23

- mRNA expression. *Mult Scler*. 2008;14:622–630.
126. Alexander JS, Harris MK, Wells SR, Mills G, Chalamidas K, Ganta VC, et al. Alterations in serum MMP-8, MMP-9, IL-12p40 and IL-23 in multiple sclerosis patients treated with interferon-beta1b. *Mult Scler*. 2010;16:801–809.
 127. Li Y, Chu N, Hu A, Gran B, Rostami A, Zhang GX. Increased IL-23p19 expression in multiple sclerosis lesions and its induction in microglia. *Brain*. 2007;130: 490–501.
 128. McGeachy MJ, Chen Y, Tato CM, Laurence A, Joyce-Shaikh B, Blumenschein WM, et al. The interleukin 23 receptor is essential for the terminal differentiation of interleukin 17-producing effector T helper cells in vivo. *Nat Immunol*. 2009;10:314–324.
 129. Ghoreschi K, Laurence A, Yang XP, Tato CM, McGeachy MJ, Konkel JE, et al. Generation of pathogenic T(H)17 cells in the absence of TGF-beta signalling. *Nature*. 2010;467:967–971.
 130. McGeachy MJ, Cua DJ. The link between IL-23 and Th17 cell-mediated immune pathologies. *Semin Immunol* 2007;19:372–376.
 131. Croxford AL, Mair F, Becher B. IL-23: one cytokine in control of autoimmunity. *Eur J Immunol*. 2012;42:2263–2273.
 132. Kebir H, Ifergan I, Alvarez JI, Bernard M, Poirier J, Arbour N, et al. Preferential recruitment of interferon-gamma-expressing TH17 cells in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2009;66:390–402.
 133. El-Behi M, Ciric B, Dai H, Yan Y, Cullimore M, Safavi F, et al. The encephalitogenicity of T(H)17 cells is dependent on IL-1 and IL-23-induced production of the cytokine GM-CSF. *Nat Immunol*. 2011;12:568–575.
 134. Codarri L, Gyulveszi G, Tosevski V, Hesske L, Fontana A, Magnenat L, et al. RORgammat drives production of the cytokine GM-CSF in helper T cells, which is essential for the effector phase of autoimmune neuroinflammation. *Nat Immunol*. 2011;12:560–567.
 135. Hirota K, Duarte JH, Veldhoen M, Hornsby E, Li Y, Cua DJ, et al. Fate mapping of IL-17-producing T cells in inflammatory responses. *Nat Immunol*. 2011;12: 255–263.

136. Kurasawa K, Hirose K, Sano H, Endo H, Shinkai H, Nawata Y, et al. Increased interleukin-17 production in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* . 2000;43:2455–2463.
137. Durelli L, Conti L, Clerico M, Boselli D, Contessa G, Ripellino P, et al. T-helper 17 cells expand in multiple sclerosis and are inhibited by interferon-beta. *Ann Neurol*. 2009;65:499–509.
138. Brucklacher - Waldert V, Stuermer K, Kolster M, Wolthausen J, Tolosa E. Phenotypical and functional characterization of T helper 17 cells in multiple sclerosis. *Brain*. 2009;132:3329–3341.
139. Larochelle C, Alvarez JI, Prat A. How do immune cells overcome the blood- brain barrier in multiple sclerosis? *FEBS Lett*. 2011;585:3770–3780.
140. Larochelle C, Cayrol R, Kebir H, Alvarez JI, Lecuyer MA, Ifergan I, et al. Melanoma cell adhesion molecule identifies encephalitogenic T lymphocytes and promotes their recruitment to the central nervous system. *Brain* .2012;135:2906–2924.
141. Tzartos JS, Friese MA, Craner MJ, Palace J, Newcombe J, Esiri MM, et al. Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis. *Am J Pathol*. 2008;172:146–155.
142. Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, Dodelet-Devillers A, Cayrol R, Bernard M, et al. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nat Med* .2007;13:1173–1175.
143. Schulze-Topphoff U, Prat A, Prozorovski T, Siffrin V, Paterka M, Herz J, et al. Activation of kinin receptor B1 limits encephalitogenic T lymphocyte recruitment to the central nervous system. *Nat Med*. 2009;15:788–793.
144. Siffrin V, Radbruch H, Glumm R, Niesner R, Paterka M, Herz J, et al. In vivo imaging of partially reversible th17 cell-induced neuronal dysfunction in the course of encephalomyelitis. *Immunity*. 2010;33:424–436.
145. Haak S, Croxford AL, Kreymborg K, Heppner FL, Pouly S, Becher B, et al. IL-

- 17A and IL-17F do not contribute vitally to autoimmune neuro-inflammation in mice. *J Clin Invest.* 2009;119:61–69.
146. Kroenke MA, Segal BM. IL-23 modulated myelin-specific T cells induce EAE via an IFN γ driven, IL-17 independent pathway. *Brain Behav Immun.* 2011;25:932–937.
 147. Mardiguian S, Serres S, Ladds E, Campbell SJ, Wilainam P, McFadyen C, et al. Anti-IL-17A treatment reduces clinical score and VCAM-1 expression detected by in vivo magnetic resonance imaging in chronic relapsing EAE ABH mice. *Am J Pathol.* 2013;182:2071–2081.
 148. Trajkovic V, Stosic-Grujicic S, Samardzic T, Markovic M, Miljkovic D, Ramic Z, et al. Interleukin-17 stimulates inducible nitric oxide synthase activation in rodent astrocytes. *J Neuroimmunol.* 2001;119:183–191.
 149. Ma X, Reynolds SL, Baker BJ, Li X, Benveniste EN, Qin H. IL-17 enhancement of the IL-6 signaling cascade in astrocytes. *J Immunol.* 2010;184:4898–4906.
 150. Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov.* 2012;11:763–776.
 151. Kawanokuchi J, Shimizu K, Nitta A, Yamada K, Mizuno T, Takeuchi H, et al. Production and functions of IL-17 in microglia. *J Neuroimmunol.* 2008;194:54–61.
 152. Das Sarma J, Ciric B, Marek R, Sadhukhan S, Caruso ML, Shafagh J, et al. Functional interleukin-17 receptor A is expressed in central nervous system glia and upregulated in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroinflamm.* 2009;6:14.
 153. Huppert J, Closhen D, Croxford A, White R, Kulig P, Pietrowski E, et al. Cellular mechanisms of IL-17-induced blood-brain barrier disruption. *FASEB J.* 2010;24:1023–1034.
 154. Griffin GK, Newton G, Tarrio ML, Bu DX, Maganto-Garcia E, Azcutia V, et al. IL-17 and TNF- α sustain neutrophil recruitment during inflammation through synergistic effects on endothelial activation. *J Immunol.* 2012;188:6287–6299.
 155. Paintlia MK, Paintlia AS, Singh AK, Singh I. Synergistic activity of

- interleukin-17 and tumor necrosis factor-alpha enhances oxidative stress-mediated oligodendrocyte apoptosis. *J Neurochem* . 2011;116:508–521.
156. Peters A, Pitcher LA, Sullivan JM, Mitsdoerffer M, Acton SE, Franz B, et al. Th17 cells induce ectopic lymphoid follicles in central nervous system tissue inflammation. *Immunity*. 2011;35:986–96.
157. Magliozzi R, Howell O, Vora A, Serafini B, Nicholas R, Puopolo M, et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associated with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain*. 2007;130: 1089–1104.
158. Simone IL, Carrara D, Tortorella C, Liguori M, Lepore V, Pellegrini F, et al. Course and prognosis in early-onset MS: comparison with adult-onset forms. *Neurology*. 2002;59:1922– 1928.
159. Nicholson LB, Kuchroo VK. Manipulation of the Th1/Th2 balance in autoimmune disease. *Curr Opin Immunol*. 1996; 8:837–842.
160. Van Oosten BW, Lai M, Hodgkinson S, Lai M, Hodgkinson S, Barkhof F, et al. Treatment of multiple sclerosis with the monoclonal anti-CD4 antibody cM-T412: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, MR-monitored phase II trial. *Neurology*. 1997;49:351–357 .
161. Durelli L, Conti L , Clerico M , Boselli D, Contessa G, Ripellino P, et al. T-helper 17 cells expand in multiple sclerosis and are inhibited by interferon- β . *Ann Neurol* 2009;65:499–509
162. Segal BM, Constantinescu CS, Raychaudhuri A, Kim L, Fidelus-Gort R, Kasper LH. Repeated subcutaneous injections of IL12/23 p40 neutralising antibody, ustekinumab, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomised, dose-ranging study. *Lancet Neurol*. 2008;7:796–804.
163. Yılmaz Ü. Çocukluk çağı multipl skleroz hastalarında TNF- α , IL-2,-6,-10,-12,-17,-23, MMP-7, MMP-9, TIMP-1 ve serum ile Neopterin serum ve idrar düzeyleri ve İnterferon- β tedavisi sonucu değişimleri, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Uzmanlık Tezi , Ankara 2011.

164. Kallaur AP , Oliveira SR, Colado Simão AN, Delicato de Almeida ER, Kaminami Morimoto H, Lopes J, et al. Cytokine profile in relapsing-remitting multiple sclerosis patients and the association between progression and activity of the disease. *Mol Med Rep.* 2013;7(3):1010-1020.
165. Michałowska-Wender G, Biernacka-Łukanty J, Lasik Z, Jernas L, Wender M. Interleukin 17 receptor in multiple sclerosis patients treated with interferon β -1a. *Folia Neuropathol.* 2011;49(2):138-141
166. Esendagli G, Kurne AT, Sayat G, Kilic AK, Guc D, Karabudak R. Evaluation of Th17-related cytokines and receptors in multiple sclerosis patients under interferon β -1 therapy. *J Neuroimmunol.* 2013 ;15;255(1-2):81-84.
167. Song ZY, Yamasaki R, Kawano Y, Sato S, Masaki K, Yoshimura S et al. Peripheral blood T cell dynamics predict relapse in multiple sclerosis patients on fingolimod. *PLoS One.* 2015; 28;10(4):0124923.
168. Hamzaoui K, Hamzaoui, A .Immunological responses in patients with Behçet's disease: advances in understanding. *Expert Review of Ophthalmology.* 2012, 7(3), 1-10 .

8. EKLER

EK 1 - EDSS SKALASI

FONKSİYONEL SİSTEMLER

Piramidal Fonksiyonlar

0. Normal

1. Özürlülük olmaksızın anormal bulgular

2. Minimal özürlülük

3. Hafif ya da orta paraparezi veya hemiparezi; ağır monoparezi.

4. Belirgin paraparezi veya hemiparezi; orta kuadriparezi; ya da monopleji.

5. Parapleji, hemipleji, ya da belirgin kuadriparezi.

6. Kuadripleji.

9. Bilinmeyen

Serebellar Fonksiyonlar

0. Normal

1. Özürlülük olmaksızın anormal bulgular

2. Hafif ataksi

3. Orta trunkal ya da ekstremit ataksisi

4. Ağır ataksi, tüm ekstremiteler

5. Ataksiye bağlı olarak koordine hareket edememe

9. Bilinmeyen

X. İncelemede zayıflık testi etkiliyorsa (piramidalde 3. derece ve fazlası) o numaradan sonra eklenir.

Beyin Sapı Fonksiyonları

0. Normal

1. Yalnızca bulgular

2. Orta derecede nistagmus ya da diğer hafif özürlülükler

3. Ağır nistagmus, belirgin ekstraoküler güç kaybı veya diğer kranial sinirlerde orta derecede özürlülük

4. Belirgin dizartri ya da belirgin başka özürlülük

5. Yutma ya da konuşma yeteneğinin kaybı

9. Bilinmeyen

Duysal Fonksiyonlar

0. Normal

1. Bir ya da iki ekstremitede yalnızca vibrasyon veya şekil çizmede azalma

2. Bir ya da iki ekstremitede dokunma, ağrı veya pozisyon duyusundan hafif azalma, ve/veya bir veya iki ekstremitede vibrasyonda orta derecede azalma; ya da 3-4 ekstremitede tek başına vibrasyon kusuru (örn, şekil çizme)

3. Bir yada iki ekstremitede dokunma, ağrı veya pozisyon duyusunda orta derecede azalma, ve/veya temel olarak vibrasyon kaybı; ya da 3-4 ekstremitede hafif derecede dokunma, ağrı ve/veya orta derecede tüm proprioseptif testlerde bozukluk

4. Bir ya da iki ekstremitede tek basına ya da kombine olarak, belirgin derecede dokunma, ağrı duyusunda azalma ya da propriosepsiyon kaybı; ya da ikiden fazla ekstremitede orta derecede dokunma, ağrı ve/veya ağır propriosepsiyon kaybı

5. Bir ya da iki ekstremitede duyu kaybı (temel olarak); ya da dokunma, ağrı duyularında orta derecede azalma ve/veya propriosepsiyonda vücudun kafa altında kalan bölümlerinin çoğunda kayıp

6. Kafa altında kalan bölümlerde temel olarak duyu kaybı

9. Bilinmeyen

Barsak ve Mesane Fonksiyonları

0. Normal

1. idrara başlamada hafif derecede duraklama (aciliyet), idrara sıkışma hissi ya da idrar retansiyonu

2. Orta derecede idrar duraklaması (aciliyet), idrara sıkışma, barsak veya mesanede retansiyon ya da nadir idrar kaçırma

3. Sık idrar kaçırma

4. Neredeyse devamlı olarak kalıcı kateterizasyon gereği

5. Mesane fonksiyonunun kaybı

6. Mesane ve barsak fonksiyonunun kaybı

9. Bilinmeyen

Görsel (ya da Optik) Fonksiyonlar

0. Normal

1. Düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/30'dan iyi olduğu skotom

2. Kötü gözde maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/30 - 20/59 arasında

3. Kötü gözde geniş skotom, ya da görme alanında derecede azalma ancak maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/60 ile 20/99 arasında

4. Kötü gözde görme alanında belirgin azalma ve maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/100- 20/200 arasında; 3. derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 veya daha az

5. Kötü gözde düzeltilmiş maksimum görme keskinliği 20/200'den az; 4.derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 veya daha az

6. Beşinci derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 ya da daha az

9. Bilinmeyen

Serebral (ya da Mental) Fonksiyonlar

0. Normal

1. Yalnızca mood bozukluğu (EDSS skorunu etkilemez)
2. Mental fonksiyonlarda hafif azalma
3. Mental fonksiyonlarda orta derecede bozulma
4. Mental fonksiyonlarda ileri derecede bozulma (orta dereceli kronik beyin sendromu)
5. Demans ya da kronik beyin sendromu

9. Bilinmeyen

Diğer Fonksiyonlar

0. Yok

1. MS' e atfedilebilecek diğer nörolojik bulgular (ayrıntılıdırınız)

9. Bilinmeyen

EDSS (EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE)

GENİŞLETİLMİŞ ÖZÜRLÜLÜK DURUMU DERECEİ

0.0 : Normal nörolojik inceleme (fonksiyonel sistemlerin [FS] tümünde 0 derece)

1.0 : Özürlülük yok, birden fazla FS’de minimal bulgu (derece 1.)

2.0 : Bir FS’de minimal özürlülük (bir FS 2. Basamak; diğerleri 0 ya da 1).

2.5 : İki FS’de minimal özürlülük (iki FS 2. Derece, diğerleri 0 ya da 1)

3.0 : Bir FS’de orta derecede özürlülük (bir FS 3. derece, diğerleri 0 ya da 1); ya da 3 veya 4 FS’de hafif özürlülük (3/4 FS 2. Derece, diğerleri 0 ya da 1), tam ambulator hasta.

3.5 : Tam ambulatuar hasta, ancak bir FS'de orta derecede özürlülük (bir adet 3. derece) ve bir ya da iki FS 2. derece; veya beş FS 2. derecede (diğerleri 0 ya da 1)

4.0 : Yardımsız tam ambulatuar hasta, bir FS'de 4. derece ağır özürlülük (diğerleri 0 veya 1) olmasına karşın hasta günün önemli bir bölümünde yardıma ihtiyaç duymaz. Geri kalan bölümünde hafif bir desteğe gereksinim duyar. Veya önceki basamakların limitlerini aşan daha küçük derecelerin kombinasyonları. 500 metreden daha uzun bir mesafeyi yardım almadan ve dinlenmeden yürüyebilir.

4.5 : Günün çoğuna yakın bir bölümünde yardımsız tam ambulatuar hasta, tam gün çalışabilir, bunun dışında aktivitesinin tam olmasında bazı kısıtlıklar olabilir veya minimal yardıma ihtiyaç duyabilir, göreceli olarak bir FS'de 4. derece görece olarak ağır özürlülük (diğerleri 0 veya 1), ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ya da dinlenmeden 300 metre yürüyebilir.

5.0 : Yardımsız ya da dinlenmeden yaklaşık 200 metre yürüyebilir; özürlülüğü günlük aktivitelerini tam olarak yürütmesine engel olacak kadar ağırdır (özel koşul olmaksızın tam gün çalışmak gibi). (Genel olarak FS eşdeğeri tek başına bir FS de derece 5, diğerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini aşan kombinasyonları)

5.5 : Yardımsız ya da dinlenmeksizin yaklaşık 100 metre yürüyebilir; özürlülük günlük aktiviteleri engelleyecek kadar ağırdır. (Genel olarak FS ederleri bir FS de tek başına 5. derece, diğerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini aşan kombinasyonları)

6.0 : Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı ya da tek taraflı sabit destek (koltuk değneği, baston vb.) gerekir. (FS eşdeğerleri ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)

6.5 : Dinlenmeden 20 metre yürüyebilmek için sabit iki taraflı destek (koltuk değneği, baston v.b.) gerekir. (FS ederleri ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)

7.0 : Yardımla bile 5 metrenin ötesinde yürüyemez, esas olarak tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekleri kendisi çevirir ve kendisi tekerlekli sandalyeye geçebilir; yaklaşık günde 12 saat ya da daha fazla tekerlekli sandalyede geçirebilir. (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS'de 4. derece ya da daha fazla; nadiren piramidal 5. derece)

7.5 : Birkaç adımdan fazlasını atamaz; tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekli sandalyeye geçite yardım gerekebilir; tekerlekli sandalyeyi kendisi çevirir ancak standart tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalye gerekebilir. (Genel olarak FS eşdeğerleri 4. Derece bozukluk içeren birden fazla FS)

8.0 : Esas olarak yatağa ya da sandalyeye bağımlı, ya da tekerlekli sandalyede ambule olabilir, günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok işini kendisi görebilir. (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir)

8,5 : Günün çoğunda yatağa bağımlıdır; kolunu/kollarını bir dereceye kadar etkili olarak kullanabilir; bazı işlerini kendisi görebilir. (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir)

9.0 : Ümitsizce yatağa bağlı hasta; iletişim kurabilir ve yiyebilir. (FS eşdeğerleri çoğu 4. derece ve üstünde olan kombinasyonlar)

9.5 : Tümüyle ümitsiz, yatağa bağlı hasta; etkin iletişim kuramaz ya da yutma -yeme bozulmuştur. (FS eşdeğerleri neredeyse tümü 4. derece üstünde olan kombinasyonlardır)

10.0 : MS'e bağlı ölüm