



T. C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARININ KLİNİK
FORMLARINDA PROİNFLAMATUAR SÜREÇTE ROL
OYNAYAN BAZI PLAZMA BİOMARKERLERİNİN
ÇALIŞILMASI**

Dr. ASİM TAŞKIN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2016



T. C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARININ KLİNİK
FORMLARINDA PROİNFLAMATUAR SÜREÇTE ROL
OYNAYAN BAZI PLAZMA BİOMARKERLARININ
ÇALIŞILMASI**

Dr. ASİM TAŞKIN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. MEHMET UFUK ALUÇLU

DİYARBAKIR-2016

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimi bir doktorun tıp bilimine bakışını yansıtan onun gelecekte hekimlik mesleğini icrasının aynası olup bu yolda bilgi ve becerisini benden esirgemeyen; asistanlığını yapmış olmaktan gurur duyduğum değerli tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof.Dr. Mehmet Ufuk ALUÇLU'ya, bana tez çalışmamın çeşitli aşamalarında yardımlarını esirgemeyen değerli bölüm hocalarıma, Biyokimya anabilim dalı öğretim üyesi Yard. Doç. Dr. İbrahim KAPLAN'a, Biyoistatistik anabilim dalından öğretim üyesi Prof. Dr. Zeki AKKUŞ ve araştırma görevlisi Sn. Emre DİRİCAN'a,

Dört yılı aşkın süre beraber çalıştığım meslek hayatımın bu mühim dönemini paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma, ihtisasım süresince birlikte çalıştığım nöroloji servisimizin emektar hemşire ve personellerine,

Hayatı bize tanıtan, her zaman insanın en büyük destekçisi olan, topluma, geleceğe, etik ve felsefi değerlerimize yön veren, onur duyduğum aileme ve sevgili eşime sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Mayıs 2016

Asım TAŞKIN

ÖZET

Amaç: Multipl Skleroz (MS); genellikle genç erişkin yaşta başlayan, tekrarlayan nörolojik fonksiyon bozukluklarıyla seyreden, etyolojisi çok iyi bilinmeyen, kronik, inflamatuvar ve demiyelinizan bir Santral Sinir Sistemi (SSS) hastalığıdır. MS'in patofizyolojisinde kemokin ve sitokinlerin inflamasyonda önemli rolleri vardır. MS'te doku hasarı; kemokin ve sitokinlerin kontrol ettiği kan beyin bariyerini (KBB) spesifik geçen lökosit alt gruplarının rol oynadığı kemotaktik etkileşim sonucudur. CCL2 (monosit kemoatraktan faktör-1)'nin MS lezyonlarında infiltrate lökositlerle beraber arttığı görülmüştür. CCL7 (monosit kemoatraktan faktör-3) genetik poliformizme sahip hastalarda MS rölatif riskinin arttığı yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. IL2 (interlökin-2) lenfokin salınımını uyararak inflamasyon kaskadına, immunoglobulin sentezi ve angiogenezis sürecine katılır. Bu çalışmamızda MS'in proinflamasyonunda rol oynayabilecek IL2, CCL2 ve CCL7 plazma biomarkerlarının RRMS (relapsing remitting multiple skleroz) klinik formu üzerindeki olası etkilerini araştırmayı planlamaktayız.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamıza Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji kliniğinde takip edilen, 2010 McDonald kriterlerine göre kesin klinik MS tanısı alan 45 hasta ve 45 sağlıklı kontrol alındı. RRMS tanısı almış remisyon dönemindeki hastalardan ve sağlıklı kontrol grubundan bir kez kan örneği alındı. RRMS hastalarında remisyon döneminde ve sağlıklı kontrol grubunda ölçülen CCL2, CCL7 ve IL 2 düzeyleri karşılaştırıldı.

Çalışılan parametreler hastanın yaşı, cinsiyeti, hastalık süresi, atak sıklığı, EDSS (Expanded Disability Status Scale), laboratuvar testleri, uygulanan tedavi ve MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) lezyon yükü ile karşılaştırıldı.

Bulgular: RRMS remisyon dönemindeki hastalarda CCL2 düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre düşüktü ve bu anlamlı bir fark olarak değerlendirildi ($p=0,02$). Hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu serum CCL7 ve IL2 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Hastalar tedavi ajanı açısından yapılan karşılaştırmada CCL2 ($p=0,523$), CCL7 ($p=0,871$) ve IL2 ($p=0,479$)

düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı. Hastaların aldığı tedavilere göre VEP (görsel uyarılmış potansiyel)'te uzama, OKB (oligoklonal band) pozitifliği, CCL2, CCL7 ve IL2 düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Yapılan korelasyonlarda MRG lezyon sayısı ve atak sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p > 0,05$). MS hasta grubunda; CCL2, CCL7 ve IL2 arasında güçlü pozitif ilişki vardı ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı ($p < 0,001$ $r=0,809$).

Sonuç: Çalışmamız RRMS remisyon döneminde inflamatuvar sürece CCL2, CCL7 ve IL2'nin eşlik ettiğini desteklemektedir. Çalışmamızda hasta grubunda CCL2, CCL7 ve IL2 düzeyleri arasında güçlü bir korelasyon vardı.

Anahtar Sözcükler: Multiple Skleroz, CCL2, CCL7, kemokin, IL2, sitokin

ABSTRACT

Objectives: Multiple sclerosis (MS), although its etiology is not well known, is a chronic, inflammatory and demyelinating disease of central nervous system (CNS), which usually begins in young adults and proceeds with the defects of recurrent neurological functions. In the pathophysiology of MS, chemokines and cytokines have an important role during inflammation. Tissue injury in MS is the result of chemotactic interaction in which leukocyte subsets transferring specifically to blood brain barrier controlled by chemokines and cytokines play a significant role. It has been reported that CCL2 (monocyte chemoattractant protein 1) increases along with leukocyte infiltration in MS lesions. In a study carried out earlier, it has been shown that the relative risk of MS increases among those patients who have CCL7 (monocyte chemoattractant protein 3) genetic polymorphism. IL2 (interleukin 2) participates in the inflammatory cascade, immunoglobulin synthesis, and the process of angiogenesis by stimulating lymphokine oscillation. In our study, we investigated the likely effects of plasma biomarkers, such as IL2, CCL2, and CCL7, which might be playing a role in the proinflammatory of MS, on clinical form of RRMS (relapsing remitting multiple sclerosis).

Material and Methods: Into our study, 45 patients and 45 healthy controls, who had been diagnosed as clinically definite MS according to 2010 McDonald criteria, and followed up in Education and Research Hospital, Faculty of Medicine, Dicle University, were included. Blood sample was taken once from those patients who were diagnosed as RRMS and in remission and from the healthy control group. The levels of CCL2, CCL7, and IL 2 measured in the patients with RRMS and in remission and those of the healthy control group were compared. The studied parameters were also compared with each other in terms of patient's age, gender, period of disease and frequency of attack, EDSS (Expanded Disability Status Scale), laboratory tests, applied treatment, and MRI (magnetic resonance imaging) lesion load.

Results: The level of CCL2 in those patients who were in RRMS remission period was low in comparison to that in the healthy control group, which was evaluated as a significant difference ($p=0,02$). Between the patient group and healthy group, statistically, any significant difference was not determined at the levels of CCL 7 and IL2 serum ($p>0,05$). In the comparison performed in terms of therapeutic agents, any statistically significant difference was not found for the levels of CCL2 ($p=0,523$), CCL7 ($p=0,871$) and IL2 ($p=0,479$) between the patients. Also, any significant difference was not determined for the extension at VEP (visuel evoked-potential), OKB (oligoclonal band) positiveness, and for the levels of CCL2, CCL7, and IL2 in terms of treatments received by patients ($p>0,05$).

In the correlations performed, no statistically significant relationship existed between MRG lesion counts and attack cyclic ($p>0.05$). In MS group, however, there was a strong positive relationship between CCL2, CCL7, and IL2, and a statistically significant correlation ($p<0,001$ $r=0,809$).

Conclusion: Our study supports the conclusion that, in the RRMS remission period, the inflammmatory process is accompanied by CCL2, CCL7, and IL2. Furthermore, in our study, there was a strong correlation between the levels of CCL2, CCL7, and IL2 in patients group.

Key Words: Multiple Sclerosis, CCL2, CCL7, chemokine, IL2, cytokine

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ.....	x
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.Multiple Skleroz	2
2.1.1.Tanım ve tarihçe	2
2.1.2.Epidemiyoloji	3
2.1.3.Etyoloji ve genetik.....	5
2.1.4. İmmünoloji.....	7
2.1.5.Histopatogenez	12
2.1.6.Klinik özellikler.....	18
2.1.7.Sınıflandırma	22
2.1.8.MS değerlendirme ölçekleri ve prognoz	23
2.1.9.Tanı.....	25
2.1.10.MS tanısında paraklinik kanıtlar.....	31
2.1.11.Ayırıcı tanı	32
2.1.12.Tedavi	34
2.2.MS ile Sitokin ve Kemokinler.....	41
2.2.1.MS ve sitokinler	41

2.2.2. MS ve kemokinler	43
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	56
3.1. Katılımcıların Seçimi	56
3.2. Çalışma Yöntemi.....	57
3.3. İstatistiksel Analiz	58
4. BULGULAR	59
4.1. Katılımcıların Özellikleri.....	59
4.2. MS Hasta Grupları ve Kontrol Grubunun Serum CCL2, CCL7 ve IL2 Parametrelerinin Karşılaştırılması	62
4.3. MS Hasta Grubunda Hastalığı Tanımlayıcı Parametrelerin Serum CCL2, CCL7 ve IL2 Düzeyleri İle Karşılaştırılması ve Korelasyonlar	64
5. TARTIŞMA	66
6. SONUÇ	71
7. KAYNAKLAR	72
8. EK-1 EDSS SKALASI	86

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: 2013 Dünya Sağlık Örgütü MS Prevalansı .	4
Şekil 2: Multipl sklerozda immun yanıtlar.	13
Şekil 3: DAE seyrinde nöroinflamasyon .	14
Şekil 4: CCL 2	52
Şekil 5: BOS CCL2/MCP-1.....	54
Şekil 6: Hasta ve kontrol grupları cinsiyet dağılım grafiği.....	60
Şekil 7: Hasta ve kontrol grubunda ortalama CCL2 değeri grafiği (ng/L).....	63
Şekil 8: Hasta ve kontrol grubu IL2, CCL2 ve CCL7 düzeyi ortalama standart sapma grafiği.....	63
Şekil 9: Hastaların aldığı tedaviye göre CCL2 düzeyi.	64

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Mc Donald Kriterleri 2001/2005.	28
Tablo 2: Alansal ve zamansal yayılım ile ilgili MRG kriterleri (McDonald 2001, 2005). .	29
Tablo 3: Revize 2010 McDonald Kriterleri.	30
Tablo 4: Kemokinler-Terminoloji.....	46
Tablo 5: Kemokin ve kemokin reseptörleri.....	48
Tablo 6: MS ve kontrol grubu sosyodemografik veriler ve hastalık tanımlayıcı özellikler.....	59
Tablo 7: MS hastalarında MRG bulguları ve tedavi tablosu.....	60
Tablo 8: MRG bölge tutulumu ve aldığı tedavilerin karşılaştırılması.	61
Tablo 9: RRMS Remisyon ve Kontrol grubu CCL2, CCL7 ve IL2 düzeyi.....	62
Tablo 10: MS hasta grubunda hastalık parametrelerinin karşılaştırılması.....	65

SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ

ACTH:	Adrenokortikotrofik Hormon
ADEM:	Akut Demiyelinizan Ensefalomyelit
APC/ASH:	Antijen Sunan Hücre
BAFF:	B cell activating factor
BOS/CSF:	Beyin Omurilik Sıvısı/Cerebrospinal Fluid
CADASIL:	Serebral Otozomal Dominant İskemik Lezyonlar
CKR:	Kemokin bağlayan reseptör
CLEC16A:	Ctype lectin domain family member 16 A
DARC:	Duffy factor antigen receptor for kemokin
EAE/DAE:	Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (Deneyisel Allerjik Ensefalomyelit)
EBV:	Ebstein-Bar Virus
EDSS:	Expanded Disability Status Scala
EFNS:	European Federation of Neurological Societies
EVI5:	Ectopic viral integration site 5
FDA:	Food and Drug Administration
GCSF:	Granülosit koloni uyarıcı faktör
Gd-DPTA:	Gadolinium-Diethylenetriamine Pentaacetic-Acid
GM-CSF:	Granülosit-Makrofaj stimüle edici faktör
GWAS:	Genoma-Wide Association Studies
HHV-6:	Human Herpes Virus-6
HIV:	Human Immunodeficiency Virus
HLA:	Human Lökosit Antijen/Histokompabilite ajanı, doku tipleme
HTLV-1:	Human lenfotropik virüs-1
IFN- γ :	Interferon Gama
IL 1- β :	İnterlökin 1 beta
IL2R:	İnterlökin 2 reseptörü
IG:	İmmünglobulin
IVIG:	İntravenöz İmmünglobulin
İVMP:	İntravenöz Metilprednizolon
IMT:	İmmunomodülatör Tedavi
INO:	İnternükleer Oftalmopleji
JCV:	John Cunningham Virus
KBB:	Kan Beyin Bariyeri
KİS/CIS:	Klinik İzole Sendrom
LAK:	Lenfokinle aktive edilmiş killer hücreleri
MAG:	Miyelin İlişkili Glikoprotein
MBP:	Miyelin Basic Protein
MCP/CCL:	Monosit kemoatraktan faktör

MHC:	Major Histokompabilite Kompleks
MIG:	Monokine induced by interferon γ
MMF:	Mikofenolat Mofetil
MMP:	Matrix Metalloproteinaz
MOG:	Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS:	Multiple Skleroz
MSS/SSS/CNS:	Merkezi Sinir Sistemi
NK:	Natural Killer
NMDA:	N-metil D-aspartat
NMO:	Nöromyelitis Optika
OKB:	Oligoklonal Bant
OCT:	Optik Koherens Tomografi
ON:	Optik Nörit
PDGF:	Platelet-derived growth faktör
PML:	Progresif Multifokal Lökensefalopati
PLP:	Proteolipit Protein
PPMS:	Primer Progresif Multiple Skleroz
PRMS:	Primer Relapsing Multiple Skleroz
RRMS:	Relapsing-Remitting Multiple Skleroz
SDF-1:	Stromal-cell-derived faktör
SPMS:	Sekonder Progresif Multiple Skleroz
SSRI:	Serotonin geri alım inhibitörü
SEP:	Somatosensoryel uyandırılmış potansiyel
TCA:	Trisiklik Antidepresan
Th:	T helper
Treg:	T regulatuar
TNF- α :	Tümör Nekrozis Faktör Alfa
TYK2:	Tyrosine kinase 2
TNFRSF1A:	Tumor necrosis faktör receptor superfamily member 1A
UVB:	Ultraviole Dalgaları
VEP:	Görsel Uyarılmış Potansiyel
VEGF-A:	Vasküler endotetal growth faktör
VZV:	Varisella Zoster Virus

1. GİRİŞ ve AMAÇ

MS; genç erişkinlerde görülen, çoğunlukla atak ve remisyonlarla seyreden, merkezi sinir sisteminin farklı lokalizasyonlarını etkileyebilen, ciddi yeti yitimi ve iş kaybına yol açan, genetik ve çevresel etmenlerin karmaşık etkileşimleriyle ortaya çıktığı varsayılan; otoimmün, inflamatuvar, akson hasarı ve demiyelinizasyonla seyreden kronik bir hastalıktır. Genç erişkinlerde travmadan sonra en çok görülen önemli bir özürllülük sebebidir (1). Yaşam kalitesini düşüren, tedavi ve rehabilitasyon maliyetleri gerektiren, toplumsal maliyeti yüksek olan bir hastalıktır (2).

MS'in patogenezi ve fizyopatolojisi aydınlatılamamıştır ancak yapılan çalışmalarda hastalığın genetik, çevresel etkenler ve enfeksiyonlar ile tetiklenen otoimmün cevaba ikincil ortaya çıktığı düşünülmektedir. MS plaklarının oluşumunda etkili mekanizmalar; genetik yatkınlık, otoimmünite, enfeksiyonlar, çevresel nedenler ve rastlantısal demiyelinizasyondur (1,2). MS patolojisi ise beyin ve spinal kordda primer demiyelinizan plaklar ve yaygın inflamatuvar süreç olarak belirtilmiştir. Aktif lezyonlarda T hücreleri, makrofajlar ve mikrogliya hücreleri, proinflamatuvar sitokinler ve kemokinlerin artmış olması lokal inflamasyonu desteklemektedir. Bu durum öncelikle demiyelinizasyon sonrasında aksonal yıkıma neden olur (3,4).

Son yıllarda; MS fizyopatolojisinde anahtar rol oynayan immün mekanizmaların tetiklediği inflamatuvar sitokinlerin, bazı kemokin markır düzeylerini arttırdığının gösterilmesi MS hastalarında bazı plazma biyomarker düzeylerinin kullanılabileceği fikrini doğurmuştur.

Biz bu çalışmamızda;

Bir - RRMS ile bazı plazma biyomarkerları arasındaki ilişkiyi,

İki - Bu biyomarkerların hastalık aktivitesi ve prognoz ile ilişkisi,

Üç – Kemokin ve sitokinlerin MS hastalığının tanı, tedavisi ve izleminde yeri,

Dört – Yapılacak bu çalışma ile gelecekteki çalışmalara etkisini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multiple Skleroz

2.1.1. Tanım ve tarihçe

MS, SSS'nin beyaz cevher ön planda olmak üzere korteks ve derin gri cevherin de etkilenebildiği, demiyelinizan plaklar ile karakterize tekrarlayan veya progresif kronik inflamatuvar ve dejeneratif hastalığıdır. Genç yetişkinleri etkilemesi, sık görülmesi ve kronik bir hastalık olması nedeniyle önemli hastalıklardandır (1,2).

Yaklaşık 150 yıl önce MS ilk kez tanımlanmış, 1880'li yılların ilk yarısına ait yeterince bilgi olmadığı için yeni tanımlanmış bir hastalık olarak yorumlanmıştır (1,2). Tarihte MS ile ilgili belkide ilk klinik tanım, tarihi metinlerde 16 yaşında bacağına güçsüzlük olan, başağrısı ve görme duyusunda azalma tariflenen Schiedam'lı St Lidvinia'ya (1380-1433) aittir. MS'in bundan sonraki ilk tanımı 19. yüzyılda Sir Augustus d'Este'nin günlüğündeki anlatımdır (5).

1838 yılında Robert Carswell ve 1841 yılında Jean Cruveilhier tarafından MS'in ilk patolojik tanımı yapıldı. Carswell, anatomi atlasında lezyonların patolojisini tanımlamış ancak hastalık ile ilgili klinik bilgi belirtmemiştir. Cruveilhier, hastalığın ayrıntılı nöropatolojik detaylarını anlattığı 4 vaka yayınlamıştır. 1849 yılında ise Freidrich Theodore von Frerichs, hastalığın klinik ve patolojik özelliklerini belirtmiş olup ilk klinik tanıyı koymuştur (5,6).

1866'da bir Fransız olan Vulpian tanımlanan bu tabloya 'sclerose en plaque' adını önermiştir. Charcot ise klinik ile birlikte hastalığın histolojik görünümünü tanımlamış; inflamasyon ve miyelin kaybının temel histopatolojik görünüm olduğunu belirtmiştir. 1933 yılında Rivers, Sprint ve Berry MS'in bir maymun modeli olan 'Deneysel Allerjik Ensefalomyelit' (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis, EAE) deneyi ile MS'in immünpatogeneze katkıda bulunmuşlardır (5).

Bir immunolog olan Elvin Kabat, 1948 yılında hastaların BOS'unda (beyin omurilik sıvısı) gamaglobulinlerin arttığını göstermiş ve fizyopatolojide inflamasyonun ciddiyetine dikkat çekmiştir (7).

1965 yılında Schumacher, hastalığın ilk tanı kriterlerini tanımlamış ve 1980'li yıllarda bağışıklık sistemini baskılayan tedaviler gündeme geldi. 1987 yılında Grossman ve arkadaşları, Gadolinium-DPTA paramanyetik kontrast madde kullanarak bazı MRI lezyonlarının bu maddeyi tutarken bazılarının tutmadığını saptamış ve kontrast maddeyi tutan demiyelinizan plakların hastalığın anatomisi ve kliniği ile korele olduğunu belirtmişlerdir (6,8).

2.1.2. Epidemiyoloji

MS'in görülme sıklığı kuzey ve güney kutuplarına doğru gidildikçe artmaktadır. Güney yarım kürede Yeni Zelanda, Güney Avustralya kuzeyde İskandinav ülkeleri, Kuzey Amerika, Kanada gibi bölgelerde daha sık görülürken Asya, Afrika ve Güney Amerika kıtasının tropikal bölgeleri daha düşük prevalansa sahiptir (9). MS'le ilgili göç toplulukları üzerinde çok sayıda epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. MS prevalansının yüksek olduğu ülkelere riskin düşük olduğu bölgelere göç edenlerde; göç yaşı 15'in altında ise prevalans göç edilen ülkeye uymaktadır. Onbeş yaşından sonraki göçlerde ise prevalans terk edilen ülkedeki ile uyum göstermektedir (10). MS ile ilgili semptomlar, hastaların 2/3'ünde 20-40 yaş arasında başlar (11). Başlangıç yaşı unimodal bir dağılım izler ve tepe 20-30 yaşlar arasında görülür; 10 yaştan önce ve 60 yaşından sonra nadir görülmektedir (12).

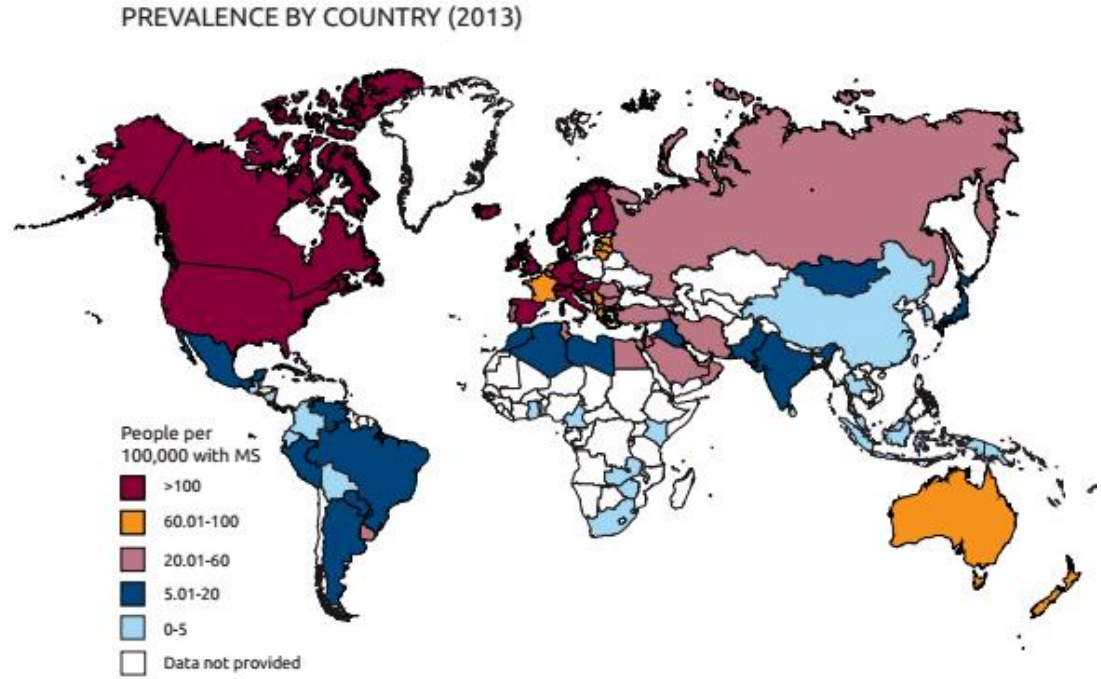
Kadınlarda görülme olasılığı erkeklerdekinin yaklaşık 2-3 katıdır. MS vakalarının %5'inde başlangıç 18 yaşından öncedir. Bu vakaların çoğu ergen yaşta, küçük bir kısmı hayatın ilk dekadında başlar (13). Çocuklardaki sıklık ise daha düşüktür; bütün olguların % 0, 3 ile 0, 4'ü ilk dekat içinde ortaya çıkmaktadır (11).

Türkiye'de yapılmış resmi bir prevalans ve insidans çalışması bulunmamakla birlikte, Türkiye'nin kuzeydoğu ucu olan Kars'ta yapılan bir çalışmada sıklık 100000 de 68. 97 bulunmuştur (14). Türkiye hastalığın sık görüldüğü Kuzey Avrupa ile

nispeten seyrek görüldüğü Asya arasında bir ara bölgede yer almaktadır. Sıklığın 2000-2500 kişide 1 olduğu tahmin edilmektedir Yapılan epidemiyolojik çalışmalar enlem artışı ile MS sıklığı arasında pozitif yönde bir ilişki olduğunu göstermiştir (15).

Yüksek riskli bir bölgeden düşük riskli bir bölgeye göç eden kişilerin beraberlerinde kısmen de olsa mevcut risk düzeyini taşıdıkları ortaya konmuştur. Prevelanstaki bu değişkenliğin güneş ışığına maruziyet, ısı-nem değişimleri, beslenme alışkanlıkları, enfeksiyöz ajanlar gibi çevresel etkenler ile açıklanabileceği belirtilmiştir (15,16).

MS hastalarının yaklaşık % 15'inde ailede etkilenmiş başka bir birey vardır. En yüksek risk hastanın kardeşlerinde vardır. Birinci derecede akrabalarda risk % 3-5 iken, monozigot ikizlerde bu oran % 25-30'lara kadar saptanır, dizigotlarda ise % 2-4 oranındadır (17).



Şekil 1: 2013 Dünya Sağlık Örgütü MS Prevalansı (18).

Atlas of MS'ten alınmıştır.

2.1.3. Etyoloji ve genetik

Günümüze kadar MS'in nedeni tam olarak öğrenilememiştir. Etyolojisinde çevresel, viral, genetik ve immünolojik faktörlerin rol oynadığı düşünülen, kompleks ve multifaktöryel bir hastalıktır. Genetik ve multipl çevresel faktörler arasında kompleks bir ilişki vardır. Tanımlanan tek bir gen veya çevresel bir faktör yoktur (19). Bazı ırklarda MS prevalansının daha yüksek olması, ikizlerde konkordansın yüksek olması ve MS'lilerin birinci derece akrabalarında MS'in daha sık görülmesi gibi bulgular genetik etkenlerin önemini artırmıştır. MS sıklıkla beyaz ırkta görülmektedir. Asya toplumunda ve siyah ırkta ise görülme sıklığı daha düşüktür (16). Ailesel etkilenme MS hastalarının yaklaşık %20'sinde saptanmıştır. En yüksek risk hastaların kardeşlerinde bulunmaktadır. Monozigot ikizlerde % 20–30, dizigotik ikizlerde % 3–5 oranında MS görüldüğü saptanmıştır (20). İkiz çalışmalarında konkordansın mono ve dizigotik ikizlerde aynı bulunmaması, MS'in poligenik bir hastalık olduğunu düşündürmektedir (21).

Bu aynı zamanda MS etyolojisinin yalnızca genetik bakımdan açıklanamayacağını gösterir. Yeterli veri bulunmamasına rağmen bazı gıda maddeleri, infeksiyöz ajanlar, toksinler, psikolojik stres, seks hormonları, lipid yüklü diyet, anestezi, ameliyat ve travma dahil olmak üzere bir çok çevresel faktörün MS'i tetiklediği belirtilmektedir (22,23).

Genetik yakınlıkla ilişkili olduğunu düşündüren diğer bulgu hastaların bazı HLA (histokompatibilite antijeni) tipleri ile olan ilişkisidir. Bu konuda yapılan araştırmalarda ortaya konan en güçlü ilişki 6. kromozomdaki DR bölgesinde gösterilmiştir. HLA haplotiplerinden HLA DR2, DR3, B7 ve A3 ün MS ile ilişkili riski arttırdığına yönelik bazı çalışmalar vardır. Bu haplotiplerden birisinin bulunması hastalık riskini 3–5 kat artırır. Kesin olmamakla beraber bu genlerin çoğunun T hücrelerin gelişme, olgunlaşma ve bileşimi gibi çeşitli immünolojik olaylarda rol oynadığı ileri sürülmektedir (24,25). Yapılan asosiyasyon çalışmalarında sınıf II doku grubu kompleksi allelleri DR15 ve DQ6 (DRB1* 1501 ve DQB2* 0602) ve aynı bağlantı grubu içerisinde TNF-alfa'yı kodlayan gen arasında bir ilişki bulunmuştur (26).

Mevcut bulgular MS'e artmış yatkınlıkta 50 civarında genin rol oynadığını düşündürmektedir (27). 2007 yılında, HLA bölgesi dışında IL-2RA ve IL-7RA bölgeleriyle MS etyopatogenezi arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalar tedavi yaklaşımları bakımından umut verici olmuştur (28).

Genetik yatkınlığa ek olarak bazı çevresel faktörler MS hastalığının ortaya çıkmasında etkili olabilir; bakteriyel ve daha sıklıkla viral enfeksiyonlar bu konuda ilgi çekmiştir. Hastalıkla ilişkili en çok araştırılan virüsler Herpes Simplex, HTLV-1 (human lenfotropik virüs), HHV-6 (human herpes virüs), Epstein-Barr virüs (EBV), kızamık, korona virüs, paramiksovirus, parainfluenza, retrovirüs gibi virüslerdir. Bu ajanların MS atağının başlamasında etkili olabileceği ve atakları provoke edebileceği düşünülmüştür (29,30).

Hastalarda yeni sekans analiz yöntemlerinin gelişmesiyle yapılan genom boyu bağlantı çalışmaları genome-wide association studies (GWAS) MS ile ilgili çok sayıda lokus ve gen saptanmıştır. Bu çalışmalar genetiğin MS'e yatkınlık oluşturduğunu güçlü bir kanıttır. Bu çalışmalarda iyi tanımlanmış olanlar; CD6, CD25, CD40, CD226, Ctype lectin domain family member 16 A (CLEC16A), glypican 5 (GPC5), CD58, ectopic viral integration site 5 (EVI5), tyrosine kinase 2 (TYK2) ve tumor necrosis faktör receptor superfamily member 1A (TNFRSF1A) olarak belirtilebilir (31).

İmmün patogenezele ilişkili proinflamatuvar sitokin hâkimiyeti ve bozulmuş immün düzenleyici mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır (32).

Hastalık insidansının ekvatordan uzaklaştıkça artması, D vitamini eksikliğinin MS için bir risk faktörünü sorusunu gündeme getirmiştir. Toplumun genelinde ultraviyole dalgaları (UVB) D vitaminin ana kaynağıdır. UVB'de enlem ile korelasyon göstermesi nedeniyle D vitamini ve MS birlikteliği sorgulanmıştır. Günümüze kadar yapılan çalışmalar; D vitamin ve MS ilişkisini ve hastalığın seyri üzerindeki etkinin anlaşılması üzerinedir. Epidemiyolojik çalışmalardaki veriler; D vitamini yetersizliğinin MS için güçlü bir risk faktörü olduğunu destekler niteliktedir (33).

2.1.4. İmmünoloji

İmmün sistem aracılı demiyelinizan ve nörodejeneratif bir SSS hastalığı olan MS farklı pathway ve moleküller tarafından oluşturulan immün bir atağa bağlı olarak miyelin hasarlanıp sinir fonksiyonunun bozulmasına neden olur. Miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG), miyelin basic protein (MBP) ve proteolipit protein (PLP) gibi miyelin antijenlerine karşı aktive olmuş otoreaktif T hücreler ve otoantikorlar MS hastalarında saptanmıştır (34). Miyelin temel proteinleri (MBP, MOG, PLP) başta olmak üzere SSS'nin birçok yapı taşının MS de immün atağın hedefi olduğu bilinen tek gerçektir (35).

Hastalık patogenezinde rol alan immün mekanizmaların Th1 yönündeki farklılaşmanın yanı sıra Th17, regülatör T (Treg) ve B lenfosit hücreleri ve sitokinleri de kapsadığı bilinmektedir (36).Çoğu araştırmacı MS'i bir CD4 (+) T helper 1 (Th1) ilişkili inflamatuvar demiyelinizan hastalık olarak değerlendirmektedir (37).

T helper hücrelerinin Th1, Th2, Th17, CD8 sitotoksik gibi alt tipleri mevcuttur. Th1 ve Th17 proinflamatuvar, Th2 ise antiinflamatuvar özelliklere sahiptir. Bu durumun inflamasyon yönünde olması atak dönemine, antiinflamatuvar yönde olması iyileşme dönemlerine sebep olur. Th1 hücreleri hücre sel bağışıklık cevabında önemli role sahiptir, tümör ve intrasellüler patojenlere karşı bağışıklık yanıtında görev alırlar. Bu hücreler IL-2, INF- γ ve TNF- α salınımı yaparlar. Vücudun kendi proteinlerine karşı aktive olması yani Th1 hücre aracılığı sonucu oluşan MS, tip1 diabetes mellitus ve inflamatuvar barsak hastalıkları otoimmün hastalıklardır. Th2 hücreleri ise antikor aracılı bağışıklık cevabında yer alır ve IL-4,IL-5, IL-10 ve TGF β üretirler. Bakteri ve parazit gibi ekstrasellüler mikroorganizmaların konak yanıtında Th2 hücreleri rol alır (37).

Otoreaktif T ve B hücrelerinin, kendi vücut hücrelerine karşı tepkisizliğinin kırılması sonucu oluşan bu otoimmün hastalık SSS miyelini veya oligodendrogial hücreleri hedef alır. Aktive CD4+ Th1 hücreler yukarıda bahsedildiği gibi proinflamatuvar sitokin (IL-2, IFN-gama, TNF gibi) sekrete edip KBB endotel hücre yüzeyinde bulunan adezyon moleküllerini aktive edip T hücrelerin SSS'ne geçmesini sağlar (38). Bu otoreaktif hücreler SSS'e girip mikroglialar tarafından sunulan

otoantijenler ile reaktif olurlar. Otoreaktif T hücrelerin kendi vücut antijenlerine benzeyen viral veya bakteriyel peptit antijenler ile aktive olduklarının varsayıldığı moleküler benzerlik (molecular mimicry) teorisiyle, altta yatan mekanizmanın açıklığa kavuşacağı düşünülmektedir (32). MS'te otoimmün inflamatuvar miyelin hasarı sadece SSS miyelinine yöneliktir, kompleman aracılı ve antikor aracılı hasar mekanizmaları da tabloya eşlik etmektedir (39).

İnflamasyonun SSS'de oluşturduğu doku hasarı yoğunluğu ve yaygınlığı hem doğal (CD8 + T hücre, antikorlar) hem de edinsel (mikroglia/makrofajlar) yanıt sonucu oluşur (40).

Hastalıkta temel rolü oynayan hücrelerin SSS içinde inflamasyonla biten immun yanıtın regülasyonunda ve sürdürülmesinde CD4 T hücreleri olduğu düşünülmüştür. İnflamasyona öncülük etmesinin yanında, CD4 T hücrelerinin bir grubu olan CD4 T regülatuar (Treg) hücreler, inflamasyonun önlenmesi ve azaltılmasında önemli bir rolü vardır. MS'in T hücre aracılı otoimmün bir hastalık olduğu konusunda güçlü kanıtlar olsada, otoreaktif T hücrelerinin nasıl reaktif olduğu ve inflamasyonun zaman içinde niçin tekrar ettiği hala bilinmeyen bir konudur (41).

CD8 T hücrelerinin MS patogenezindeki önemi yakın zamanda anlaşılmaya başlanmıştır. DAE modellerinde, CD8 T hücrelerinin hastalığın şiddeti ve patolojisi üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (42). CD8 T hücrelerinin sayısı MS'li hastaların beyin dokusunda CD4 T hücrelerinden yüksek bulunmuştur (43). CD8 T hücreleri ve makrofajların sayısının, MS lezyonlarında aksonal hasarın yoğunluğu ile ilişkili saptanmıştır (44). CD8 T hücreleri tarafından tanınan antijen veya immunodominant epitopların ne olduğu bilinmemekle beraber CD8 T hücrelerinin yıkıcı etkileri olarak oligodendrositleri ve nöronal hücreleri öldürebildiklerine dair bulgular yapılan çalışmalar ile desteklenmiştir (45). CD8 T hücrelerinin sayısındaki artışa bağlı olarak, MHC-1 eksprese eden oligodendrosit hücrelerini parçalayarak aksonal hasar oluşturur (40)(45). MS'e ait hayvan modellerinde (DAE) MHC -1 silinmiş farelerde aksonal hasar oluşmamıştır (40).

İnflamatuvar süreç antijen sunan hücrelerin (ASH/APC) aktive olup CD4+ Th1 hücrelerine antijeni sunmasıyla akut dönem başlar. IFN gama ve TNF üreten CD4+ Th1 yanıtı, IL-17 ve IL-23 sentezleyen CD4+ Th17 ile birlikte tetiklenmektedir (46). IL-17, IL-23 ve IFN gama; inflamatuvar sürecin periferden KBB'i aşır MSS'ye geçmesine, lökosit göçünün kontrolü ve adezyon moleküllerinin üretimine katkıda bulunurlar (47). İnterlökin-1(IL-1) ve IL-6'nın uyardığı ve sonrasında APC'lerin salgıladığı, IL-23 tarafından geliştirilen üçüncü bir yol olarak Th17 tanımlanmıştır. Bu hücre IL-17 üretmekte ve TNF- α , GM-CSF'nin (granülosit-makrofaj stimüle edici faktör) olduğu çok sayıda sitokinin kaynağı olup ve bunlar EAE gelişiminde rol alır. CD8+ T hücreleri sitotoksik özellikleri olup, yaptığı oligodendrosit ölümü, akson kaybı ve vasküler geçirgenlikte artış neticesinde nöronal dejenerasyona katkıda bulunur (48).

Sinir sisteminde venüllerin endotel yüzündeki adezyon molekülleri, kemokinler ve proteazların desteği ile hasarlanmış KBB üzerinden otoreaktif T hücreler MSS'e geçiş yaparlar. Lökositler endotelial bariyerden geçtikten sonra bazal membranların degradasyonuna ve yeniden biçimlendirilmesine aracılık eden proteazlara eksprese olurlar. Özellikle MMP-9 bu süreçte katkıda bulunur. Aktive T lenfositler MSS'e geçip antikor sunan hücreler bir makrofaj hücresi olan mikroglialar ve endojen yerleşimli astrositlerle ilişkiye girer. SSS'de hedef antijenler şunlardır; MBP, miyelin ile ilişkili glikoprotein (MAG), MOG, PLP ve S-100 proteinidir. HLA II molekülü antijen sunan hücrelerin yüzeyinde bulunur. HLA II molekülü, T hücre reseptörü ve antijenden oluşan kompleks yapı CD4 Th1 hücrelerini aktiveleştirir. Aktifleşen bu hücre proinflamatuvar sitokinler olan IFN- γ , TNF- α , IL-1, IL-2, IL-12, IL-23'ü salgılar. Bu immün hücrelerin oluşturduğu antikorlar, serbest radikaller, proteazlar, nitrik oksit, glutamat, inflamatuvar sitokinler miyelin ve oligodendrosit hücre hasarına neden olur (43,49).

Hastalığın patogeneğinde ayrıca B hücrelerin ve otoantikorların önemi artmaktadır. B cell activating factor (BAFF) B lenfositler için hayati öneme sahiptir. MS lezyonlarının BAFF içerdiği ve BAFF seviyelerinin lenfoid dokulardan eksprese edilen ile korele olduğu bulunmuştur (50). B hücreleri, MS'li hastalarda BOS'ta IgG yapımından OKB oluşumuna neden olup son yıllarda yapılan çalışmalarda T

hücrelerine antijen prezentasyonu ve sitokin salınımı ile hastalığın akut sürecinde inflamatuvar yanıtlara neden olur (51,52). MS hastalarında B hücrelerinden salınan IgM CSF'de (cerebrospinal fluid) kısıtlı saptanmıştır. IgM2'nin hedefinin lipid antijenleri özellikle de fosfatidilkolin olduğu belirtilmiştir. Lipid spesifik IgM OKB'nin agresif seyreden hastalıkla ilişkili olduğu düşünülmüştür. T hücreleri kadar B hücreleride MS patogenezinde rol alabilir. Anti-CD20 monoklonal antikorları RRMS'de etkili bulunmuş. B hücreleri belkide T hücrelerinin proinflamatuvar sitokinleri direk veya indirekt sekresyonunu teşvik ediyordur. Örneğin yapılan bir çalışmada B hücreleri MS hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre T hücrelerinden salınan IFN- γ 'dan daha çok TNF- α ve lenfotoksin üretir. Yine IL 10 sekrete eden B hücresi otoreaktif CD4 T hücrelerinin proinflamatuvar yanıtını baskılayabilir. SPMS (sekonder progresif MS) hastalarında meninkslerin içinde B hücre folikül varlığı saptanmıştır. Lenfoid organların germinal merkezlerinde B hücreleri, foliküler dentritik hücreler ve lenfoid organların oluşumunda yer alan CXCL13 kemokin varlığı görülmüştür. MS hastalarında EBV enfeksiyöz varlığı ile lenfoid foliküller arasında ilişki olabilir. B hücre tüketim tedavisi ile MS hastalarında bazı yapıların inhibisyonu ile ilgili araştırmalar devam etmektedir (53).

CSF proteinleri tarafından saptanan fakat serumda olmayan iki veya daha fazla oligoklonal IgG bantları MSS inflamasyonuna eşlik eden bir lokal B hücresi tepkisini yansıtır. Optimize, standardize edilmiş metodoloji kullanıldığında, tercihen immunoblotting tarafından takip edilen izoelektrik odaklama tarafından yapılan protein ayrımı, MS hastalarının yüzde 95'inden fazlasında serumda saptanamayan IgG'nin CSF OKB'sine sahiptirler; böylelikle MS teşhisi için güçlü bir kanıt sağlar. Bir kere CSF OKB ortaya çıktığında, MS'de tedaviden etkilenmeden hastada pozitifliği devam eder. MS'deki CSF OKB'nin yüksek duyarlılığından ve yüksek özgüllüğünden dolayı, IgG sınıfının OKB'si için yapılan CSF muayenesi, MS teşhisine ve gelişen MS'in yükselen riskteki klinik olarak izole edilmiş sendroma sahip hastaların teşhis edilmesini desteklemek için güçlü bir şekilde önerilir. MS için önerilen diagnostik kriter, lomber ponksiyonun rolünün ve CSF IgG OKB'nin mevcudiyeti dahil açık bir şekilde belirlenmiş, optimize ve standardize edilmiş rutin CSF araştırmalarının tanımlarını içermesi gerekir. Prognostik ve immünolojik özelliklere ilişkin CSF OKB'ye sahip olmayan MS hastalarının alt grubunun ortak

karar kılınmış uzun süreli izlenen çalışmalara ihtiyaç vardır. Hastalık modülasyon ilaçlarının seçimi MS veya klinik izole sendrom (KİS) hastalarının CSF OKB'nin varlığı ya da yokluğu göz önüne alınarak seçilmesi önerilir. MS veya KİS ve diğer inflamatuvar nörolojik hastalıklara sahip hastaların lokal veya sistemik B hücre yanıtlarının tanımlanması için yeni teknolojilerin gelişimi ve evaluasyonu, CSF OKB'nin gizemli kalan rolüne yeni bir ışık tutmalıdır (54).

Kısaca özetlersek MS'in etiyolojisinde enfeksiyonu destekleyen en önemli delil, hastaların % 95'den fazlasının beyin ve BOS örneklerinde OKB olarak izlenen yüksek konsantrasyonlardaki IgG'dir. Diğer SSS hastalıklarından çok azı yüksek konsantrasyonlarda IgG ve OKB ile karakterizedir. Yüksek IgG konsantrasyonlarına sahip bütün bu hastalıklar inflamatuardır ve birçoğu enfeksiyözdür(54). Bu hastalıklarda IgG ve OKB'lerin yüksek konsantrasyonlardaki özgüllüğü çalışıldığında IgG'nin hastalığın nedenine karşı oluşturulmuş bir antikor olduğu saptanmıştır. Örneğin subakut sklerozan panensefalitli hastaların beyin dokusunda ve BOS'da saptanan oligoklonal IgG, kızamık virüsüne karşı üretilmiştir (55).

Hastaların BOS'unda SSS'de bulunan B lenfositleri tarafından üretilen oligoklonal immun protein antikorlarının bulunması humoral immun sistemin hastalık sürecinde rolünün olduğunu göstermiştir. IgG miktarı ve IgG sentez hızı BOS'ta artmıştır. BOS hücrelerinin az sayıda klonu aktive olduğundan, cevap oligoklonal olup bu SSS'deki aktivasyona sınırlı bir yanıt gibi görünür çünkü benzer oligoklonal IgG'ler serumda ya hiç bulunmaz ya da serumda BOS'a oranla daha düşük görülür. MS'de, çoğu oligoklonal IgG'nin hedeflediği antijen saptanamamıştır (56).

Hayvan ve insan çalışmaları B hücrelerinin; antijeni yakalama ve T hücrelerine sunumu, sitokin sentezi, antikor üretimi, doku hasarı, demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon üzerinde rolleri olabileceğini düşündürmektedir (52).

2.1.5. Histopatogenez

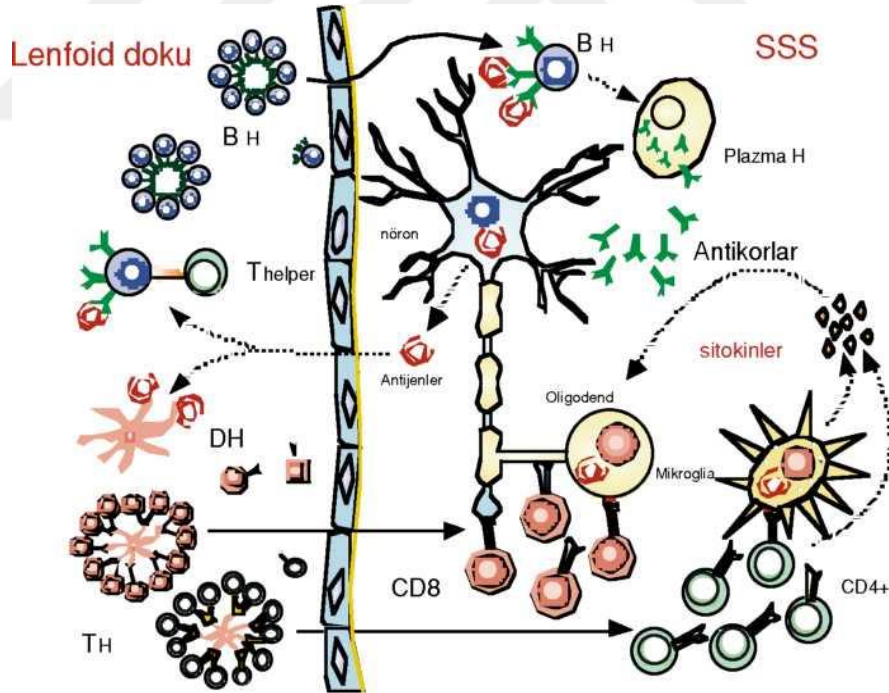
Lezyonlarda yapılan histopatolojik çalışmalar ve MS hastalarının serum ve BOS örneklerindeki immünolojik belirteçler MS'in otoimmün bir hastalık olduğunu düşündürmektedir. Çevresel toksin, bakteri veya virüs, genetik olarak duyarlı kişilerde immün yanıtı aktifleştirebilir (3).

MS'te hem inflamatuvar hem de dejeneratif (aksonal kayıp) bulgular bir arada olup birincil nörodejenerasyon sürecinde demiyelinizasyon ve aksonal kayıp hem birbirinden bağımsız hem de bağımlı süreçler olarak ilerlemektedir (57). MS lezyonlarında demiyelinizasyon ön plandadır. Demiyelinizasyon dışında oluşan aksonal hasar ise nörolojik defisitlerin ana kaynağıdır. MS lezyonlarında akut ve kronik safhada KBB'de hasar ve hücre infiltrasyonu, demiyelinizasyon ve oligodentrosit hasarı, astrositoz, aksonal yıkım ve sınırlı remiyelinizasyon görülmektedir. MS bu yönü ile demiyelinizan, inflamatuvar ve nörodejeneratif bir hastalıktır. MS hastalarının beyin dokusunun incelendiği bir araştırmada aksonal yıkımın etkileri gösterilmiştir (58). MS'te oluşan hasar yoğun oligodentrosit apoptozisinin neden olduğu miyelin dokuya karşı mikrogliyal aktivasyondur bu süreçte lenfositler ya çok az ya da hiç yer almazlar, ancak miyelin fagositozu görünebilir (59).

İnflamasyon günümüzde lokal hasara yanıt olarak canlı dokuda sıvı ve kan hücrelerinin birikiminin izlendiği lokal reaksiyon olarak tanımlanması benimsenmiştir. Akut inflamatuvar reaksiyon birkaç dakikadan bir-iki güne kadar uzayabilen, kısa süreli, nötrofil toplanmasına eşlik eden sıvı ve plazma proteinleri (dem) birikimi iken; kronik reaksiyon ise daha uzun süreli (günler, aylar) olup, iltihabi dokuda lenfosit ve makrofajların varlığı ile kan damarlarında proliferasyon (anjiogenesis) ve bağ dokusu proliferasyonu (fibrosis) ile karakterizedir. Farklı uyarılar inflamatuvar reaksiyonu ortaya çıkarabilir (hipoksi, fiziksel- kimyasal ajanlar, ilaçlar, infeksiyon etkenleri ve immün aracılı olaylar) ve bazı inflamatuvar mediatörlerin (plazma ve hücresel mediatörler) retimini tetikleyebilir (60).

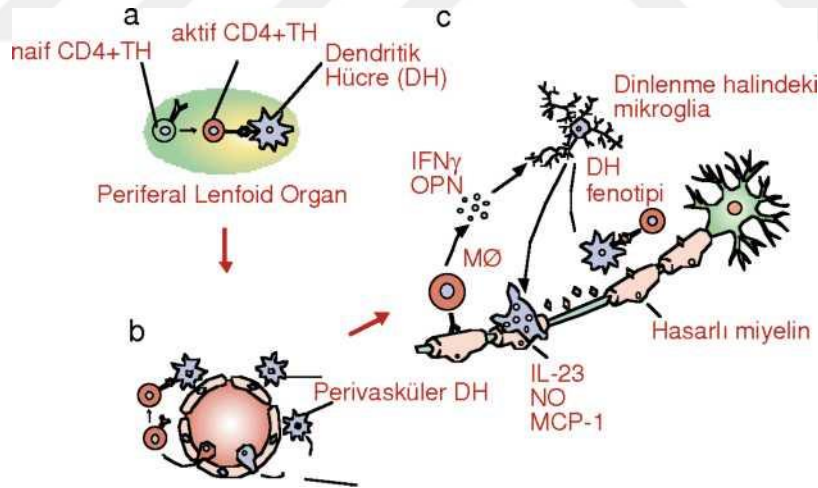
SSS'de yer alan proinflamatuvar evre MHC moleküllerinin, ko-stimulatuar moleküllerin, inflamatuvar sitokinlerin bu alanda artışına neden olur. Periferik lenfoid

dokuda yerleşimli olan T ve B hücreleri SSS'den salınan ya da yabancı antijenlerle çapraz reaksiyon veren antijenlerle tetiklenirler. Dendritik hücreler de T hücreler için kuvvetli uyarıcı özellik taşırlar. Klonal ekspansiyon sonrasında T ve B hücreleri SSS'e infiltre olurlar. Klonal ekspansiyona uğramış olan B hücreleri olgun B hücrelerine döner ve yüksek miktarda IgG antikorları salar. Bu antikorlar eriyebilir durumda olan ya da membrana bağlı antijenlere bağlanırlar. Klonal ekspansiyona uğramış CD8 T hücreler beyne göç eder ve MHC sınıf I molekülleri taşıyan glia ya da nöronlar üzerinde bulunan spesifik peptid ligandlarına bağlanırlar. Bu hücreler üzerindeki spesifik MHC-peptid komplekslerinin tanınması bunları taşıyan hücrelerde hasara yol açar. CD4+ T hücreler SSS'e migrasyon yaparak mikrogial hücreler üzerinde olan antijenleri tanırlar. Bu hücrelerin reaktivasyonu inflamatuvar sitokin yanıtlarının oluşumuna neden olur. Bu sitokinler makrofajlar gibi diğer immun hücreleri alana çeker ve bu hücreler aracılığı ile miyelin kılıfının direk fagositik hasarını başlatırlar (40).



Şekil 2: Multipl sklerozda immun yanıtlar (40).

DAE seyrinde nöroinflamasyon CD4⁺ T hücrelerinin SSS'in farklı kompartmanlarında aktivasyonlarını gerektirmektedir: a) MHC sınıf II özelliği taşıyan ve miyelin antijeni sunan dendritik hücreler tarafından CD4⁺ T hücrelerinin aktive edilmesi b) Periferik dolaşımda olan aktive miyelin spesifik T hücreleri SSS perivasküler aralığına kan damarlarından sızarlar. Aynı zamanda aktive CD11⁺ dendritik hücre işaretleyicisi taşıyan dendritik hücreler perivasküler boşlukta toplanarak perivasküler mikroglia haline geçerler. Dendritik hücreler ya da mikroglialar miyelin spesifik T hücrelerine antijen sunumu yaparlar. c) CD4⁺ ensefalitojenik T hücreler miyelinize aksonlar üzerindeki antijenleri tanır ve interferon- γ gibi inflamasyonu tetikleyici sitokinler salarak dinlenme halindeki mikrogliaların makrofaj benzeri mikroglialara dönüşümünü sağlarlar. Aktive mikroglialar IL-23 gibi inflamasyonu tetikleyici sitokinler, nitrik oksid ve farklı kemokinler üretir ve inflamatuvar kaskadı tetiklerler. Miyelin yıkımı miyeline ait ek antijenik epitopların oluşumu ve hücrelere sunulmasını tetikler (61).



Şekil 3: DAE seyrinde nöroinflamasyon (61).

MS'in karakteristik patolojik bulgusu, kısmi aksonal korunmaya karşılık demiyelinize bölgelerde gelişen serebral veya spinal plaklardır, plaklar sıklıkla periventricüler beyaz cevher, beyin sapı ve spinal kord yerleşimli gelişirler. İntrakortikal miyelinize lifleri sadece etkisi altına alan mikroskop altında görülen

kortikal küçük plaklar da mevcuttur. Aktif plaklarda yapılan histolojik kesitlerde vasküler alan komşuluğunda daha fazla olmak üzere T lenfositleri, makrofajlar ve bazen plazma hücreleri ile aktive olmaktadır. Hem CD4+ hem de CD8+ T hücreleri içermekte olup, akut lezyonlar yoğun makrofaj infiltrasyonu içerir. Makrofajlar yıkılan miyelin artıklarını içermekte olup, bütünlüğü bozulan miyelin kılıfı ile ilişki halindedirler. Makrofajların hasarlı alanda bulunması miyelin proteinlerinin fagositozu, lezyonda devam eden demiyelinizasyon aktivitesinin bulgusudur. Aynı zamanda demiyelinize alanda miyeline spesifik T hücre, miyeline karşı antikor oluşturan B hücreside bulunabilir. İmmunhistokimyasal yapılan incelemelerde devam eden immün reaktivasyonun bulgusu olarak aktif plaklarda sitokinlerin ve kemokinlerin arttığını gösterir (62).

Beyin dokusu kesitlerinde yeni gelişen ve aktif plaklar pembe-sarı renkte, kronik plaklar ise gri-kirli beyaz renkte incelenmiştir. Makroskopik olarak bakıldığında atrofi, ventrikül dilatasyonu, medulla spinaliste MS plakları görülebilir. Bu lezyonlar 1-2 cm çapında olup bazen birleşip geniş plaklar oluşturabilir. Çoğunlukla plaklar periventriküler beyaz cevher, infratentoryal alan ve medulla spinaliste bulunur. Aktif MS plaklarında inflamasyonu tetikleyici sitokinler (TNF α , IL-1 β , IL-6...) ve kemokinler de saptanmıştır. Aktif demiyelinizasyon akson hasarının derecesi ve inflamasyonla ilişkilidir (62).

Postmortem beyin dokusunda yapılan çalışmalarda, kortikal demiyelinizasyonun özellikle kronik MS hastalarında yaygın ve şiddetli olduğuna ilişkin görüşler ile uyumludur. Kortikal lezyonlar beyin dokusu lezyonlarından inflamatuvar hücre infiltrasyonu, gliosis ve demiyelinizasyon bakımından farklılık içerir; inflamasyonun daha az olduğu ancak reaktif mikrogliosisin fazla olduğu gözlenmiştir. Deneysel modeller kortikal demiyelinizasyonda antimiyeelin antikorlarının belirleyici rol oynadığını belirtmekte ancak güncel modeller kortikal MS lezyonlarında nöronlarda, dendritlerde ve sinapslarda oluşan hasarları ön planda göstermektedir. Son yıllarda MS'te yoğun gri madde tutulumuna önem atfedilmiştir. Kortikal demiyelinizasyon, kortikal hasar ve onarımı patogenezi üzerine yapılan çalışmalar sayesinde bugüne kadar ak madde hastalığı olarak bilinen MS'in aynı

zamanda bir gri madde hastalığı olduğunu göstermiş ve yeni çalışmaları da beraberinde getirmiştir (63).

Akut ve kronik MS lezyonlarında Monosit Kemoatraktan Protein (MCP) ailesinden bazı üyeler saptanmıştır. MS hastalarının postmortem SSS dokusunda CCR1, CCR2 (MCP-1), CCR3 ve CCR5 gibi kemokin reseptörlerinin varlığı gösterilmiş, süregelen aktif MS plaklarında bu dört kemokin reseptörü için özelleşmiş ligandlar taşıyan köpüksü makrofajlar ve aktif mikroglialar da saptanmıştır. CCR8 varlığı da MS lezyonlarında benzer bölgelerde gösterilmiş ve süregelen aktif demiyelinizasyon ile direk korelasyonu saptanmıştır. Ayrıca farklı kemokinlere ait silinme uygulanmış hayvan modellerinde, DAE başlangıcında gecikme ve şiddetinde de azalma izlenmiştir (64).

Akut MS plağı: Plak venüller çevresinde yerleşmiş olup; plazma hücreleri, lenfosit, immünglobulin ve makrofaj hücreleri içerir, bu süreç yoğun inflamatuvar cevabın eşlik ettiği ödemle karakterizedir. Plağın merkezinde makrofajlar bulunur, bunun amacı miyelin yıkım ürünlerinin temizlenmesidir. İnflamasyon ileri dönemde aksonları etkiler. Akut MS plaklarında zaman içinde kısmi remiyelinizasyon gelişmekte ve bu MS atağı ile beraberdir. Akut MS plakları incelendiğinde erken patolojik süreçlerden biri KBB'nin bozulduğunu gösteren MRI incelemeleridir. Akut aktif MS plaklarının temelinde spesifik miyelin protein kaybı, remiyelinizasyon varlığı veya yokluğu, immünglobulin birikimi ve kompleman aktivasyonu, erken aktif beyaz cevher lezyonları patolojik heterojeniteyi gösterir. Akut süreçte lezyonların dört ayrı immunopatolojik tip gösterdikleri Lucinetti ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gösterilmiştir (65).

Patern 1, biyopsi serilerinde % 15 hastada saptanmış, perivasküler lezyon aktif demiyelinize alan, miyelin komponent yokluğu, immünglobulin azlığı ile karakterizedir, makrofajla ilişkili demiyelinizasyon tiptir.

Patern 2, % 58 oranında görülür, aktif miyelin yıkım bölgelerinde, makrofajlar tarafından fagosit edilen miyelin içerir, immünglobulin ve kompleman birikimi vardır.

Patern 3, % 26 oranında görülür, aktif zonda oligodentrosit apoptozisi ve azlığı, periaksonal miyelin kaybı, demiyelinizasyon ile karakterize ve MAG kaybı görülür.

Patern 4, % 1 oranında görülür, nonapoptotik oligodentrosit ölümü ile ilişkilidir. Primer metabolik bozuklukla, toksik inflamatuvar mediatörlerle bağlantılı olabilir.

Yapılan bu çalışmada; hastalar arasında farklılık belirtilmesine rağmen, aynı hastada tüm lezyonlar aynı tip immün patolojidedir (52,65).

Kronik aktif MS plağı: Merkezi plak bölgesinde geçirilmiş lezyona ait değişiklikler, plak çevresinde aktif demiyelinizasyon-remiyelinizasyon aktivasyonu vardır.

Kronik sessiz MS plağı: Plakta demiyelinizasyon görülmez, fibriler gliozis ve demiyelinize aksonlar olup astrositik proliferasyon buna eşlik eder (65).

Araştırmacılar 1800'lü yıllardan itibaren damar yapısı ile inflamatuvar demiyelinizasyon ve aksonal kayıp arasındaki ilişkiye dikkat çekmişlerdir. Günümüze kadar olan çalışmalarda bunu destekleyen bilgiler elde edilmişse bile, inflamatuvar demiyelinizasyon ile beyin MSS'nin damarsal yapısı arasındaki ilişki tam olarak bulunmamıştır.

MS'te inflamasyon birden çok mekanizmanın katıldığı ve içiçe geçmiş karmaşık bir tablodur. Bu süreçte hangi mekanizmanın, ne zaman ön planda olduğunu ön görmek hastalığın farklı immunopatogeneze sahip alt gruplarının da olması nedeni ile oldukça zordur. Başka bir açıdan bakıldığında hem olumlu hem de olumsuz etkileri olabilen inflamasyonun hastalık seyrinde demiyelinizasyon, remiyelinizasyon ve aksonal hasar ile birliktelik göstermesi süreç içindeki önemini vurgulamaktadır. Genetik yapı, çevresel faktörler gibi etkilerin yanı sıra ortamdaki hücrelerin metabolik şartları ve ortamı etkileyen ekstraselüler uyarıların nitelik ve nicelikleri inflamasyonun yararlı veya yıkıcı etkilerinden hangisinin ön planda olacağını gösterebilir (40).

2.1.6. Klinik özellikler

MS'in klinik izleminde spesifik olan, relaps ve remisyonlarla gitmesi ve SSS'de birden çok lezyona ait klinik belirti ve bulguların ortaya çıkmasıdır. Klinik bulguların 2-6 hafta da kaybolması MS için tipiktir. Düzelme sıklıkla tamdır. Ancak, bu atakların % 40'ı kalıcı sekeller bırakabilir. Batı toplumunda genç yetişkinlerde özürlülüğe neden olan en sık MSS inflamatuvar hastalığı MS'tir. Atak; akut ya da subakut başlar, günler haftalar içinde en yüksek düzeye ulaşır, sonrasında belirti ve bulgularda değişik derecelerde düzelmenin izlendiği klinik durum olarak tanımlanır. Atak için şikayetlerin en az 24 saat sürmesi ve iki atak arasında en az bir ay süre olmalıdır. Psödoatak muhakkak ekarte edilmelidir. Psödoatak; açlık, menstruasyon, aşırı stres, uykusuzluk, enfeksiyon ve buna benzer durumların indüklediği ve daha önce görülmüş semptomların belirgin hale gelmesi veya kötüleşmesi durumudur (66).

MS'te görülen semptom ve bulguları üçe ayırabiliriz:

Bir: Demiyelinizasyona bağlı semptomlar; güçsüzlük, spastisite, duyuşal semptomlar, nöropatik ağrı, dengesizlik, mesane-barsak kaynaklı sorunlar, yorgunluk, cinsel işlev bozuklukları ve kognitif işlev bozukluklarını içerir.

İki: Birincil semptomların komplikasyonları olarak ortaya çıkar. Bunlar; kontraktürler, idrar yolu enfeksiyonları, megakolon, dekübit ülserleri, azalmış kemik kalsifikasyonu ve atrofik kaslardır.

Üç: Kronik bir hastalık olan MS'e eşlik eden mesleki, psikolojik ve sosyal sorunlar hastalığın üçüncül belirtilerini içerir (67).

Klinikte görülen çoğu semptom ve bulgu MS için spesifiktir ancak çoğu hastalık için patogonomik değildir. Son yapılan çalışmalarda gri maddeninde etkilendiği görüldü ancak belirtilerin çoğu ak madde hasarına bağlı gelişir. MS semptomları dalgalı seyir izleyebilir. Semptomların çoğu aynı bölgeden yineler. Bu semptomlardan en tipik Uhtoff fenomenidir. Uhtoff fenomeninde görme bulanıklığı ağır bir egzersizin ardından veya pasif olarak ısıya maruz kalınca görülür ve vücut ısısı normale dönünce ya da istirahatle geçer. Enfeksiyonlar semptomları

kötüleştirebilir ve atakla karışabilir. Isı hassasiyetinin ileti bloğu ile ilişkili olduğu bunun nedeninin demiyelinize aksonların sağlam miyelinli liflere göre iletiyi geçirmede yavaş olduğu, bu yavaşlamanın ısı yükselmesiyle arttığı bildirilmiştir.

MS'in klinik semptomları oluşmadan aylar önce bazı hastalarda şiddetli yorgunluk, enerji ve kilo kaybı, kas ve eklem ağrılarında şikayet edebilirler (67).

Duyusal belirtiler: MS'te en sık ortaya çıkan semptomlardır. Hastaların yaklaşık %90'ında görülür, pozitif duysal semptomlar (dizestezi, allodini) ve negatif duysal semptomlara (hipoestezi) neden olur. Bu semptomlar MS plaklarının bulunduğu anatomik varyasyona bağlı olarak değişmektedir. Uyuşukluk, iğnelenme ve yanma hissi olabilir Pozisyon ve vibrasyon duyusunda bozulma genellikle saptanır ve alt ekstremitelerde belirgindir, genellikle kalıcıdır daha nadir olarak ağrı, ısı ve dokunma hissi bozulur. Vertigo, tat alma ve işitme duyusu bozulabilir (67).

MS hastalığı servikal medulla spinaliste veya beyin sapında lemniskal yollarda oluşan lezyon sonucu; Oppenheim'ın kullanılmayan el sendromu ve sensoriyel medulla spinalis sendromlarına neden olabilmekte ve bunlar sık görülen nökslerdir. Oppenheim'ın kullanılmayan el sendromu MS için spesifik bir belirtidir. Bu sendromda uyuşukluk, diskriminatif ve proprioseptif işlev kaybı nedeni ile el yazısı, bilgisayar kullanma ve özellikle göz kontrolü kalktığında, güçlüklerle sebep olur. Bu sendromlara L'hermitte bulgusu eşlik eder. L'hermitte bulgusu özellikle boyun fleksiyona geldiğinde ortaya çıkan, ekstremiteler ya da sırtta doğru yayılan elektriklenme hissi olarak bilinir. Trigeminal nevralji iki yanlı olarak genç kadın hastada olması halinde MS ilk akla gelmesi gereken tanılardandır (68).

Motor belirtiler: MS'te ikinci sık görülen başlangıç belirtileridir yaklaşık % 35 oranında görülür. Kortikospinal ve kortikobulber yolların, serebellar ve duysal yolların hasarlanması sonucu oluşan paraparezi, hemiparezi monoparezi sık karşılaşılan durumlardır. Paraparezi daha sık görülmektedir. Hastaların çoğunda derin tendon reflekslerinde canlılık, babinski pozitifliği, klonus ve benzeri patolojik bulgular görülebilir. Bacaklarda katılık gibi spastisite belirtileri, yürüme ve dengeyi bozabilir; gelişen fleksör ve ekstansör spazmlar özür lülüğe yol açan diğer nedenlerdir. Kas atrofisi genellikle kullanılmamaya bağlı olabilir (68).

Görsel belirti ve bulgular: Optik nörit MS hastalarının % 20'sinde başlangıç belirtisi olarak görülür. Hastaların en az % 50'si hayatının bir döneminde optik nörit atağı geçirebilir. Gözün etrafında birkaç gün içinde ağrının eşlik ettiği bulanık görme en sık semptomdur. Görme alanında santral ya da parasantral skotomlar, görme keskinliğinde azalma, renkleri algılamada sorunlar görülebilir. Fundoskopik muayene genelde normaldir (retrobulber nörit). Fakat bazen optik sinir başında şişlik, kanama ve eksüdalar (papillit) görülebilir. MS'te görülen diğer görsel şikâyetler çift görme, afferent pupil defekti ve İNO (internükleer oftalmopleji)'dur. Uthoff fenomeni görsel semptomlarla görülebilir. Öyküde hasta şikayetçi olmasada VEP ile hastada ilerleyici görme bozukluğu saptanabilir (69).

Serebellar sistem ve Beyin Sapı belirtileri: Serebellar yollar MS seyrinde sıklıkla görülür, ancak başlangıç bulgusu olarak serebellar sendrom nadirdir. Dismetri, disdiadokokinezi, aksiyon tremoru, dizartri, kompleks motor hareketlerde bozulma ve denge kaybı görülebilir. Vertigo görülebilir fakat gövde ataksisi ön plandadır (95). Serebellar bulgular genelde tam iyileşme ile sonuçlanmaz. Hastalığın ilk dönemlerinde görülen serebellar ataksi kötü prognoz işaretidir. Beyin sapı bulguları arasında en çok horizontal nistagmus görülür. Bilateral İNO MS'i kuvvetle düşündürür, MS'in en karakteristik bulgularındandır. Medial longitudinal fasikül lezyonları sonucu oluşan İNO lateral bakışta görülen horizontal diplopiye neden olur, MS'li hastalarda diplopinin en sık nedenidir (69).

Spinal Kord bulguları: MS'te gelişen transvers miyelit sıklıkla asimetrik, birkaç saat ya da günler içinde ortaya çıkan paraparezi, seviye veren his kaybı, bilateral babinski pozitifliği ve mesane sfinkter işlev bozuklukları görülebilir (69).

Genitoüriner sistem belirtileri: Genitoüriner sistem bozuklukları ilk dönemlerde % 5 oranında görülüp bu hastalığın ileri döneminde bu durum % 80'lere kadar çıkmaktadır. En sık idrara yetişememe problemi görülür. Sık idrar yolu enfeksiyonu ve mesane detrusor kas dissinerjisine bağlı hidronefroz ve böbrek yetmezliği MS hastalarında görülebilir.

Seksüel işlev bozukluğu her iki cinsten de görülmekte, erkeklerin % 91'ini, kadınların % 72'sini etkilemektedir. Erkeklerde erektil disfonksiyon en sık görülür.

Libido azalması ve ejakulasyon bozukluğu da görülebilir. Kadınlarda vajinal lubrikasyon azalması, genital duyu kaybı ve libido azlığı görülebilir. MS hastalarında gelişen mesane ve bağırsak fonksiyon bozuklukları, ağrı, spastisite ve yorgunluk cinsel işlev bozukluğuna neden olabilir (69).

Bilişsel işlev bozuklukları: Nörofizyolojik test verilerine göre MS'te kognitif bozukluk oranı % 34-65'tir. Hafıza bozukluğu, bilgi işleme hızında yavaşlama, soyut düşünmede güçlük ve dikkatsizlik sık görülen bulgulardır. Yapılan kranial MR incelemelerinde görülen kortikal atrofi, ventrikül genişlemesi, korpus kallozumda incelleme ve toplam lezyon yükü bilişsel işlev disfonksiyonunun derecesi ile korele olabilir. Hastalar sıklıkla verbal işlevlerde kayıp ve bellek sorunları yaşarlar. Progresif formda RRMS'e göre demans daha sık görülür. Bilişsel bozulma hastalığın ileri evrelerinde görülür. Zekâ ve dil işlev bozukluğu çoğunlukla eşlik etmez (70).

Psikiyatrik belirtiler: MS hastalarında en çok görülen depresyon belirtileridir. Depresyon genellikle kronik, tekrarlayan hastalıkla mücadele etmeye sekonder gelişir. Affektif bozukluk da sık rastlanan psikiyatrik belirtilerdendir. Daha nadir olarak anksiyete, bipolar bozukluk görülebilir (69).

Yorgunluk(fatigue): MS hastalarında % 50-90 oranında görülebilir. MS hastalarında sıcaklık ile artıp soğuk ile azalan ve günlük işleri etkileyen yorgunluk vardır. MS'te oluşan yorgunluk özellikle öğleden sonraları görülürken depresyona bağlı yorgunluk hissi ise çoğunlukla sabah vakitlerinde başlar.

Yorgunluk; uyku bozuklukları, üriner işlev bozukluğu ve psikiyatrik hastalıklara sekonder olabilir. Uyku bozukluğu normal popülasyona göre daha çok görülür. Hastalar çok basit işleri bile yapamayabilir (71).

Paroksizmal semptomlar ve Tonik Spazmlar: Tonik spazmlar 30-90 saniye süren vücudun çoğunlukla bir yarısında ortaya çıkan kasılmalardır. Tonik spazmlar ekstremitelerin tek taraflı distonik postürünün olduğu stereotipik, bazen çok ağrılı olabilen ataklardır. Trigeminal nevralji, hemifasiyal spazm, paroksizmal ağrı, dizestezi ve kaşıntı olabilir. Huzursuz bacak sendromu görülebilir. Bazı hastalarda

otonomik etkilenmeye ve pelvik spastisiteye ikincil olarak konstipasyon ve diyare atakları olabilir (72).

Epilepsi: MS'li hastalarda normal popülasyondan daha sık oranda (% 1-5) epilepsi görülür. Nöbetler subkortikal veya kortikal kökenli lezyonlardan kaynaklanır (72).

2.1.7. Sınıflandırma

MS'in klinik özellikleri ve doğal seyri oldukça geniş bir dağılım gösterir. MS'in doğal seyrine göre kategorilere ayrılması ilk kez McAlpine tarafından önerilmiş ve halen yaygın olarak kullanılmaktadır. MS klinik seyir tipleri dört başlıkta tanımlanmıştır.

Relapsing Remitting Multiple Skleroz (RRMS): % 80-85 sıklıkta görülen klasik formdur. Klinik bulgular tam düzelebilir veya sekel kalabilir ancak ataklar arasında ilerleme görülmez. Sekonder progresif MS'e dönüş 10 yıl içinde % 50-80 oranında izlenebilir. Sıklıkla monosemptomatik başlar; izole optik nevrit, izole beyinsapı disfonksiyonu ile başlayabilir.

Sekonder Progresif Multiple Skleroz (SPMS): Ortalama 5-6 yıllık erken dönemden sonra görülen ikincil ilerleyici tablodur. Atak ve iyileşmelerden sonra atak sayısı azalır ancak düzelme az olur, ataklardan bağımsız olarak özürllük gittikçe artan seyir gösterir.

Primer Progresif Multiple Skleroz (PPMS): % 5-10 oranında görülür. Kadın/erkek oranı eşittir. Daha çok motor tutulum ve özellikle ilerleyici paraparezi ile başlayabilir. Başlangıçtan itibaren özürllük ilerleyici seyir gösterir. Başlangıç yaşı geç olup, prognoz kötüdür.

Progresif Relapsing Multiple Skleroz (PRMS): MS'in en kompleks olan % 5'den daha az görülen formudur. Hastalık başlangıcından itibaren ataklar olsada sürekli nörolojik kötüleşme gösterir. Gelişen nörolojik defisitlerdeki kayıp geri dönüşümsüzdür. Mortalite oranı yüksektir.

Benign MS tanımı ise ciddi sekel bırakmayan, seyrek atakların olduğu geriye dönük tanı konulan MRG’da düşük lezyon yükünün olduğu formdur. EDSS skoru tanı konulduktan 15 yıl sonra bile 3 ve daha az olan hastalardır.

Hastalığın erken döneminde tanı ölçütlerini karşılamayan ancak MS geliştirme riski taşıyan hastaların durumu tartışmalı kalır ve bu durum için hastalar şu şekilde tanımlanmıştır:

Klinik izole sendrom (KIS), izole optik noropati, medulla spinalis tutulumu, beyin sapı sendromu, ve daha az sıklıkta hemisferik tutulum şeklinde ortaya çıkan, MR’da MS’i düşündürten semptomatik yada asemptomatik (sessiz) lezyonların görüldüğü SSS’nin inflamatuvar demiyelinizan doğada etkilendiği ilk nörolojik tablodur.

Radyolojik izole sendrom ise klinik olarak belirgin şikayet ve nörolojik muayene bulgusu olmayan fakat kraniyal MRG’da MS ile uyumlu bulgular saptanan hastalardır.

MS hastaları yılda ortalama 0,4-0,6 atak geçirirler, ancak birinci ve ikinci atak arasındaki süre değişkenlik gösterebilir. Çoğunlukla ilk yıllar daha fazla atak görülür (16).

2.1.8. MS değerlendirme ölçekleri ve prognoz

Hastalarda yıllar içinde kötüye gidiş olabilir. Bu klinik ilerlemeyi ve özürlülüğün gidişatını tanımlamak için en sık kullanılan skala Kurtzke’nin genişletilmiş dizabilite durum skalasıdır (EDSS). Bu skala ile sekiz ayrı fonksiyonel sistemdeki yetersizlik ölçülür. EDSS skalası ile yapılan değerlendirmede ‘10’ olması MS’e bağlı ölümü, ‘0’ ise normal nörolojik muayeneyi belirtir. Çoğunlukla EDSS skalası 3,5 ve altında olan hastalarda minimal, 3,5-6 arası olan hastalarda orta derece, 6,0 ve üzeri olan hastalarda ise ağır dizabilite olarak değerlendirilmiştir (73).

ekstremitte fonksiyonlarını ölçmede duyarsız olmasından dolayı yeni ölçeklerin geliştirilmesi gerekmiştir. Bunlar içinde MSFC yaygın kullanım alanı bulmuştur. MSFC'nin kimi özellikleri EDSS'nin zayıf olduğu yönleri gideriyor gibi görünmektedir. MSFC, hastayla ilgili değerlendirmeyi (herhangi bir ilaca karşı yanıt başta olmak üzere) nesnel olarak yapmayı olanaklı kılmaktadır. Gerek MSFC'nin uygulamaya sunum çalışmasında, gerekse atak tedavisine yanıtın değerlendirilmesine ilişkin çalışmada MSFC'nin EDSS yerine kullanılabileceği gösterilmiştir. Son zamanlarda yapılan bir çalışma ile MSFC'nin EDSS'den daha duyarlı olduğu hem atak tedavisinin izleminde hem de izlem döneminde gösterilmiştir. Aynı zamanda immunomodülatör tedavinin izleminde de MSFC, EDSS'den üstün gibi görünmektedir. Sonuç olarak; MS'te özürölülüğü saptama ve izleme yönelik bir ölçeğin yaygın kullanımı için MS gibi heterojen bir hastalığın tüm olası etkilerine ilişkin bilgi verebilmesi durumunda mümkündür. Bunun için ideal ölçek; hastanın fiziksel özürölülüğünü (tüm nörolojik bulgular ve yorgunluğu içerecek biçimde) ve bilişsel etkilenmesini nesnel bir biçimde ortaya koyabilmeli ve bu verileri hastanın yaşam kalitesine etkileriyle ilişkilendirebilmelidir (74).

MS hastalarında iyi prognoz kriterleri; duyuusal semptomlarla veya optik nörit ile başlangıç, kadın cinsiyet, erken başlangıç yaşı, ilk iki yılda atak sayısının az olması, EDSS skalasının '3' olmasına kadar geçen sürenin uzun sürmesi, atak sonrasında minimal dizabilite kalması olarak belirtilebilir.

Kötü prognoz kriterleri ise; motor, sfinkter tutulumu veya serebellar bulgular ile başlangıç, erkek cinsiyet, ileri yaş, ilk iki yılda atak sıklığının yüksek olması, EDSS skalasının '3' olmasına kadar geçen sürenin kısa olması şeklinde değerlendirilebilir (75).

2.1.9. Tanı

MS klinik bir tanı olup, hastalığın kesin tanısı için kullanılabilecek bir laboratuvar yöntemi yoktur. Tanı hastaların klinik özellikleri, hastalığın gidişatı ve

yardımcı laboratuvar yöntemleri ile konulur. Tanı daha önceleri Schumacher (1965), sonraları Poser kriterlerine(1983) göre konulurken, MRG'nin giderek önem kazanması ile 2001 yılında Mc Donald kriterleri belirlenmiştir (76). BOS, VEP ve SEP gibi laboratuvar incelemeleri sayesinde gözden geçirilmiş Mc Donald's (2005) kriterleri açıklanmıştır (Tablo 1,2).

Uluslararası MS komiteleri tanıda özgüllüğü arttırmak ve yanlış tanı ihtimalini dışlamak için hem klinik hem de paraklinik kriterlerin (MRG, BOS, Uyandırılmış Potansiyeller) kullanıldığı kılavuzlar önermiştir. Son yıllarda tanıda en çok Mc Donald's kriterleri kullanılmakta olup 2010 yılında Mc Donald kriterleri revize edilmiştir (Tablo 3) (77).

Mc Donald 2001 Kriterleri üç temel özelliğe dayanmaktadır:

Bir: Zamansal dağılım (ataklar veya ilerleyici klinik seyir)

İki: Alanda dağılım (multifokal olma)

Üç: Klinik ve paraklinik bulgular için MS'ten daha iyi bir açıklamanın olmaması.

Klinik verilerin yetersiz olduğu olgularda; MRG, BOS incelemesi ve VEP incelemesi tanıya katkı sağlar. Duyarlılık ve özgüllülüğü en yüksek olan MRG'dir. MRG yeterli değilse BOS yardımcı incelemedir. VEP tanıyı desteklemek için yapılabilir. Ataklar en az 24 saat ve daha fazla süren şikayetler olarak tanımlanmıştır. 2 ataktan bahsedebilmek için ikisi arasında en az 30 gün süre olması gerektiği belirtilmiştir. McDonald kriterlerine göre hastalar kesin MS, olası MS ve MS olmayan olarak sınıflandırılmıştır.

2001 yılında McDonald tanı kriterlerine göre; hastada en az iki atak öyküsü ve iki ayrı lezyon mevcut ise MRI sadece ayırıcı tanı için gereklidir, ek bulguya gerek yoktur. İki veya daha çok atak ile tek lezyon ile açıklanabilecek bulgular varsa, MRI ile alan içinde dağılım kriterleri gerekir. Bir atak; en az 2 lezyona ait objektif klinik bulgu varlığında, MRG'de zaman içinde yeni lezyonlar veya ikinci bir atak gerekir. Bir atak, bir lezyona ait objektif klinik bulgu (klinik izole sendrom)

varlığında MRG hem zaman hem mekan içerisinde dağılım kriterleri karşılanmalıdır veya başka bir atağı beklemek gerekli olup MRI yetersizse BOS yardımcı tanı yöntemidir.

McDonald tanı kriterlerinin tanısal değeri ve uygulanabilirliği olumludur ancak erken tanıda değerini arttırmak maksadı ile zamansal ve mekânsal dağılım özellikleri ile ilgili öneriler olmuştur. Yeni gelişen T2 lezyonların, kontrast tutan lezyon yerine geçerek zamansal dağılım özelliklerini yansıtabileceği bildirilmiştir. Aynı zamanda spinal lezyonların tanıda duyarlılığı arttırabileceği görülmüştür. Bu bilgiler nedeniyle eski kriterler yeniden gözden geçirilmiş MRI mekânsal ve zamansal tanı kriterleri 2005 yılında yeniden düzenlenmiştir (Tablo-2).

Yapılan değişiklikler neticesinde MRI’da zamansal dağılımı göstermek için; ilk klinik olaydan en az 3 ay sonra çekilen MRI’da olayla ilgisi olmayan plakta kontrast tutulumu saptanması veya ilk klinik olayda çekilen MRI ile 30 gün sonra çekilen MRI kıyaslanınca yeni T2 lezyonun varlığı gereklidir. Erken tanı ve tedavi amacıyla 2010 yılında McDonald kriterleri tekrar revize edilmiştir (77).

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 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).

McDonald 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
McDonald 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 dâhil 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

Not: 2005 Mc Donald kriterleri erken tanıda yardımcı olmasına rağmen erken tanı ve tedavi amacıyla 2010’da tekrar revize edilmiştir. Tablo 3’te 2005 ve 2010 Mc Donald kriterleri birlikte verilmiştir (77).

Tablo 3:Revize 2010 McDonald 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 ya da daha fazla T2 lezyon 2- Spinal kord da 2 ya da daha fazla T2 lezyon 3- Pozitif BOS bulguları (OKB pozitifliği ve/veya artmış IgG indeksi)

2.1.10. MS tanısında paraklinik kanıtlar

Beyin Omurilik Sıvısı İncelemeleri: Atak veya ataksız dönemler hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak 10-20 lenfosit/cm³ olabilir >50 lenfosit/cm³ gözlenirse tanı gözden geçirilmelidir. ADEM olgularında akut dönemde >100 lenfosit/cm³ saptanabilir.

Vakaların 2/3'ünde protein düzeyi normaldir. 1/3 olguda (0.5-0.7 g/L) hafif düzeyde yüksek saptanabilir. İntratekal IgG sentezi MS için yüksek oranda spesifiktir, önerilen yaklaşım BOS ve serumda "izoelektrik fokuslama" yöntemi ile OKB'lerin incelenmesidir. İzoelektrik fokuslama ile klinik kesin MS olgularının yüzde >95'inde OKB pozitifliği saptanır. Ülkemizde pozitiflik oranı daha düşük bulunmuştur. BOS'da OKB'lerin pozitif, serumda negatif olması, ya da BOS'da serumdan daha fazla band gözlenmesi SSS'de immunolojik aktivasyonun olduğunu gösterir. Pozitif saptandıklarında bir daha kaybolmazlar. KİS olgularında OKB'lerin saptanması klinik kesin MS'e dönüşüm olasılığını arttırır.

BOS ve serum IgG düzeylerinin oranının, BOS ve serumdaki albumin düzeyi oranına bölünmesi ile saptanır. 0,66 üzerindeki değerler artmış oranı belirtir. BOS elektroforez veya izoelektrik fokuslama sonuçları ile ilişkilidir ancak kalitatif bir yöntem olduğundan sensitivitesi düşüktür (78).

Uyarılmış potansiyeller

VEP latans ve amplitüdün araştırılması hem tanı hem de izlem açısından önemlidir. Uluslararası kabul gören kriterlere göre değerlendirilir. Amplitüdün düşük olması klasik olarak iskemik ON'un lehine değerlendirilip günümüzde amplitüd düşüklüğü MS'te aksonal hasar ile ilişkili olabilir (Göze ait primer bir patoloji olmadığı durumlarda OCT ile retinal sinir lifleri tabakasının ölçümü hastalık aktivasyonu ve prognoza dair olabilir. Ancak bu konuda çalışmalar devam etmektedir).

Somatosensoryal uyandırılmış potansiyel (SEP) incelemesinde hem üst hem de alt ekstremitelerde değerlendirilir. İlk başta kortikal potansiyeller (P40 ve N20) değerlendirilir. Lezyon lokalizasyonu için spinal potansiyeller de değerlendirilebilir (78).

2.1.11. Ayırıcı tanı

MS ayırıcı tanısında

Bir: MS ile ilişkili primer SSS hastalıkları,

İki: MS ile karışabilecek sistemik hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır.

MS ayırıcı tanısı klinik prezentasyonu atipik olgular ile negatif görüntülemeye sahip hastalar açısından önemlidir.

MS İle İlişkili Primer SSS Hastalıkları;

Akut Dissemine Ensefalomyelit; akut monofazik inflamatuvar ve demiyelinizan, daha çok çocuklarda görülen, spontan gelişebilen, aşılama veya enfeksiyon sonrası görülebilen tablodur. MS'e benzer klinik dışında ensefalit tablosu, baş ağrısı, bulantı ve kusma, nöbet, şuur değişikliği bu tabloda görülebilir. Serebral hemisferler ve medulla spinaliste multiple, yaygın, kontrast tutulumu aynı yaşta lezyonlar mevcuttur. Klinik düzelme ile paralel olarak lezyonlarda da belirgin iyileşme olur. Nörolojik tablo hızlı ilerleyicidir fakat ölümle sonuçlanan vaka azdır, hastaların çoğu çok az sekelle veya tam düzelir.

Balo'nun Konsantrik Sklerozu; SSS'nin fulminan seyir izleyen demiyelizan ve inflamatuvar karakterlere sahip, nadir görülen hastalıklarındandır. Gençlerde ve çocuklarda sık rastlanır. Klinik izlemde başağrısı, kişilik değişikliği, afazi, bilişsel ve davranışsal bozukluklar ve epileptik nöbetler şeklindedir. MR incelemelerinde konsantrik halkalar, helezon şeklinde T2 lezyonlar, genellikle hemisferik ve kitle etkisi olan tek lezyon izlenir.

Akut MS (Marburg Tip MS); ağır seyreden, hızlı ilerleyici bir tablodur. Serebral, serebellar ve spinal kord lezyonları birlikte görülür. Görüntülemelerde aynı yaşta ve büyük MS plakları mevcuttur. Hastalar birkaç yıl içinde çoğunlukla kaybedilir. BOS'da hücre reaksiyonu izlenir fakat OKB saptanmaz.

Nöromiyelitis Optica (Devic Sendromu); omuriliğin ve optik sinirlerin tutulduğu nadir görülen otoimmün inflamatuvar ve demiyelinizan bir SSS hastalığıdır. İlk kez 1984 yılında

Devic tarafından tanımlanan bu tabloda aquaporin-4'e karşı oluşmuş NMO-IgG pozitifliğiyle ilişkili nöromiyelitis optika spektrum hastalıkları (NMOS) başlığı arasında sıralanmıştır. Klinik bilateral optik nöropati, göz çevresinde ağrı, Lhermitte bulgusu, ağır nörolojik defisitler şeklindedir.

MS ile karışabilecek sistemik hastalıklar

Sistemik Lupus Eritematosus

Antifosfolipid Antikor Sendromu

Primer Sjögren Sendromu

Behçet Hastalığı

Vitamin B12 eksikliği

SSS Vaskülitleri: Sistemik vaskülitte sekonder, İzole santral sinir sistemi vaskülit

Sistemik skleroz

Susac Sendromu

Non-inflamatuvar vasküler hastalıklar:

-CADASIL (serebral otozomal dominant subkortikal iskemik lezyonlar)

Sarkoidoz

Kronik infeksiyonlar: Lyme hastalığı, Meningovasküler sifiliz,

HIV ensefaliti, Progressiv multifokal lokoensefalopati (PML), Subakut Sklerozan Panensefalit,

Whipple hastalığı

Çöliak hastalığı

Paraneoplastik sendromlar: Primer Santral Sinir Sistemi Lenfoması

Mitokondriyal hastalıklar

Hereditär ataksiler ve parapareziler

Lökodistrofiler:

Adrenolökodistrofiler

Metakromatik lökodistrofiler

Globoid (Krabbe) lökodistrofi

Adult başlangıçlı dominant lökodistrofi

Hereditär adult başlangıçlı Alexander hastalığı (79).

2.1.12. Tedavi

MS hastalığında geliştirilen tedaviler atak sıklığını ve atağa bağlı dizabileyi azaltmak, şikâyetleri hafifletmek, komplikasyonları ve hastalığın ilerleyişini durdurmak amaçlıdır. MS tedavisi; akut atak, koruyucu ve semptomatik tedavi olmak üzere üç başlıkta incelenebilir.

Akut Atak Tedavisi: MS atak tedavisinde kullanılan ajanlar glukokortikoidler, daha nadir olarak adrenokortikotrofik hormon (ACTH) ve plazmaferezdir. MS ataklarında glukokortikoid tedavisi Kuzey Amerika ve Avrupa Nöroloji Federasyonu (EFNS) tarafından ilk seçenek tedavi olarak önerilmektedir. Glukokortikoidler ve ACTH; antiinflamatuvar ve immünsupresif etkileri ile klinik atak süre ve şiddetini azaltırlar. Metilprednizolon orta etki süreli bir glukokortikoid olup dolaşımda 12-36 saat kalır. MS atak tedavisinde glukokortikoid kullanımı T hücre aktivasyonunu baskılamak, makrofaj üzerinde MHC sınıf II antijen sunumunu azaltarak, proinflamatuvar sitokinlerin üretimini, aktivasyon ve reseptör ekspresyonunu inhibe edip IL1, IL2 ve IL6'nın yapımını azaltır, bunun sonucunda lökotrien ve prostoglandin üretimini azaltıp, immun sistemi etkiler. İmmün hücrelerin SSS'e geçişini yavaşlatmak, aktive immün hücrelerin apoptozunu kolaylaştırmak, nitroz oksit ve TNF alfanın sitotoksik etkilerini dolaylı yollardan azaltmak glukokortikoidlerin etkileridir. Metilprednizolon tedavisinin uygulama şekli ve dozu 3-10 gün süre ile 1gr/gün intra venöz uygulamadır. Metilprednizolon hidrokortizonun kimyasal modifiye edilmiş sentetik hali olup, dokulara yayılımı fazla, oral biyoyararlanımı yüksektir ve KBB'i geçebilir. İntravenöz (iv) kullanımı SSS'de hızla yüksek miktarlara ulaşmasını sağlarken, oral kullanım ilk geçiş etkisi nedeni ile emilimde azalma olabilir.

Yüksek doz IVMP tedavisinin gün içi ritmi bozmadan ve ACTH sentezini en az inhibe etmesi maksadı ile sabahları, tek doz halinde 60-90 dakika içerisinde uygulanması en çok kabul gören yöntemdir. Kortikosteroidler; ACTH'ın önceden kestirilemeyen kortizon yanıtı nedeniyle IV prednizolon daha sık tercih edilmektedir. ACTH için ise farklı uygulama şekilleri vardır. 50 ünite (1 mg)/gün 5-7 gün IM olarak verildikten sonra günün 3-5 gün süre ile verilebilir. ACTH ve glukokortikoid tedavisine yanıt alınamayan ağır ataklarda plazmaferez kullanımı ile yarar bildirilmiştir (78).

Koruyucu Tedavi: MS tedavisinin temel amacı primer fazda hastalığın aktivitesi ve ilerlemesini önlemek veya yavaşlatarak nörodejenerasyonla karakterize sekonder progresif faza geçiş nedeni olabilecek dizabilitenin önlenmesidir. RRMS'te hastalık seyrini olumlu yönde değiştirdiği saptanan ajanlar immünmodülatuar ilaçlar (IMT) ve immünsüpresif ajanlar olarak iki başlık altında incelenebilir.

1-İmmunmodülatuar İlaçlar:

İnterferonlar (IFN): İki tip interferon bulunur (alfa ve beta). MS hastalarında IFN beta kullanılır. IFN beta'nın iki şekli vardır; IFN beta 1a ve IFN beta 1b'dir. IFN'ler immünosupresif sitokinleri aktive ederek inflamatuvar yanıtlarda etki gösterirler.

IFN'ler gebelerde, IFN beta ve human albumine karşı duyarlılığı olanlar, suicid girişimi olanlarda, karaciğer hastalarında ve 18 yaş altında kontrendikedir. IFN beta'nın yan etkileri; grip benzeri şikayetler (burun akıntısı, kas ağrısı, güçsüzlük), enjeksiyon yerinde kızarıklık, şişlik, ağrı, karaciğer enzim artışı, kemik iliği depresyonu, hipersensitivite reaksiyonları, antinükleer antikor oluşumu ve depresyon yer alır.

3 tip interferon preparatı piyasada mevcuttur:

1. IFN beta 1b: Gün aşırı 8 milyon ünite subkutan yapılır. RRMS formu dışında sekonder progresif formda da etkili olduğu saptanmıştır.

2. IFN beta 1a: Sadece RRMS'de kullanılır. Haftada 3 gün subkutan 6 milyon ünite (22 mcg.) veya 12 milyon ünite (44 mcg.) uygulanır.

3. IFN beta 1a: Sadece RRMS'de kullanılır. Haftada bir gün 6 milyon ünite intramüsküler uygulanır (80).

Glatiramer Asetat: Doğal 4 aminoasidin (L-glutamik asit, L-alanin, L-tirozin, L-lizin) sentetik bileşimidir. Miyelin bazık proteininin yapısını taklit eder. MBP ile rekabete girip Th2 ve Treg gibi hücrelerin aktivasyonu ile otoreaktif T hücrelerini suprese eder yani immünomodulatuvar ve nöroprotektif etkileri vardır. Klinik olarak atak sıklık ve şiddetini, radyolojik olarak da yeni plak oluşumunu ve lezyon yükünü azaltan etkileri vardır. RRMS'de 20 mg. subkutan her gün uygulanır. Yan etki olarak enjeksiyon yeri reaksiyonu, flushing, göğüste sıkışma hissi, dispne ve anksiyete yapabilir.

Glatiramer asetat ile iki yıllık relaps oranında % 28 azalma gösterilmiştir. IFN beta 1b'nin 2 yıllık klinik izlem çalışmasında atak sıklığını % 34 azalttığı bildirilmiştir. IFN beta 1a'nın iki yıllık izlemde atak sıklığında azalma %32'dir (78).

Natalizumab; ABD ve Avrupa'da klinik kullanımına izin verilmiş, ülkemizde de 2008 yılında faz III çalışmaları başlatılan, doğal immün cevabın sonucu ortaya çıkan aksonal yıkım ve nöral dejenerasyonda rolü olan lökositlerin KBB'ni aşmasının engellenmesi amaçlı, lökosit $\alpha 4\beta 1$ ve $\alpha 4\beta 7$ integrinlerine karşı geliştirilen bir monoklonal antikordur.

Natalizumab günümüzde immünomodulator tedavilere iyi yanıt vermeyen, MRG ve klinik olarak kötü prognozlu, hastalık aktivitesi yüksek MS'li hastalarda alternatif tedavi seçeneğidir. Natalizumab tedavisi sırasında, latent John Cunningham virüsünün (JCV) reaktivasyonuna bağlı olarak gelişen, progressif multifokal lökoensefalopati (PML) vakalarının saptanması nedeniyle ilacın klinik kullanımına ciddi kısıtlama gelişmiştir. Üç yıl ve üstü natalizumab tedavisi alan hastaların olası PML riski açısından düzenli olarak klinik ve laboratuvar bulguları ile izlemi önerilmiştir. Natalizumab 28 günde bir, 300 mg iv olarak kullanılır. Natalizumab tedavisi 24 ayı geçince risk en yüksek düzeye çıkar. Tedavi öncesi JCV antikoru negatif olan vakalarda 6 ayda bir JCV antikoru bakılmalıdır (81).

İmmüsupresif tedavi ve diğer tedavi seçenekleri

MS tedavisinde ataklarla giden hastalarda IFN beta, glatiramer asetat, natalizumab ve fingolimod gibi ilaçlar yaygın kullanılır. Ancak hastaların bir kısmında yanıt alınamamakta ve progressif forma dönüş görülmektedir. Bazı hastalarda hastalığın başlangıcından itibaren progressif gidiş olmaktadır. Bu şekilde bize başvuran hastalarda farklı tedavi seçeneklerine ihtiyacımız olur. Bunlar immüsupresif ve diğer tedavi seçenekleridir.

Plazmaferez tedavisi: İmmün globulin, kompleman ve sitokin gibi humoral immün sistemin eliminasyonuna dayanır. Bu etkisiyle hücresel immün sistemi module edici etkilerde sahiptir. Tedavi gün aşırı ve toplam 5-7 seans yapılır.

İntravenöz immünglobulinler (IVIG), immünolojik kökenli nörolojik hastalıklarda yaygın kullanılır. Ancak MS tedavisindeki kullanımı çok net değildir.

Alemtuzumab, lenfosit yüzey belirteçlerinden CD52'ye karşı geliştirilmiş humanize bir monoklonal antikordur. Tüm olgun T ve B hücreleri ile monositlerde CD52 ekspresyonu vardır. Hematolojik malignitelerde ruhsatlı bir ajandır. 2013 Ocak ayında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından RRMS'de değerlendirilmeye alınmıştır.

Azatiopürin, Pürin antagonisti olan geniş spektrumlu immünsupresif bir ilaçtır. RRMS ve SPMS'te atak sıklığını azalttığı bildirilmiştir. Başlangıç dozu: 50 mg/gün, ardından 4 haftada bir 50 mg/gün arttırılarak 150 mg/gün doza erişilir. Hematolojik yan etkileri (pansitopeni, lökopeni, trombositopeni, makrositer anemi, granulositopeni) vardır.

Siklofosfamid, immünsupresif ve immünmodülatuar bir ilaçtır. Kullanım şekli aylık siklofosfamid 800 mg/m² verilir Yan etkileri olan mesane toksisitesi (hemorajik sistit), mesane kanseri ve lösemi açısından dikkatli olmak gerekir.

Metotrexate, Folat analogu, dihidrofolat redüktaz inhibitörüdür. Non-spesifik immünsupresif bir ilaçtır. Kullanım dozu 7.5 ile 15 mg/hafta p. o dozunda önerilir.

Rituksimab, B hücreleri üzerine etkili bir monoklonal antikordur. B hücreleri yüzeyinde bulunan CD 20 molekülüne karşı reaksiyon gösterip, B hücrelerinin dolaşımında miktarını azaltır. MS ve NMO'da denenmektedir.

Mitoksantron, anti-neoplastik, immünsupressif ve immünmodülatuar etkilidir. Hızlı kötüleşen RRMS, sekonder progressif MS ve progressif relapsing MS hastalarında kullanılır.

Mikofenolat mofetil (MMF), inozin-5-monofosfat dehidrojenaz enziminin güçlü bir inhibitörüdür. Guanozin sentezini önleyerek T ve B lenfosit proliferasyonunu durdurur. Mikofenolat mofetilin MS hastalarında kullanımı ruhsatlı değildir (78).

MS'te yeni nesil oral tedaviler

Fingolimod (FTY720), Fingolimod (FTY720) 2010 yılında Kuzey Amerika'da MS tedavisi için onaylanmış bir oral sfingosin-1-fosfat (S1P) reseptör modülatörüdür. Bu ilaç ikinci basamak tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Fingolimod S1P reseptörlerini modüle eder ve güçlü bağışıklık düzenleyici özelliklere sahiptir. S1P reseptörleri lenfoid ve nöral dokularda eksprese edilir. Fingolimod lipofilik olduğu için SSS'e kolayca girer ve bazı S1P reseptör alt tiplerine bağlanarak mekanizması tam olarak açıklanamayan nöroprotektif ve onarıcı etkilerini oluşturur. Fingolimod bu şekilde total lenfosit sayısını azaltmadan işlevsel immünmodulasyon yapmaktadır. Günün aynı saatinde alınan 0.5 mg'lık kapsüller olarak piyasaya sürülmüştür. Yan etkileri bradikardi, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, lenfopeni, lipid profilinde bozulma, enfeksiyonlara yatkınlık, maküla ödemi (üveit öyküsü olanlarda ve diyabetik hastalarda daha sıktır), geçici atrioventriküler bloklar, hipertansiyon, baş ağrısı, diyare, varisella enfeksiyonudur. VZV'ye karşı bağışık olmayan hastaların fingolimod tedavisi öncesi aşılanmış olmaları gerekmektedir. Fingolimodun ilk dozundan sonra gelişebilen bradikardi, bradiaritmiler ve zorlu ekspiratuar hacimde hafif bir azalma nedeni ile ilk doz alımı sonrası 6 saatlik bir gözlem tavsiye edilmektedir (82).

Teriflunamid, Teriflunomid romatoid artrit için kullanılan leflunomidin aktif metabolitidir. Teriflunomid pirimidin sentezi için elzem olan mitokondrial enzim dihidrooratat dehidrogenaz aktivitesini azaltır. T lenfosit çoğalması büyük oranda pirimidin sentezine bağlıdır. Ancak bu ilaç az miktarda lenfositopeniye sebep olduğundan bu süreç ilaç etkisinin yalnızca bir kısmını kapsamaktadır. Teriflunamidin yarılanma süresi iki haftadır. Tedaviyi ani olarak kesmeyi gerektirecek yan etkileri ortadan kaldırmak için eliminasyonu hızlandıran kolestiramin tedavisi verilebilir. Günde bir kez alınan 7 veya 14 mg'lık tabletler halinde piyasaya sürülmüştür. Özürlülük üzerine etkin olan doz 14 mg'dır (78,82).

Dimetil Fumarat, BG-12, dimetil fumaratın oral formülasyonudur ve monometil fumarata metabolize edilir. Dimetil fumarat ve onun primer metaboliti olan monometil fumarat MSS'deki oksidatif stres ilişkili nöronal ölümü ve miyelin hasarını önlemektedirler.

Astroglial ve mikroglial hücrelerdeki detoksifikasyon enzimlerinin ekspresyonu ve adezyon molekül ekspresyonu ile ilaç indüksiyonlu daha fazla antiinflamatuvar sitokin dönüşümü gibi bazı nöroprotektif ve anti-inflamatuvar mekanizmalar bu ilaca atfedilmiştir. Günde iki kez alınan 120 veya 240 mg'lık kapsüller halinde piyasaya sunulmuştur (82).

Semptomatik Tedaviler:

MS hastalarının klinik izleminde yorgunluk, ağrı, bilişsel işlev bozuklukları, depresyon, spastisite, impotans, mesane-bağırsak sistemi ile ilgili sorunlar ve daha birçok semptom gelişebilir. Bu semptomlar ile ilgili tedavileri özetlersek;

Yorgunluk: Amantadin 100 mg/gün, modafinil 300-400 mg /gün, SSRI, aspirin kullanılabilir.

Spastisite: 'Spastisite tedavi edilmeli mi?' sorusu mutlaka sorulmalıdır. Spastisitenin hastanın fonksiyonelliğine katkısı önem taşır. Ambulasyonu olan hastalarda kas tonusunun azaltılması yorgunluğu artırabilir, ekstansör kas tonusu azaltılır ise sık düşmeler olabilir. Ambulasyonu olmayan hastalarda yaşam kalitesini artırmak ve hastanın bakımını kolaylaştırma amaçlı spastisite tedavi edilir. Baklofen 10-80 mg/gün, tizanidin 2-36 mg/gün, klonazepam 0, 5-2 mg/gün, botulinum toksin denenebilir.

Mesane-bağırsak disfonksiyonu: Hiperaktif mesane varlığında, anti-kolinerjikler (tolterodin L- tartarat, oxybutyninhydrochloride, darifenasin hidrobromür) verilebilir.

Konstipasyon ile mücadele ederken, lifli gıda ve sıvı tüketimi, fizyoterapi, laksatifler önerilebilir.

Seksüel disfonksiyon: Erkeklerde papaverin, sildenafil ve kadınlarda vajinal lumbrikanlar kullanılabilir.

Ağrı için karbamazepin, benzodiazepinler, baklofen, trisiklik antidepresanlar, gabapentin, lamotrigin, pregabalin, non-steroid antiinflamatuvar ajanlar önerilebilir.

Depresyon; SSRI ve TCA önerilebilir.

Bilişsel fonksiyon bozuklukları: Kognitif rehabilitasyon ve psikoterapi önerilir.

Yürüme bozuklukları: Fampiridin 2x10 mg (voltaj kapılı potasyum kanal inhibitörü) önerilir (83).

2.2. MS ile Sitokin ve Kemokinler

2.2.1. MS ve sitokinler

Sitokinler protein veya glikoprotein yapıda olup immün sistem üzerinde düzenleyici etkiye sahip moleküllerdir. Sitokinlerden birinin uyarılması diğer sitokinlerin salgılanmasına neden olabildiği için sitokinlerin etkisi birbirine benzeyebilir. İmmün sistemden salgılanan sitokinlerin çoğu interlökinler olup ana görevleri immün sistem hücrelerini uyarmaktır. Lenfositlerden salgılananlar lenfokin monositlerden salgılanan monokin olarak adlandırılır. Sitokinler yabancı antijenlere ve ajanlara karşı organizmanın reaksiyonlarının kontrol ve düzenlenmesinde rol oynayıp aynı zamanda hücre çoğalmasını ve hücreler arası ilişkileri de düzenleyip lokal ve sistemik inflamatuvar cevapta görevleri vardır. Sitokinler çeşitli hücreler tarafından yapılır ve etkilerini otokrin veya parakrin şekilde gösterirler. Bazı hücreler kültür ortamında spontan olarak sitokin salgılasada çoğu sitokin hücre aktivasyonu sonrası salgılanır. İstirahat halindeki hücreler sitokin salgılamazlar. T lenfositlerine bağımlı olarak oluşan antikor yanıtında APC tarafından alınan antijen MHC II ile birlikte sunulur. Bu yapı CD4 ile birleşerek IL-2, IL-4 (B-hücre gelişme faktörü) ve IL-5'i (B-hücre farklılaşma faktörü) artırır (84).

İnterlökin-2

IL-2, 133 aminoasitten oluşan bir protein olup, 4. Kromozom üzerinde bulunan bir gen vasıtasıyla üretilir. IL-2, T, B lenfositlerin ve natural killer (NK) hücrelerinin çoğalmasını ve sitokin salınımını artırır. İstirahat halindeki T hücreleri IL-2 mRNA'sı ihtiva etmez iken bu hücrelerin IL-2 meydana getirebilmeleri için antijen veya poliklonal T hücre aktivatörleri ile uyarılması gerekmektedir. IL-2 daha çok CD4 hücrelerinden salgılanmakla beraber CD8 hücreleri, medüller timositler ve büyük granüllü lenfositlerden de salgılanabilir. IL-2, IL-2 reseptörlerine bağlanarak etki eder. IL-2; antijen, TNF, IL-4 ve IL-6 tarafından uyarılır.

Normal insan lenfositleri fitohemaglutin (PHA) ile indüklendikten 4 saat sonra IL-2 mRNA hücre içinde birikir ve 12 saat içerisinde maksimum düzeye ulaşır daha sonra da aniden düşer. IL-2'nin yarı ömrü 1-2 saat olup IL-2 varlığı geçicidir. Ancak antijenle tekrar uyarılınca tekrar IL-2 oluşur (85).

İnterlökin-2'nin Etkileri

T hücrelerinin IL-2'ye yanıt vermesi için önce bir antijen veya mitojenle uyarılması gerekir ve bu şekilde T hücresi G0 fazından G1 fazına girer. Bu sırada yüzeyinde IL-2 reseptörü meydana gelir ve hücre aynı anda IL-2 salgılar. Meydana gelen IL-2 hücreye otokrin olarak etkiyerek hücre çoğalmasına neden olur. IL-2 monositler hariç diğer hücrelerin S fazına geçmesini sağlar, lenfokin salınımını uyarır ve makrofajların öldürücü kapasitelerini, immunoglobulin yapımını, büyük granüllü lenfositlerin natural killer aktivitesini artırır ve anjiogeneze sebep olur.

APC yüzeyindeki B7 proteini, CD4 T-lenfosit üzerindeki CD28 ile etkinleşerek etkili olur. Bu birleşme ile IL-2 uyarılır ve böylece immunitede rol oynayacak hücreler belirlenir. Eğer bu birleşme gerçekleşmezse anergi dediğimiz olay ortaya çıkar yani immun cevap oluşmaz. CD4 T-lenfositlerin indüklenmesi bazı lenfokinlerin üretilmesi ile sonuçlanır. IL-2 hem CD-8 lenfositleri hem de CD-4 hücreleri indükler, IFN- γ üretimi ile APC üzerinde MHC II sentezinin artırılmasına yardımcı olur. IL2; CD8 T-lenfositlerinin

etkin sitotoksik-T lenfositlerine dönüşümünü sağlar. Virüsle enfekte hücreler CD8 hücrelerinin T helper'dan salınan IL-2 ile uyarılması ile öldürülebilir.

IL-2, yüksek konsantrasyonlarda B lenfositlerinin antikor üretimini ve proliferasyonunu sağlar. Monosit ve makrofajlar normalde düşük affiniteli P55 Tac antijenlerine sahip olduklarından bu hücreler IL-2'ye duyarsızdır. Monosit ve makrofajlar lipopolisakkarid veya IFN- γ ile muamele edildikten sonra bu hücrelerde yüksek affiniteli reseptörler meydana gelir. Bu hücreler IL-2 ile etkileştikten sonra hücrelerin tümörosidal aktivitelerinde artma olduğu gibi, GM-CSF ve granülosit koloni uyarıcı faktör (GCSF) genlerinde de aktivasyon oluşur (85).

İnterlökin-2'nin Kullanılması

IL-2 intravenöz verildiği zamanki yarı ömrü 3 ila 22 dakika arasında değişir. İntraperitoneal veya subkutan verilince serum konsantrasyonu daha uzun süre yüksek kalır. İntravenöz olarak verilen yüksek dozları vasküler sızıntı sendromuna sebebiyet verir. Muhtelif sitokinlerin salgılanmasına neden olup bu sitokinler aracılığıyla endotel hücresine etkir, permeabilite artışı olur ve sonuçta vasküler sızıntı sendromu oluşur. Sitokinin bazı toksinlerle birleştirilmesinden sonra organizmaya verilmesi T hücreli lösemilerin tedavisinde faydalı olabilmekte ve bu özelliklerinden dolayı lenfokinle aktive edilmiş killer (LAK) hücreleri ile birlikte IL-2 ile uyarılan otoreaktif T hücrelerinin MBP ve PLP proteinlerine karşı özgüllüğünün MS hastalarının periferel kanında ve CSF'de arttığı yapılan bir EAE çalışmasında gösterilmiştir (84,86).

2.2.2. MS ve kemokinler

1992 yılında lökosit göçü, inflamasyon ve enfeksiyon hastalıkları, anjiyogenezis, hematopoezis ve organogeneziste yer alan bir takım sitokine kemotaktik sitokinlerden esinlenerek “Kemokin” adı verildi. Kemotaktik ajan kabul edilen TNF alfa ve C5a nötrofilleri inflamasyon ortamına çekerek immunolojik cevabın oluşumunu sağlarlar (87). Kemokinler kemoatraktan sitokinlerdir. Lökosit ve endotelyal hücre bağlantısında, T ve B

lenfosit olgunlaşmasında ve iletişimde, dendritik hücre fonksiyonlarında, immün denetim, tolerans ve primer immün yanıtta yer alırlar. (88).

Kemokinlerin Yapı ve Fonksiyonları

Kemokin genleri kromozom üzerinde belirli bölgelerde toplanırlar, uyarılma sonucunda heparin bağlayıcı nitelikte protein sentezlerler. CC kemokin genleri 17q11. 2-12; CXC kemokin genleri de 4q13 lokusunda yer alır. Kemokinler 70-130 aminoasit içerirler.

Genel olarak farklı sınıf kemokin üyeleri farklı lökositleri aktive ederler. CC kemokinler mononükleer hücreler, eozinofiller veya bazofillerin bir veya birçok sınıfına, CXC kemokinler nötrofillere ve lenfositlere, C kemokin T hücrelere ve CX3C kemokin NK hücrelere, monositlere ve T hücrelere atak eder.

Günümüzde, 28 CC kemokin, 16 CXC kemokin, 2 C kemokin ve 1 tane de CX3C kemokin üyesi bilinmektedir. Bunlardan özellikle CC ve CXC kemokin familyalarının üyeleri hastalıkların araştırılması ve modellendirilmesi sürecinde dikkatleri üzerlerine çekmektedirler.

Akut inflamasyondan kronik inflamasyona geçişte, stromal ve immün hücreler arasındaki proseslerde önemli roller üstlenirler. Kemokinler aktinin polimerizasyonu ve depolimerizasyonunda görev alırlar. Hücresel şekillerdeki değişiklikleri hızla ve aktif olarak arttırırlar. Emigrasyonla hücrelere yapışan lökositlere geçen integrinlerin aktivasyonu ve up-regülasyonunda görev alır. Diğer önemli görevleri lipidlerin yapımı, eozinofillerden sitotoksik proteinlerin ve bazofillerden histaminin yapımıdır. Nötrofiller, monositler CD8+T lenfositler ve NK hücrelerden granüllerin salınımını da sağlar. CC kemokinler, fagositik ve granüler lökositler ve süper oksit anyonlarının jenerasyonu, integrinin aktivasyonu ve direkt hücre migrasyonu vasıtasıyla kemoatraktan yanıtların oluşmasında, mikroorganizmalara karşı savunmada, homeostaziste, hücre gelişimi, lökosit işlevlerinde, angiogeneziste, inflamasyonda, tümör geneziste, metastaziste, up-

regölasyonunda, selektin/integrin lökosit aktivasyonunda, otoimmün hastalıklar ve havayolu hastalıklarında rol alır (89,90).

Kemokinler, moleküldeki cystein (C) amino asidinin pozisyonuna göre sınıflandırılarak isimlendirilirler. Alfa-kemokinler, aminoterminal ucundaki iki cystein arasında bir aminoasit bulunduğu için CXC (Cysteine-X aminoasit-Cysteine) kemokinleri olarak tanımlanır. Beta-kemokinler ise uçtaki cystein'ler yan yana oldukları için CC-kemokinler (Cysteine-Cysteine) olarak isimlendirilir. XC ve CX3C olmak üzere 4 gruba ayrılır. Alfa ve beta kemokinler, yapılarında 4 sistein içermekte olup kemokinlerin en büyük grubunu oluştururlar, bu sisteinler (cys1- cys3 ve cys2-cys4) arasında iki disülfid bağı bulunur. Ayrıca karakteristik olarak üç boyutlu katlanmalar yer alır. Disülfidler biyolojik aktivite ve reseptör tanımlanmasında esansiyel rolü üstlenirler. Bunlardan farklı olan CXXXXC yapısındaki fraktalkin, ilk iki sistein rezidüsü üç aminoasitle ayrılmış membran bağımlı bir glikoproteindir (91,92).

CXC kemokinlerin ekspresyonu IL-1 ve TNF- α artışını sağlar. Buna karşın CC kemokinlerin ekspresyonu monosit kemoatraktan protein-1'in (MCP-1) artışını teşvik eder (92). CC kemokinler T lenfositler tarafından salınırlar ve endotelyal hücre yüzeylerinde her zaman arilsülfat proteoglikanlarla kombine olarak bulunurlar. Adezyon molekülleri vasıtasıyla devreye giren lökositlerin kemotaksisini aktive ederler (93,94).

Günümüze kadar, ellinin üstünde kemokin ve yirmiden fazla kemokin reseptörü tanımlanmış ve bu kemokinlerden en önemlileri tablo 4'te belirtilmiştir.

Tablo 4:Kemokinler-Terminoloji.

MCP: monocyte chemoattractant protein;

MIP: macrophage inflammatory protein;

MDC: macrophage-derived chemokine;

HCC-1: hemofiltrate CC kemokine;

TECK: thymus-eksprese eden kemokin;

SDF-1: stromal cell derived factor-1;

TARC: thymus ve activation-regulated kemokin;

ELC EB11: (Epstein-Barr virus-induced gene 1)-ligand kemokin;

PARC: pulmonary ve activation-regulated kemokin;

SLC: secondary lymphoid-tissue kemokin;

6Ckine: 6-cysteine kemokin;

IP-10: interferon-inducible protein 10;

MIG: monokine induced by interferon- γ ;

I-TAC: interferon-inducible T-cell alpha chemoattractant;

DC-CK1: dendritic cell kemokin 1;

LARK: liver and activation regulated kemokin;

GCP: granulocyte chemotactic protein;

GRO: growth-regulated onkogen;

ENA-78: epithelial cell-derived neutrophil-activating peptide 78;

NAP-2: neutrophil-activating peptide 2;

LIX: lipopolysaccharide-induced CXC kemokin

İL-8, MCP-1 ve makrofaj inflamatory protein-1 α ve 1 β , lökosit kemotaktik faktör olarak tanımlanmıştır (95,96).

Kemokin Reseptörleri ve Aktivasyonları

Kemokin reseptörleri isimlendirilirken ilgili familya köküne reseptör sözcüğünü temsilen R harfi, ilgili familyada bulunan ligantlar içinse familya adının sonuna ligant sözcüğü yerine kısaca L eklenir. Örneğin CC kemokinlerden CCL28 ligandının reseptörleri CCR3 ve CCR10'dur. Tüm kemokin reseptörleri membran bağımlı moleküller olup, yapılarında 7-transmembran domainleri bulunur ve G-proteinleri ile çiftler oluştururlar. Kemokin reseptörleri, lökositler üzerinden eksprese olur. Kemokinler, hedef hücreler üzerindeki özel G-protein-eşleşmeli hücre yüzey reseptörlerine bağlanıp hücre içi sinyali başlatıp, hücre göçü ve aktivasyonunun uyarılmasına neden olur. Kemokin reseptörleri ayrı lökosit tipleri üzerinde eksprese olurlar. (Örneğin; CCR2 monositler, T hücreler, NK hücreler, dendritik hücreler ve bazofiller). CCR1 ve CCR2 monositler üzerinden eksprese olmaktadır. Fakat bu reseptörlerin lenfositler üzerinden ekspresyonu ancak IL-2 tarafından indüklenmesinden sonra olur. Bunun dışında, bazı yapısal kemokin reseptörleri down-regülasyona uğramaktadır. CCR2, lipopolisakkaritler tarafından down-regüle olur, bunun sonucunda da bu hücreleri MCP-1'e karşı yanıtsız bırakır, hücreler sadece bu reseptörleri aktive eder. Bazı kemokin reseptörleri de nöronlar, astrositler, epitelyal hücreler ve endotelyal hücreler gibi non-hematopoetik hücreler üzerinde eksprese olur. Hücre yüzeyindeki uyumlu reseptörler aracılığıyla oluşan lökosit aktivitesi partiküler kemokinler aracılığı ile sağlanır (97,98).

Bugüne kadar 6 grup CXC (CXCR1-CXCR6), 10 grup CC (CCR1- CCR10), 1 adet CX3C (CX3CR1) ve 1 adet de XC (XCR1) kemokin reseptörü tanımlanmıştır (90). Çoğu kemokin reseptörü birden fazla kemokinle bağlanmakta ise de CC reseptörleri sadece CC kemokinleri, CXC reseptörleri de CXC kemokinlerini bağlamaktadırlar. Bu reseptör-ligand sınırlılığı muhtemelen primer, sekonder ve tersiyer yapıları benzer, ancak kuaterner yapıları birbirinden farklı olan CC ve CXC kemokinlerin yapısal farklılıklarından kaynaklanır. Bazı kemokinler ve reseptörleri tablo-5'de belirtilmiştir (90).

Tablo 5: Kemokin ve kemokin reseptörleri.

KEMOKİN AİLESİ	KROMOZOMAL LOKALİZASYONU	KEMOKİN		KEMOKİN RESEPTÖRÜ
		Eski İsmi	Yeni İsmi	
CXC KEMOKİNLER	4q13-q21	IL-8	CXCL8	CXCR1
	4q21	GCP-2	CXCL6	
	4q12-q13	NAP-2	CXCL7	CXCR2
		ENA-78	CXCL5	
		GRO α	CXCL1	
		GRO β	CXCL2	
	4q21	GRO γ	CXCL3	CXCR3B
		PF4	CXCL4	
		IP-10	CXCL10	CXCR3A
		Mig	CXCL9	
	4q21.2	I-TAC	CXCL11	CXCR4
	10q11.1	SDF-1 α/β	CXCL12	
	4q21	BCA-1	CXCL13	CXCR5
	17p13		CXCL16	CXCR6
CC KEMOKİNLER	5q31	BRAK	CXCL14	?
	17q11.2	MCP-1	CCL2	CCR2
		MCP-4	CCL13	
		MCP-3	CCL7	
		MCP-2	CCL8	
	17q12	MIP-1 β	CCL4	CCR5
	17q11	MIP-1 α S	CCL3	
	17q11	MIP-1 α P	CCL3LI	
	17q11.2	RANTES	CCL5	CCR1
	17q12	MPIF-1	CCL23	
	17q11.2	HCC-1	CCL14	
		HCC-2	CCL15	
		HCC-4	CCL16	CCR3
	17q21.1	Eotaxin	CCL11	
	7q11.23	Eotaxin-2	CCL24	
		Eotaxin-3	CCL26	CCR4
	16q13	TARC	CCL17	
	2q33-q37	MDC	CCL22	CCR6
		MIP-3 α	CCL20	
	9p13	ELC	CCL19	CCR7
	9p13	SLC	CCL21	
	17q12	I-309	CCL1	CCR8
	19p13.2	TECK	CCL25	CCR9
	9p13	CTACK	CCL27	CCR10
	17q11.2	MEC	CCL28	
		PARC	CCL18	?
XC KEMOKİNLER	1q23	Lymphotactin	XCL1	XCR1
		SCM-1 β	XCL2	
CX3C KEMOKİN	16q13	Fractalkine	CX3CL1	CX3CR1

(Frontiers in Bioscience 2009)(90)

Kemokinler ve İnflamasyon

Kemokinler, lökositlerin inflamasyon ve homeostasisin sağlanması basamaklarında hücre hareketleri düzenler. İnflamasyon boyunca kemokinlerin sekresyonunda ciddi bir artış görülür. İnflamasyonda birçok dokuda (deri, beyin, eklem, meninges, akciğer, kan damarları, böbrek ve gastrointestinal sistem) kemokinlerin varlığı tespit edilmiştir.

Kemokinler, özellikle de eotaxin ve monocyte chemoattractant proteinler, güçlü eozinofil kemoatraktanları ve histamin releasing faktör türünde mediatörler olarak görev almakta ve alerjik inflamasyonda da önemli rollere sahiptir. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı bulunan hastaların intestinal dokularında bazı kemokinlerin anlamlı artışı gözlenmektedir. İnflamatuvar süreçte kemokinlerin sentezi ve salınımındaki belirgin artış lökositlerin inflamasyonlu dokuya geçişlerinde önemli rol oynar.

Damar içinde “steady-state” homeostaz durumunda dolaşımına devam eden lökositlerin inflamasyon sürecini başlatan sinyallerin, özellikle kemokinlerin etkisi altında önce endotel hücreleri ve daha sonra da matriks proteinleri ile etkileşimleri gerekir. Dokularda ve yeni doku yapımında önemli görevler alır. İnflamatuvar süreci damar dışındaki dokuda başlatan uyarıdan (bakteri, cerrahi, ag-ab kompleksi v.b.) sonra trombositlerden salınan PDGF, VEGF-A gibi maddeler, CXC türündeki kemokinler ilk önce invazyon yapan mikroorganizmalara karşı bir bariyer oluşturmakta etkin olurlar. Damar duvarında eksprese edilen CXCL1 nötrofil diapedezini kolaylaştırır ve CXCL1 ile CXCL8’in birlikte ko-ekspresyonları yara veya enfeksiyon bölgesine nötrofil migrasyonunu sağlar. Bölgeye gelen nötrofiller reaktif oksijen türevleri ve değişken sayılarda proteinazlar üretilir fagositozu kolaylaştırırlar. Böylece hücre artıkları, degradasyon ürünleri ve diğer mikrobiyal artıklar inflamasyon sahasından temizlenmeye çalışılır. Neovaskülarizasyon sürecinde endotel hücrelerinde CXCR2 reseptör ekspresyonu olur ve yeni damarlar belirirken CXCL8 ekspresyonu da giderek artar. Yara bölgesinde böylece granülasyon oluşumu ve fazla sayıda kapiller damar ortaya çıkar. Nötrofil birikimini takiben CCL2 ile CCR2A reseptör ilişkisi sonucunda bölgeye monosit ve makrofajların geldiği izlenir. IL-1 ile TNF- α ’nın inhibitör etkisi altında 6. cı güne kadar fibroblastlar ve keratinositlerden sentezlenen CXCL12 yapımı gittikçe azalır. Daha sonra,

14. cü günden itibaren bölgeye CXCL9 ve CXCL10'un etkileri altında fazla sayıda lenfosit birikimi olur. Aktive lenfositlerin CXCR3-A ekspresyonları artar. Yara bölgelerinde oluşan inflamasyonlarda keratinositlerin migrasyonu ve proliferasyonu dermal fibroblastların da yara bölgesine ilerlemesine kolaylık sağlar. Bu hücreler kontraktıl bir fenotipe dönüşerek miyofibroblastlar şekline transforme olabilirler. Artan keratinosit proliferasyonu sonucunda CXCL8 epitelizasyonu uyarır ve sonuçta bölgede CXCL10 ve CXCL11'den gelen sinyallerin etkisiyle kollajen sentezi artarak yara iyileşmesi skarlaşma ile sonuçlanır.

Sonuç olarak, inflamasyon sürecinde damar içinden, endotel hücre duvarına, transendotelyal migrasyon ve inflamasyon bölgesine kadar olan hücre trafiğinde değişik tür ve sayıda kemokin ve kemokin reseptörlerinin etkisi altında gerçekleşmektedir. Bu sürecin düzenlenmesindeki bozukluklar kronik inflamasyonun başlamasına hatta immün sistem hücrelerini de etkileyerek hücrelerin neoplastik transformasyonuna yol açabilmektedir.

Kemokinler lökosit hareketlerini kontrol edebilirler. Birçok hayvan deneyinde kemokin aktivitelerinin nötralizasyonu terapötik değer taşımaktadır. Kemokin veya kemokin reseptörlerinin antagonistleri otoimmün, allerjik ve septik olayların oluşumunu inhibe edebilir. Ayrıca kemokinler enfeksiyon, tümör ve aşılarla karşı konakçı yanıtı arttırabilir. Kemokinlerin diğer sitokinlerle kombinasyonu daha etkin olup antitümör terapinin oluşumunu sağlar. Kemokinler ve analogları, HIV-1 enfeksiyonunda ve hastalığın gelişiminde inhibitörler olarak klinik açıdan yararlı olduğuna dair görüşler ileri sürülmektedir (100-104).

Lökosit Adaptasyonu ve Migrasyonunda CC Kemokinlerin Rollerı

Kemokinler ve reseptörlerinin beyin dokusunda eksprese olduğunu gösteren ilk çalışmalar 90'lı yılların başlarında yapılmıştır (105). Günümüzde SSS'nin endojen hücrelerini oluşturan astrositler, oligodendrositler, mikrogıa ve nöronlar tarafından farklı kemokinlerin sentez edildiğı bilinmektedir (106). Bu endojen hücrelerin tümü fonksiyonel kemokin reseptörü de eksprese etmektedirler (107).

Periferde bulunan çok sayıda kemokin ile karşılaştırıldığında, SSS’de patolojik koşullarda nispeten daha az kemokin bulunur. Sayısı az olmasına rağmen SSS kemokinleri nörodejenerasyonda çok önemli fonksiyonlara sahiptir. Hasarlı beyin dokusunda sıklıkla bulunan kemokinler; CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL8, CXCL8 ve CXCL10’dur (105)(108). Tüm nörodejeneratif hastalıklar kemokin ekspresyonu, lokal glial hücre aktivasyonu ve lökosit göçü ile birliktedir. SSS’ye hücre göçünün tipi ve oluşacak immün cevap, patolojik sürecin tipine göre eksprese olan kemokinle direkt ilişki gösterir (109).

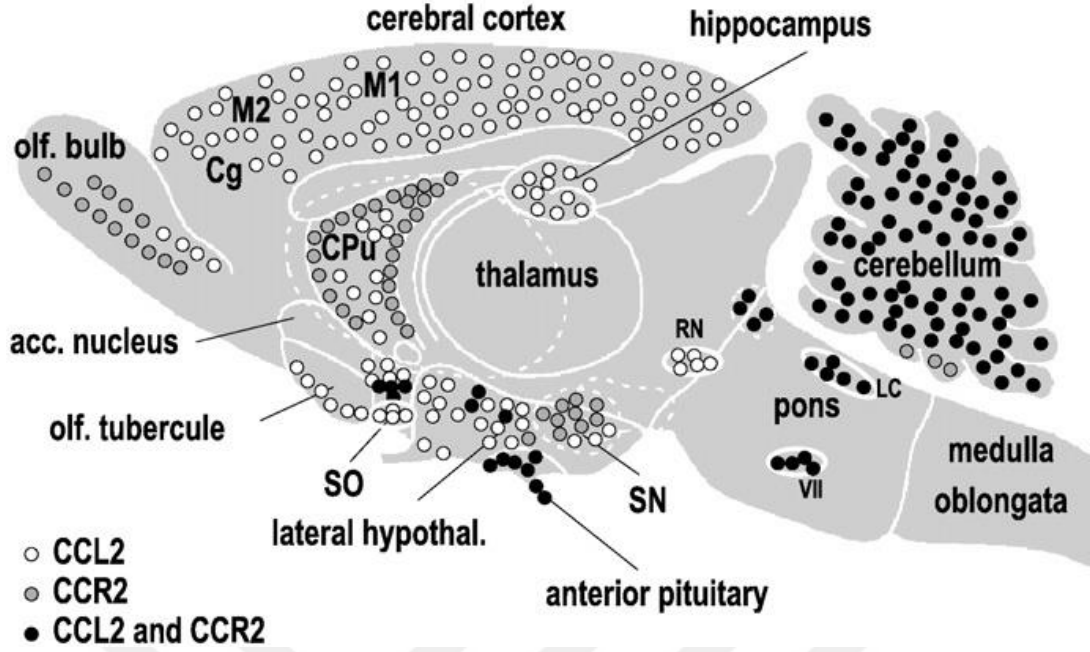
CX3CL1, CXCL12, CCL3 ve CCL5 ile ko-stimülasyon, nöronlarda gp-120 ile kemokinler, N-Metil D-Aspartat(NMDA) veya β -amiloid aracılı nöron ölümü gibi hasarlara karşıda koruyucudur (110,111).

İnflamatuvar bir hastalık olan MS; sitokin ve kemokinlerin hastalığın gelişim sürecinde rolü ile ilgili yeni tedavi hedeflerinin belirlenmesi için bu konudaki uzmanları bir takım arayışlara yönlendirmiştir. İnsanlarda yapılan klinik çalışmalarda, MS’in gelişimi süresince kemokin ve kemokin reseptör ekspresyonunun anlamlı düzeylerde bozulduğu gösterilmiştir (112-114).

2. 2. 3. Multiple Skleroz ve İmmunopatogenez

Nöroimmünoloji ve moleküler biyoloji alanındaki önemli ilerlemelere rağmen MS kliniğinin bazı hastalarda neden daha agresif seyrettiği ve asemptomatik olanlara karşın bazı hastalarda niye çok ağır nörolojik defisitler bıraktığı hala tam çözülememiştir.

Kemokinler ile ilgili yapılan çalışmalarda CCL2’nin MS hastalarında hücreyel lokalizasyonu üç kompartmanda tanımlanmıştır. Bunlar kan, BOS ve beyin dokusudur. EAE’nin transjenik, nötralize edici çalışmalarda elde edilen veriler CNS’in inflamatuvar infiltratının medikal tedavisinde CCL2’nin rolüne işaret eder. MS hastalarında spesifik ve efektif iyileştirici hedefler arasında CCL2 ile ilgili çalışmalar yer alabilir (115).



Şekil 4: CCL 2

CCL 2 ve reseptörlerinin normal adult rat beyinlerde nöroanatomik lokalizasyonu, Rostène et al. Nature reviews 2007 alınmıştır. (115).

VII: facial nucleus, acc. nucleus: accumbens nucleus, Cg: cingulated gyrus, CPu: caudate putamen, lateral hypothal. : lateral hypothalamus, LC: locus coeruleus; M1: primary motor area of the cortex, M2: secondary motor area of the cortex, Olf bulb: olfactory bulb, RN: red nucleus, SN: substantia nigra, SO: supraoptic nucleus.

Yapılan başka bir çalışmada MS lezyonlarında beyin damarları etrafında CCR2 ve CCR3 reseptörlerinin ligandları olan Beta kemokinler MCP-1 ve MCP-3'ün infiltrate lökositler ile beraber lokalize olduğu görülmüştür. MS hastalarında değerleri yükselen bu ligandlar MS patogenezinde rol oynar (112).

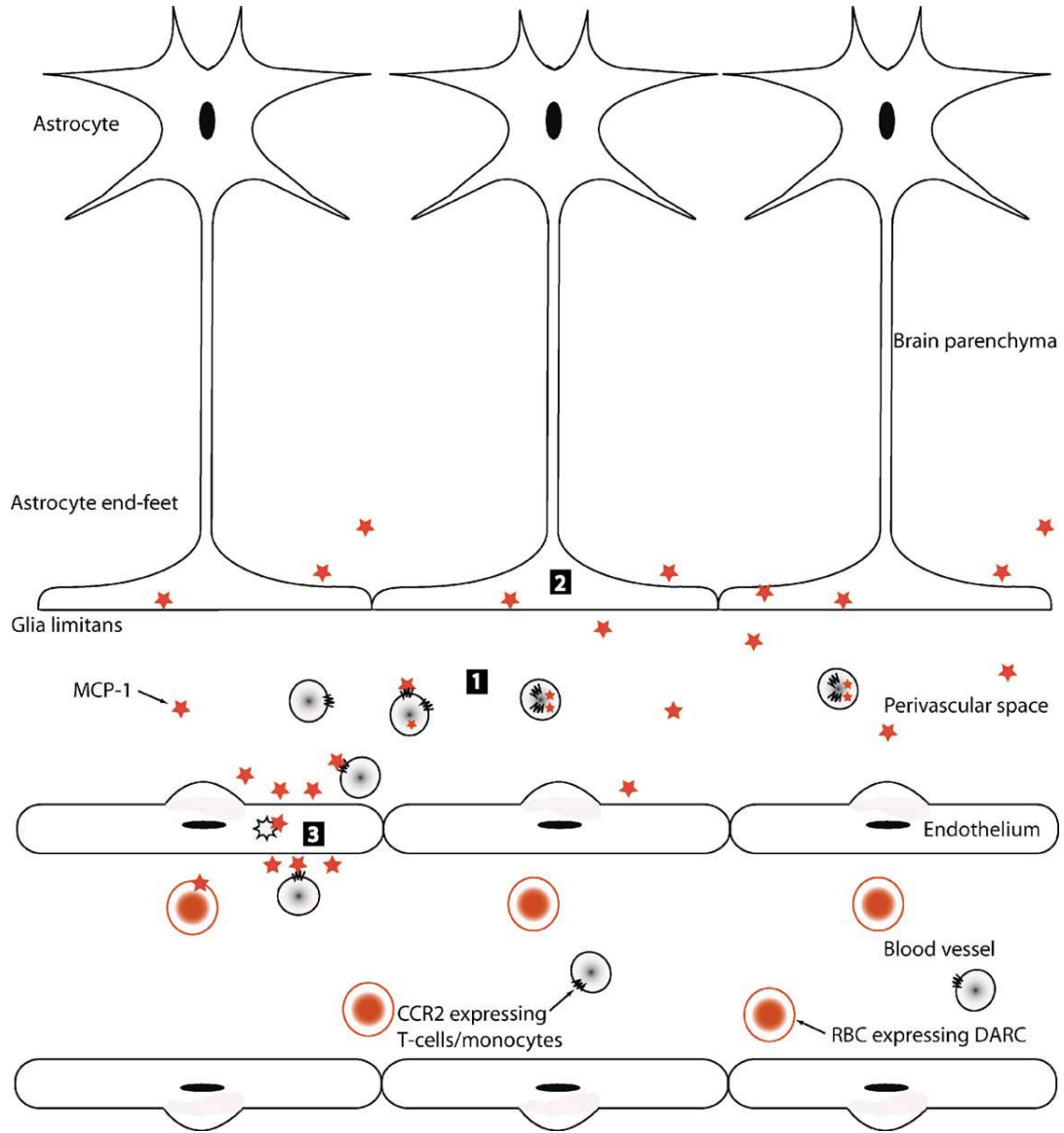
Bir diğer çalışmada lökositlerin KBB'i geçişinde kemokin ve reseptörleri önemli rol oynar. EAE modellerde CCR2 ve CCL2 patojenik geçişle ilişkili bulunmuştur. Bunun için fare modelleri, DNA aşılama ve kanda nötralize antikor modelleri kullanılmıştır. MS lezyonlarının olduğu beyin dokusunda CCL2 seviyeleri artmasına rağmen CSF'de MS ve diğer kronik nöroinflamatuvar hastalıklarda CCL2 seviyeleri azalmıştır. CCR2 reseptörleri içeren T hücre ve monositlerin KBB'i aşarak lezyonlarda yoğunlaştığı

gösterilmiştir. CCR2 antikörlerinin kullanıldığı çalışmada MS lezyonlarında CCR2 + hücrelerin azaldığı görüldü ancak bu hücrelerin CCL2'ye hala yanıt verdiği görüldü. Bu çalışma CNS/SSS hastalıklarının inflamasyonda kemokin reseptör fonksiyonları ile ilgili bize öngörü sağlayabilir. CCL2'nin inflamatuvar hücrelerle lezyona göçü CCR2 seviyelerinin azaltılması ile down regule oldu (116).

MS'te doku hasarının doğasında kemokin ve sitokinlerin kontrol ettiği KBB'i spesifik geçen lökosit alt gruplarının rol oynadığı kemotaktik etkileşim sonucudur. İnflamasyonun predominant MS'teki yıkıcı rolü için verilen antiinflamatuvar ajanların yararlılığı şunu kanıtlar; MS lezyonlarında aksonal yıkım derecesi ile inflamasyon korele olup, MS'teki nüks oranları aynı zamanda lezyon yayılımının tüm aşamalarında hücreyel inflamatuvar infiltratın varlığı patogeneizde kemokinlerin etkisinin kanıtıdır. Ek olarak MS hayvan modellerinde örneğin EAE'nin inflamasyonun direk patojenik etkileride bunun kanıtıdır.

Kemokinlerin SSS üzerindeki patojenik etkilerinin belirlenmesi zor olmaya devam etmektedir. Bu nedenler; genetik çalışmalarla da ilgili olabilir. CCL7 mikrosatellit poliformizminin çalışılması önemlidir. CCL7 17q11. 2 kromozomun lokusunda yer alır buda en büyük nonHLA lokusudur. 3 büyük meta analiz çalışmalarında bu rol kabul edilmiştir. MS hastalarında genomik çalışmalarda anonim markerlarından HLA-DRB1 ve CCL7 poliformizme sahip hastaların MS gelişiminde 0,36 rölativ bir risk bildirilmiştir. Bu da akut MS lezyonlarında CCL7'nin patojenik rolünü ortaya koyar.

CCL2 ile ilgili kan çalışmaları tutarsız bilgiler elde edilmiş ancak CSF'de hastalık aktivitesi ile tutarlı geçici azalma saptanmış. Aktif beyin lezyonlarında astrositler tarafından ezici çoğunlukla saptanır (115). Beyin dokusunda CCL2 ile ilgili yapılan çalışma şekilde gösterilmiştir (117).



Şekil 5: BOS CCL2/MCP-1 (117).

Not: BOS CCL2/MCP-1 düzeyini azaltacak mekanizmalar (1) Perivasküler boşlukta yerleşen mononükleer hücrelere bağlanma veya internalizasyon BOS'ta CCL2 düzeylerini azaltabilir (2). BOS ve/veya KBB'deki sitokinler tarafından uyarılan spesifik CCL2 astrositler tarafından CCL2 üretiminin geçici olarak inhibisyonuna yol açabilir (3) CNS inflamasyonu boyunca, perivasküler boşlukta yerleşen CCL2 endotel yüzeye bağlanıp lümenal yüzeye transit geçiş yapabilir. CCL2 lümenal yüzeyde CCR2 pozitif hücrelere eksprese olup lümenal boşluk sirkülasyonundaki göçte yer alabilir. DARC; Duffy antigen receptor for chemokines, RBC; red blood cells.

İnfiltratif nötrofiller, makrofaj ve CD8 T hücreleri EAE’de CCL2 üretirler. EAE’de kobay fareler IFN- γ üretimini CCL2 üzerinden upregule eder. DNA aşılması kullanan ya da nüks EAE sırasındaki antikoları kullanan anti CCL2 hastalık şiddetini azalttı. CCL2 proteinleri astrositlerin ayaklı çıkıntılarında lokalize olup endotel hücre yüzeyine bakan kısımda yer alır. EAE’nin patogeneğinde CCL2 önemli rol oynar. MS hastaları ile ilgili yapılan çalışmalar CCL2’nin patojenik rolünü kabul eder. CCL2 monosit göçü ve kandan gelen T hücrelerin lezyon yerine ulaşımında anahtar oyuncu gibidir (117-119).

Özetle; MS immünpatogenezi kompleks bir yapı olup henüz bu konuda aydınlatılamayan mekanizmalar vardır. MS hastaları ile ilgili yapılan çalışmalar CCR2 antikolarının kullanılması ile CCR2+ hücrelerin azaldığı görülmüş buda CNS hastalıklarının inflamasyonunda kemokin reseptör fonksiyonlarının ve kemokinlerin patojenik rolünü kabul eder. MS hastalarının postmortem beyin dokusu incelemeleri, periferik kan, CSF çalışmaları ve hayvan modellerinde yapılan deneylerde; kan çalışmalarında tutarsız bilgiler elde edilmiş ancak CSF’de hastalık aktivitesi ile tutarlı geçici azalma saptanmış. Aktif beyin lezyonlarında astrositler tarafından kemokin yoğunluğu gösterilmiştir.

CCL2, CCL7 ve IL2 seviyelerinin akut ve kronik MS lezyonları ile ilişkisi inflamatuvar hücre göçü, aksonal hasar, KBB’nde değişiklikler üzerinden olabilir. Özellikle kanser hastalarında anjiogenezi, revaskülarizasyonu destekleyen kemokinlerin MS’te rol oynayabileceği hipotezini doğruladı. MS hastalarında CCL7 poliformizme sahip hastaların MS gelişiminde riski bildirilmiştir. MS hastalarında kemokin ve reseptörlerinin terapötik denemesi veya tam patojenik rolü ortaya konamamıştır, bununla ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Yaptığımız detaylı literatür taramasında RRMS hastalarında kanda biomarker olarak CCL2, CCL7 ve IL2’nin kullanıldığı ülkemizde ve Dünya’da yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya 23.10.2015 tarih ve 388 sayılı Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulu onayı alınarak başlandı.

3.1. Katılımcıların Seçimi

Katılımcılar; Kasım 2015-Mayıs 2016 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde daha önce Modifiye Mc Donald kriterlerine (Tablo-3) göre kesin RRMS tanısı alan ve aşağıdaki kriterleri dolduran 45 remisyon dönemindeki hasta ile cinsiyet ve yaş açısından bu grupta uyumlu 45 sağlıklı gönüllüden oluşmaktadır. Çalışmaya alınan tüm hastalar bilgilendirilerek Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu imzalatıldıktan sonra çalışmaya dâhil edilmiştir.

Çalışmaya alınma kriterleri;

2010 Modifiye Mc Donald kriterlerine göre kesin MS tanısı almak, hastalığın klinik formunun relapsing remitting olması, remisyon döneminde hastaların olması ve son atağın üzerinden en az 1 ay geçmiş olması

Çalışma dışlama kriterleri;

18 yaş altı veya 60 yaş üstü olmak

Sigara, alkol veya madde kullanımı

Kadın çalışma bireyleri için gebelik veya yeni doğum yapmış olmak (en az 6 ay içinde)

Herhangi bir onkolojik hastalığın olması

Bilinen başka bir nörolojik hastalığın olması

Bilinen başka bir sistemik veya otoimmün hastalığın olması

(Diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik obstruktif akciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, hiperlipidemi, vaskülit vs.)

Son 1 ay içinde sistemik bir enfeksiyon geçirmiş olmak

Son 1 ay içinde cerrahi girişim öyküsü

Onam formu imzalamamak

Çalışmaya dâhil edilen tüm hastaların ve sağlıklı kontrollerin yaş ve cinsiyet özellikleri ana demografik özellikler olarak belirlendi. Hastalıkla ilgili değişkenler olarak; MS hastalık süresi, geçirilen atak sayısı, EDSS skoru, son bir yıl içinde çekilen görüntülemelerde mevcut lezyon yükü, kullanmış olduğu immünomodülatör ya da immüsupresan tedavi esas alındı. Hastalar tedavi açısından ilaç kullanmayanlar, 1. Basamak immünomodülatör kullananlar ve oral tedavi alanlar olarak gruplandırıldı. MRG’de 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 CCL2, CCL7 ve IL2 düzeyleri çalışıldı.

3.2. Çalışma Yöntemi

Çalışmaya alınan katılımcılarından RRMS remisyon döneminde olan hastalar ve sağlıklı kontrollerden bir kez önkol venlerinden 10 cc venöz kan örneği alındı. Alınan örnekler NF 1200 R nüve santrifüj cihazında 4000 devirde santrifüj edilerek serumları ayrıştırıldı ve toplanan serum örnekleri çalışma gününe kadar -80°C’de saklandı. Serum CCL2, CCL7 ve IL2 düzeyleri “SunRed”marka “Human (IL-2, MCP-1/MCAF ve MCP-3) ELISA Kitler” kullanılarak üretici firmanın talimatlarına göre Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı’nda ölçüldü.

CCL2, CCL7 ve IL2

Örneklerin CCL2, CCL7 ve IL2 düzeylerini ölçmek için “SunRed” marka ticari ELISA kitler kullanıldı. Kit örneklerinde CCL2 (MCP-1), CCL7 (MCP-3) ve IL2 düzeylerini analiz etmek için çift antikor sandviç ELİSA yöntemi kullanıldı. Üretici firmanın önerisiyle, daha önce her bir marker olan CCL2 (MCP-1), CCL7 (MCP-3) ve IL2 için monoklonal antikorlu ile kaplı enzim kuyusuna eklenerek inkübe edildi ve immün kompleksin oluşturulması için biotin ile etiketlenmiş ve Streptavidin-HRP ile birleştirilmiş CCL2 (MCP-1), CCL7 (MCP-3) ve IL2 antikorları eklendi. Birleşmemiş enzimleri uzaklaştırmak için tekrar inkübasyon ve yıkama basamakları gerçekleştirildi. Renk verici kromogen A ve B solüsyonları eklenerek sıvının renginin maviye ve asidin etkisiyle sarıya dönmesi sonrası rengin koyuluğu ile CCL2 (MCP-1), CCL7 (MCP-3) ve IL2 oranı pozitif korele kabul edilerek çalışıldı. Sonuçlar CCL2 (MCP-1) ve IL2 düzeyleri açısından nanogram/litre (ng/L), CCL7 (MCP-3) için pikogram/mililitre (pg/ml) olarak ifade edildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin tümü StatisticalPackageforSocialSciences (SPSS) forWindows 21 yazılımı ile analiz edildi. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) olarak gösterildi. Çalışma gruplarının kıyaslanmasında One-Way ANOVA, Mann-Whitney U ve Ki kare testi kullanıldı. En az biri normal dağılmayan ya da ordinal olan değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Sperman testi ile hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi % 5 olarak kullanıldı. Serum CCL2, CCL7 ve IL2 düzeyinin MS hastalığını öngörmede tanısal karar verdirici özellikleri Student-T testi kullanılarak hesaplandı. Hastaların aldığı tedavilere göre serum CCL2, CCL7 ve IL2 düzeyinin karşılaştırılmasında Tukey testi kullanıldı.

4. BULGULAR

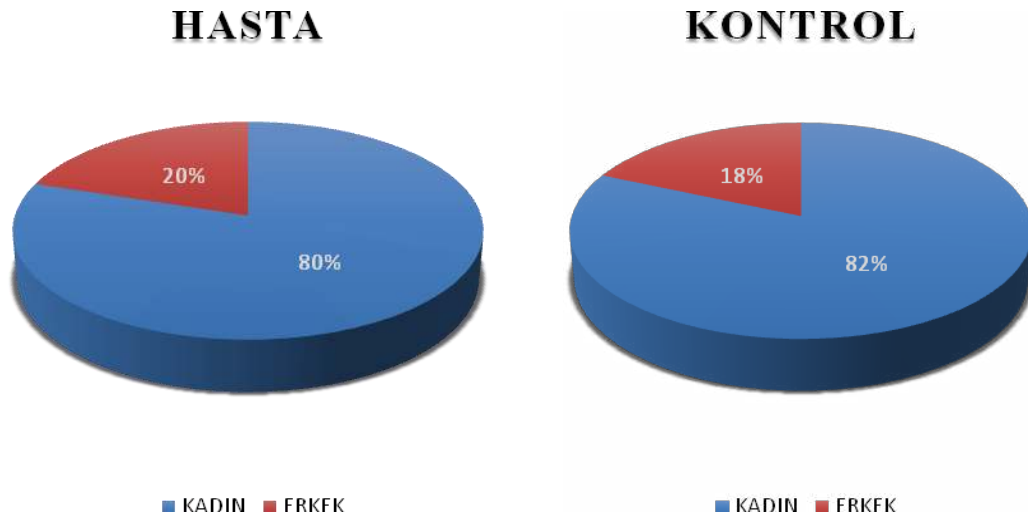
4.1. Katılımcıların Özellikleri

Belirlenen kriterlere uyan 45 RRMS ve 45 sağlıklı gönüllü çalışmaya dâhil edildi. Çalışmaya aldığımız RRMS grubundaki bireylerin 8'i Erkek (%17,78), 37'si Kadın'dı (%82,22). Kontrol grubunda ise 9 Erkek (%20), 36 Kadın (%80) vardı. Gruplara göre olguların cinsiyet dağılımları arasındaki ilişki, ki kare testi ile değerlendirilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,788$). Yaş yönünden RRMS ($31,91\pm9,06$) ve kontrol grupları ($32\pm8,88$) arasında anlamlı fark yoktur ($p=0.963$). Gruplar arasında temel demografik, yaş ve cinsiyet açısından bir fark bulunmadı (Tablo-6).

Tablo 6: MS ve kontrol grubu sosyodemografik veriler ve hastalık tanımlayıcı özellikler.

	RRMS (n: 45)	Kontrol (n: 45)
Cinsiyet (E/K)	8 (%17, 78) / 37(%82, 22)	9 (% 20) / 36 (% 80)
Yaş	31,91± 9,06	32 ± 8,88
Hastalık Süresi	3,73 ±2,39	-
Atak Sıklığı	4, 66±0, 58	
EDSS	2,62± 1,26	

Değerler Ortalama±Standart sapma olarak girildi. E=Erkek, K=Kadın, EDSS=Expanded Disability Status Scale, RRMS=Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis



Şekil 6: Hasta ve kontrol grupları cinsiyet dağılım grafiği.

Tablo 7: MS hastalarında MRG bulguları ve tedavi tablosu.

	<i>Hasta Sayısı (n:45)</i>	<i>Oran (%)</i>
MRG iki bölge tutulumu	16	35, 6
MRG üç bölge tutulumu	18	40
MRG dört bölge tutulumu	11	24, 4
IFN BETA-1A	14	31, 1
IFN BETA-1B	4	8, 9
GLATİRAMER ASETAT	8	17, 8
FINGOLIMOD	6	13, 3
TERIFLUNAMID	5	11, 1
NATALİZUMAB	8	17, 8
TOPLAM	45	100

MRG = Manyetik Rezonans Görüntüleme

Çalışmaya dâhil edilen RRMS hastalarından MRG’de iki bölge tutulumu olan hasta sayısı 16 (%35,6), üç bölge tutulumu olan 18 (%40) ve dört bölge tutulumu olan hasta sayısı 11 (%24,4) idi. Hastaların ilaç kullanım ve tedavi şekilleri oranları ise şu şekildeydi; IFN Beta-1A kullanan hasta sayısı 14 (%31,1), IFN Beta-1B kullanan hasta sayısı 4 (%8,9), Glatiramer asetat kullanan hasta sayısı 8 (%17, 8), Fingolimod kullanan hasta sayısı 6 (%13,3), Teriflunamid kullanan hasta sayısı 5 (%11,1) ve Natalizumab kullanan hasta sayısı 8 (%17,8) idi (Tablo-7).

Tablo 8: MRG bölge tutulumu ve aldığı tedavilerin karşılaştırılması.

		MR BÖLGE TUTULUMU							
		İki Bölge	%	Üç Bölge	%	Dört Bölge	%	Total	%
ALDIĞI TEDAVİ	IFN Beta1A	5	35.71	7	50	2	14.29	14	100
	IFN Beta1B	1	25	1	25	2	50	4	100
	GlatiremarAsetat	3	37.5	4	50	1	12.5	8	100
	Fingolimod	4	67	2	33	0	0	6	100
	Teriflunamid	2	40	2	40	1	20	5	100
	Natalizumab	1	12.5	2	25	5	62.5	8	100
Total		16	36	18	40	11	24	45	100

MRG bölge tutulumu ile aldığı tedavinin karşılaştırılması amacı ile ki-kare testi yapıldı ancak beklenen değerlerde 5’ten küçüklük bütün gözlerdeki sayının %20’sini aştığı içtiği için satır ve sütunları uygun bir biçimde birleştirme yoluna gidildi ve tekrar ki-kare testi yapıldıktan sonra aldığı tedavi tipi ile MRG bölge tutulumu arasında bir ilişki bulunamamıştır (p değeri 0,244). Dolayısı ile alınan tedavinin tutulan MRG bölgesini etkilemediği bulunmuştur.

4.2. MS Hasta Grupları ve Kontrol Grubunun Serum CCL2, CCL7 ve IL2 Parametrelerinin Karşılaştırılması

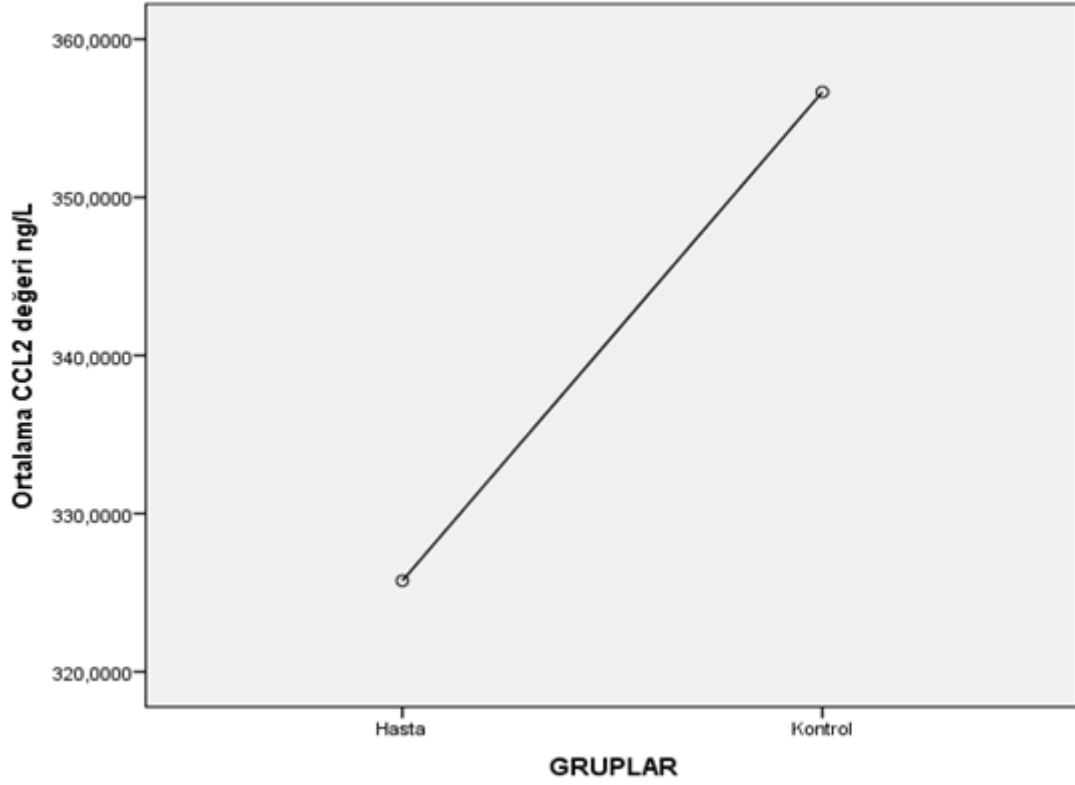
CCL2, CCL7 ve IL2 değerleri hasta ve kontrol grubunda normal dağılım gösterdikleri için ($p<0,02$) Student T testi yapıldı. Test sonuçlarına göre;

CCL2 düzeyi RRMS grubunda ($325, 75\pm280,00$) sağlıklı kontrol grubuna ($356, 66\pm218,00$) göre düşüktü ve bu anlamlı bir fark olarak değerlendirildi. ($p=0,02$). CCL7 düzeyi RRMS grubunda ($301,05\pm160,14$) sağlıklı kontrol grubuna ($281,09\pm164,66$) göre yüksek bulundu ancak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,819$). IL2 düzeyi RRMS grubunda ($73,99\pm41,80$) sağlıklı kontrol grubuna ($65,42\pm36,22$) göre yüksek bulundu ancak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,105$)(Tablo-9).

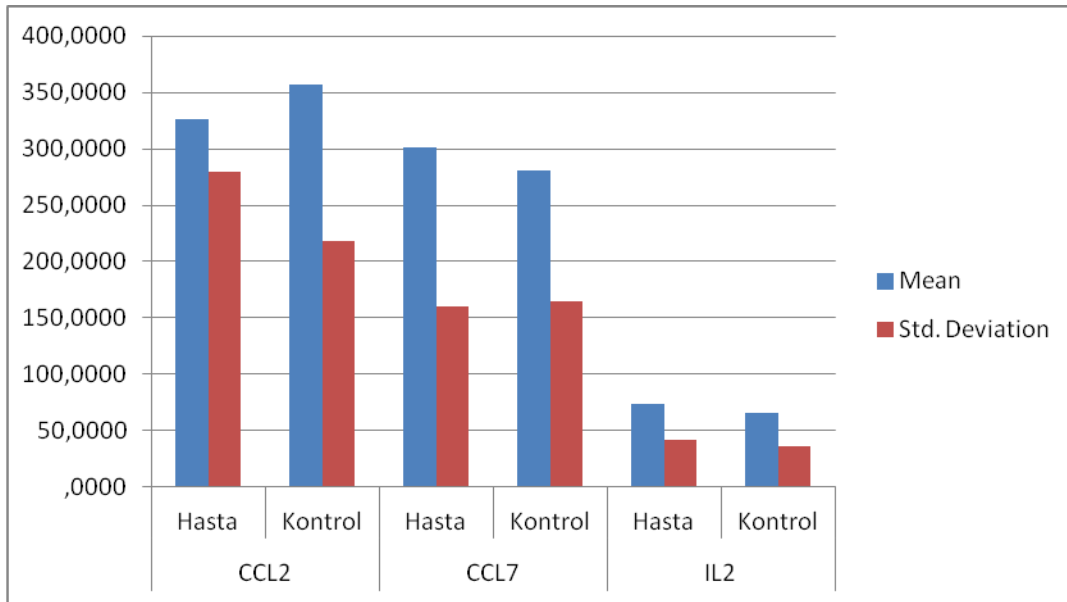
Tablo 9: RRMS Remisyon ve Kontrol grubu CCL2, CCL7 ve IL2 düzeyi karşılaştırma tablosu.

	<i>RRMS(n:45)</i>	<i>KONTROL(n:45)</i>	<i>P DEĞERİ</i>
<i>CCL2</i>	<i>325, 75±280,00</i>	<i>356, 66±218,00</i>	<i>0,02</i>
<i>CCL7</i>	<i>301,05±160,14</i>	<i>281,09±164,66</i>	<i>0,819</i>
<i>IL2</i>	<i>73,99±41,80</i>	<i>65,42±36,22</i>	<i>0,105</i>

RRMS=Relapsing Remitting Multiple Sclerosis, CCL2=Monosit kemoatraktan faktör-1
CCL7=Monosit kemoatraktan faktör-3 IL2=İnterlökin-2



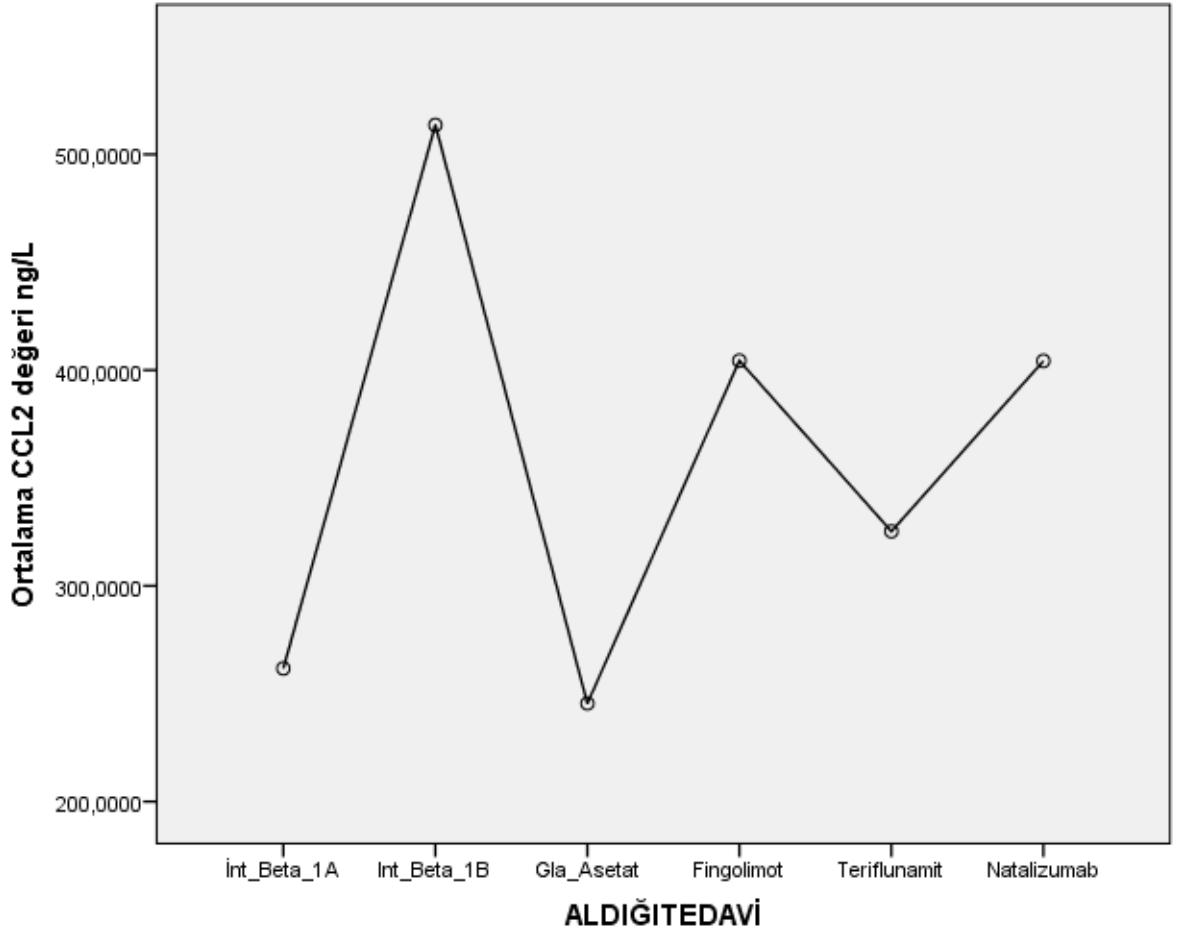
Şekil 7: Hasta ve kontrol grubunda ortalama CCL2 değeri grafiği (ng/L).



Şekil 8:Hasta ve kontrol grubu IL2, CCL2 ve CCL7 düzeyiortalama serum ve standart sapma grafiği.

4.3. MS Hasta Grubunda Hastalığı Tanımlayıcı Parametrelerin Serum CCL2, CCL7 ve IL2 Düzeyleri İle Karşılaştırılması ve Korelasyonlar

Hastalar tedavi ajanı açısından; IFN Beta-1A (n:14), IFN Beta-1B kullanan (n:4), Glatiramer asetat (n:8), Fingolimod (n:6), Teriflunamid (n:5) ve Natalizumab (n:8) kullananlar şeklinde gruplandırıldı. Gruplararası yapılan karşılaştırmada CCL2 (p=0,523), CCL7 (p=0,871) ve IL2 (p=0,479) düzeyleri açısından istatistiki fark bulunmadı. Oneway Anova testi üzerinden hastalar karşılaştırıldı. Hastaların aldığı tedavilere göre VEP’te uzama, OKB pozitifliği, CCL2, CCL7 ve IL2 düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (p >0,05)(Şekil 9).



Şekil 9: Hastaların aldığı tedaviye göre CCL2 düzeyi.

Yapılan korelasyonlarda MRG lezyon sayısı ve atak sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p > 0.05$). MS hasta grubunda CCL2, CCL7 ve IL2 arasında güçlü pozitif ilişki vardı ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı ($p < 0,001$ $r = 0,809$) (Tablo 10).

Tablo 10: MS hasta grubunda hastalık parametrelerinin karşılaştırılması.

	MRG LEZYON SAYISI	ATAK SAYISI	CCL2	CCL7	IL2
MRG LEZYON SAYISI	$r = 1$	$r = 0,206$	$r = -0,059$	$r = -0,105$	$r = -0,020$
		$p = 0,174$	$p = 0,700$	$p = 0,492$	$p = 0,894$
ATAK SAYISI	$r = 0,206$	$r = 1$	$r = -0,205$	$r = -0,176$	$r = -0,126$
	$p = 0,174$		$p = 0,177$	$p = 0,247$	$p = 0,408$
CCL2	$r = -0,059$	$r = -0,205$	$r = 1$	$r = 0,809^{**}$	$r = 0,796^{**}$
	$p = 0,700$	$p = 0,177$		$p < 0,001$	$p < 0,001$
CCL7	$r = -0,105$	$r = -0,176$	$r = 0,809^{**}$	$r = 1$	$r = 0,850^{**}$
	$p = 0,492$	$p = 0,247$	$p < 0,001$		$p < 0,001$
IL2	$r = -0,020$	$r = -0,126$	$r = 0,796^{**}$	$r = 0,850^{**}$	$r = 1$
	$p = 0,894$	$p = 0,408$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	

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

MRG = Manyetik Rezonans Görüntüleme,

5. TARTIŞMA

Çalışmamız tespit ettiğimiz kadarı ile RRMS hastalarında CCL2, CCL7 ve IL2 düzeylerinin birlikte araştırıldığı ilk çalışmadır.

MS; atak ve remisyonlarla seyreden, SSS'nin farklı lokalizasyonlarını etkileyerek, genetik ve çevresel etmenlerin karmaşık etkileşimleriyle ortaya çıkan; otoimmün, inflamatuvar, demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyon ile seyreden kronik bir hastalıktır (5). Hastalık patogenezinde Th1 yönündeki farklılaşmanın yanı sıra Th17, regülatör T (Treg), B lenfosit hücreleri ve sitokinleri de kapsar (36). MS'te inflamasyon farklı mekanizmaların katılımı ile içiçe geçmiş kompleks bir tablodur. Genetik yapı, çevresel etkileşimlerin yanı sıra ortamdaki hücrelerin metabolik koşulları ve ortamı etkileyen ekstraselüler uyarıların özellikleri inflamasyonun faydalı veya zararlı etkilerinden hangisinin ön planda olacağını gösterebilir (40). İmmunhistokimyasal yapılan incelemelerde devam eden immunreaktivasyonun bulgusu olarak aktif plaklarda sitokinlerin ve kemokinlerin arttığı gösterilmiştir (78).

MS inflamasyonunda rol oynayan çok sayıda marker mevcuttur. Aktifleşen hücrede proinflamatuvar sitokinler olan IFN- γ , TNF- α , IL-1, IL-2, IL-12, IL-23 bulunur. Yaptığımız çalışmada IL2 düzeyi RRMS grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre benzer şekilde yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,105$). İmmün hücrelerden antikorlar, serbest radikaller, proteazlar, nitrik oksit, glutamat v.b. salgılanıp, bu işaretleyiciler miyelin ve oligodendrosit hücre hasarına neden olur (43). BAFF ve oligoklonal IgG bandları B lenfositlerden salgılanıp MS lezyonlarında tespit edilen markerlardır (50). İnflamasyon boyunca kemokinlerin sekresyonunda ciddi bir artış görülür (100). MS hastalarının BOS ve serumlarında MBP, MOG, tau proteini, glial fibrillar protein ve nörofilament hafif zincirleri çalışılmıştır (120). Ayrıca MS hastalarında iskemik modifiye albümin ve serum prolidaz ile yapılan bir çalışmada iskemik modifiye albüminin oksidatif stresi gösterebilecek biyolojik bir marker olduğu savunulmaktadır (121). Akut ve kronik MS lezyonlarında MCP ailesinden bazı üyeler saptanmıştır. MS hastalarının postmortem SSS dokusunda CCR1, CCR2 (MCP-1), CCR3, CCR5 ve CCR8 gibi kemokin markerlarının varlığı gösterilmiş,

devam eden aktif demiyelinizasyon ile direk korelasyonu saptanmıştır (64). MS hastalarında günümüze kadar gelişen teknoloji ile beraber çok sayıda hastalık inflamasyonunda rol oynayabilecek marker çalışılmıştır.

Çalışmamızda; RRMS tanısı alan remisyon dönemindeki hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda, IL2, CCL2 ve CCL7 düzeyleri karşılaştırıldı. Gruplar arası yapılan bu karşılaştırmada CCL2 ($p=0,523$), CCL7 ($p=0,871$) ve IL2 ($p=0,479$) düzeyleri açısından istatistiki fark bulunmadı.

IL-2 hücrelerin S fazına (DNA sentez safhası) geçişini sağlar, lenfokin salınımını uyarıp, makrofajların öldürücü kapasitelerini, immunoglobulin sentezini, büyük granüllü lenfositlerin natural killer aktivitesini arttırıp, anjiogenezise neden olur (85). Collins ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada SPMS hastaları ve kontrol grubunda serum IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, TNF- α ve soluble IL-2 reseptör düzeyleri ölçüldü, serum IL-2 seviyeleri SPMS hastalarında sitokin düzeyleri arasında istatistiksel olarak en önemli anormaliteye sahipti. Ancak birkaç SPMS hastasında normal IL-2 düzeyleri elde edildi. Rastlantı sonucu test edilen tüm gruplar arasında serum IL-2 ve TNF- α düzeyleri arasında istatistiksel bir ilişki bulundu. Bu bulgu, SPMS hastalarında seri serum numunelerinin analizini destekledi. Bu sonuçlar, özellikle patolojik koşullarda, IL-2 ve TNF- α arasında üretim artışı ile ilgili bir bağlantıyı göstermektedir (122). Ülseratif kolit bugün için Th-2 T hücre aktivasyonu ve immünoregülatuar sitokinlerin patogeneizde rol oynadığı düşünülen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Erdil ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada IL-2 değerleri aktif ve inaktif hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş olup bu durum hastalığın remisyon dönemlerinde de immün sistem aktivasyonu olduğunu göstermektedir (123). Bizim yaptığımız çalışmada RRMS hastalarında IL2 düzeyi sağlıklı gruba göre yüksek bulundu bu durum istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,105$). Bu sonuçlar daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde MS'in aktif ve remisyon dönemlerinde de immün sistemin aktif olduğunu ve proinflamatuvar sitokin sekresyonunun arttığını desteklemekle beraber istatistiki olarak anlamlı çıkmaması daha geniş hasta serilerini içeren ve farklı MS klinik tiplerinde araştırmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda CCL2 düzeyi RRMS grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre düşüktü ve anlamlı bir fark olarak değerlendirildi ($p=0,02$). CCL7 düzeyi RRMS grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulundu, istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,819$). IL2 düzeyi RRMS grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmasına rağmen, istatistiki anlamlı bir fark yoktur ($p=0,105$). Hastalar tedavi ajanı açısından; IFN Beta-1A, IFN Beta-1B, glatiramer asetat, fingolimod, teriflunamid ve natalizumab kullananlar şeklinde gruplandırıldı. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada CCL2 ($p=0,523$), CCL7 ($p=0,871$) ve IL2 ($p=0,479$) düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı. Hastaların aldığı tedavilere göre VEP’te uzama, OKB pozitifliği, CCL2, CCL7 ve IL2 düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Yapılan korelasyonlarda MRG lezyon sayısı ve atak sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p > 0,05$). Hasta grubunda CCL2, CCL7 ve IL2 arasında güçlü pozitif ilişki vardı ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı ($p < 0,001$ $r=0,809$).

Kemokinler ile ilgili yapılan çalışmalarda CCL2’nin MS hastalarında hücresel lokalizasyonu üç kompartmanda tanımlanmıştır. Bunlar kan, serebrospinal sıvı ve beyin dokusudur (115). Tejera-Alhambra ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CCL2 düzeyi RRMS hastalarında PPMS, SPMS hastaları ve kontrol grubuna göre seviyeleri daha düşük bulunmuştur ve aynı çalışmada PPMS, SPMS hastalarının ve kontrol grubunun CCL2 düzeyleri benzer çıkmıştır. CCL2 düzeylerinin nörolojik disabilite açısından EDSS ölçümleri ile yapılan karşılaştırmasında sonuçlar anlamlı çıkmıştır. IFN Beta tedavisine yanıt veren hastalarda tedaviye yanıtı olmayan hastalara göre CCL2 düzeylerinin anlamlı olarak yükseldiği saptanmıştır. Ayrıca CCL2 düzeylerinin hastalık aktivitesi ile RRMS hastalarının kanında ve BOS’da düşük ve beyin lezyonlarında yüksek bulunması MS patogenezinde potansiyel bir rolü olduğunu düşündürmektedir (124). Bizim çalışmamızda CCL2 düzeyleri RRMS hastalarında sağlıklı gruba göre düşüktü ve istatistiki olarak bu fark anlamlı idi ($p=0,02$). Bu bulgular benzer şekilde kan örneklerinde CCL2 düzeylerinin düşük saptanması, nöroinflamatuvar kemokinlerin MS lezyonlarında birikimini ve periferden SSS’ne geçişini desteklemektedir.

Eyerich ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Th hücrelerinin bir alt kümesi olan Th22 hücreleri belirlenmiş ve bunun proinflamatuvar olaylarda anjiogenez ve fibroziste rol oynadığı gösterilmiştir. Cildi infiltre eden Th22 hücrelerinin fibroblast growth faktör ve fibrozis ilişkili kemokin olan CCL7'yi yüksek oranda eksprese ettikleri için, skleroderma hastalığının gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir (125). Çalışmamızda CCL7 düzeyleri hasta kontrol grubuna göre yüksek bulundu ancak anlamlı istatistiki fark bulunmadı ($p=0,819$). Szczuciński ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MS patogenezinde rol oynayan kemokinlerin kan ve BOS düzeylerinin MS tedavisinde kullanılan immünomodülatör ajanlar ile olası etkisi araştırılmıştır. IFN Beta otoreaktif T hücrelerinin çoğalmasını ve MHC sınıf II moleküllerinin ekspresyonunu inhibe eder. Ayrıca proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltır. IFN Beta-1A ile RRMS hastaların tedavisi sonucu invivo CCL2 serum düzeylerinde artış olduğu görüldü. IFNBeta-1B CCL2 üretimini arttırdı. Tedavi ajanları açısından gruplar arası yaptığımız çalışmada da CCL2 düzeyinin IFN Beta-1B tedavisi alanlarda en yüksek bulundu bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,523$). Bu durum CCL2 düzeylerinin MS hastalarının tedavi izleminde gelecekte bir marker olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Szczuciński ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada kemokin ağı çalışmalarının MS'in etkili tedavisi için uygun bir hedef olarak önerildi ve kemokin sisteme müdahale açısından çeşitli yaklaşımlar tartışılabilir. Çeşitli kemokin reseptör antagonistleri son zamanlarda keşfedilen ve bunlardan bazıları şu anda da MS, romatoid artrit, psoriasis hastalığı, HIV enfeksiyonunda klinik deneylere tabi edilir. Ancak, MS hastalarında CCR1 antagonisti ile klinik araştırmalar faz II safhasında durduruldu. Diğer kemokin reseptör antagonistleri gelecek içindeki çalışmalara dahil olması muhtemeldir. Natalizumab ve IFNBeta-1A kombinasyonu ile MS tedavisi ciddi bir yan etki olan PML ile bağlantılıdır. Çünkü kemokin sisteminde yüksek karışıklık ve kemokin reseptörleri ve bunların ligandların muhtemel çoklu fizyolojik işlevleri, hastalığı bastırmak için tek ajan bulmak çok zor gibi görünüyor. Sonuç olarak MS immunopatolojisinde karmaşık bir sistem olan sitokin ve kemokin fizyolojik işlevleri, olası düzenleyici mekanizmalar açısından diğer çalışmalara ihtiyaç duyar (örneğin, doğal kemokin reseptörü antagonistleri). Kemokin ve sitokinler KBB genelinde bağışıklık hücrelerinin geçişini kolaylaştırmak ve lezyon bölgelerine

transferine aracılık ederek otoimmün saldırıyı etkileyebilir. Birçok farklı çalışmalar MS patogenezinde kemokinler ve kemokin reseptörlerinin rolünü ortaya koymuştur. Bununla birlikte, kemokin sistemi karmaşıktır, çok sayıda ligand ve reseptörden oluşur. Belli bir basit kemokin veya kemokin reseptörünün hedef yararlı etkilerini belirtmek oldukça zor görünmektedir. Tabii ki, gelecekte yapılacak klinik denemelerin sonuçları için sabırla beklemek gerekir (126).

Biyoteknoloji ve MS immünolojisindeki gelişmeler sonucu araştırmacıların hastalığın etyolojisine dair bilgilerinin her geçen gün artması MS'te tedavide yeni hedeflerin oluşabileceğini göstermektedir. Bu konuda hayvan deneyleri ve deneysel çalışmalar devam etmektedir, tüm bu çalışmalar tıbbın ve nöroimmünolojinin bu çok kompleks hastalığını yakın bir zamanda çözebileceğimize dair umutları arttırmaktadır.

6. SONUÇ

Çalışmamız RRMS remisyon döneminde inflamatuvar sürece sitokin ve kemokinlerin eşlik ettiğini desteklemektedir. RRMS hastalarının CCL2 düzeyleri daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde düşük bulundu, CCL7 genetik poliformizminin MS riskini arttırması ve CCL7 kan düzeylerinin RRMS hastalarının remisyon döneminde çalışılmamış bir parametre olması ve bu konuya dair yeterli bilgi olmaması nedeni ile yeni çalışmalara ve geniş vaka serilerine ihtiyaç vardır. Ayrıca çalışmamızda hastaların gruplar arası CCL2, CCL7 ve IL2 düzeyleri arasında güçlü bir korelasyon vardı. Bu durum; çalıştığımız parametrelerin MS hastalık tanısında ve tedavi hedefleri açısından literatürdeki diğer otoimmün hastalıklarla (ülseratif kolit, skleroderma, psoriasis) uyumlu olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Çalıştığımız biomarkerlerden özellikle CCL2 ve CCL7 konusunda yapılan çalışmalar literatürde azdır. Son yıllarda hastalarda ve deney hayvanları üzerinde postmortem beyin dokusu lezyonlarında, BOS ve kan incelemeleri ile ilgili az sayıda çalışma olması ve hastaların aldığı tedavilere göre yeterli çalışma olmaması nedeni ile daha fazla ve geniş hasta gruplarını içeren uzun süreli çalışmaların gerekliliğini desteklemektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Mirza M. Multiple sklerozun etyoloji ve epidemiyolojisi. Erciyes Tıp Dergisi,2002;24 : 40-47.
- 2.Baumann N, and Pham-Dinh D. Biology of oligodendrocyte and myelin in the mammalian central nervous system. Physiological reviews, 2001;81.2:871-927.
3. AkyıldızEUand SavMA. Miyelin hastalıkları. Türkiye Ekopatoloji Dergisi, 2013;10:1-2 (2013).
4. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. Brain Pathology,2007 Apr;17(2):210-218.
5. Hickey WF. The pathology of multiple sclerosis: a historical perspective. J Neuroimmunol, 1999 Jul 1;98(1):37-44.
6. Flamm ES. The neurology of Jean Cruveilhier. Medical history, 1973:343-355.
7. Yahr MD, Goldensohn SS, and Kabat EA. Further studies on the gamma globulin content of cerebrospinal fluid in multiple sclerosis and other neurological diseases. Annals of the New York Academy of sciences, 1954;58.5:613-624.
8. Gonzalez-Scarano F, Grossman RI, Galetta S, Atlas SW and Silberberg DH. Multiple sclerosis disease activity correlates with gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging. Annals of neurology, 1987;21.3:300-306.
9. Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. Neurological sciences, 2001;22.2:117-139.
10. Alter M, Kahana E and Loewenson R. Migration and risk of multiple sclerosis. Neurology, 1978;28.11:1089-1089.

11. Ghezzi A., et al. Multiple sclerosis in childhood: clinical features of 149 cases. *Multiple sclerosis*, 1997; 3.1:43-46.
12. Fischman HR. Multiple sclerosis A new perspective on epidemiologic patterns. *Neurology*, 1982;32.8:864-864.
13. Calabresi PA. Diagnosis and management of multiple sclerosis. *Am Fam Physician*, 2004;70(10):1935-1944.
14. Alp R, Alp SI, Plancı Y, Yapıcı Z and Börü ÜT. The prevalence of multiple sclerosis in the north Caucasus region of Turkey: door-to-door epidemiological field study. *Nöropsikiyatri Arşivi*,2012;49:272-275.
15. Ascherio A and Munger KL. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: Epstein–Barr virus and multiple sclerosis: epidemiological evidence. *Clinical & Experimental Immunology*,2010;160(1):120-124.
16. MerrittHH. Multiple Sclerosis. Ed: Rowland PL and Pedley TA, Lippincott Williams & Wilkins, Merritt’s Neurology, pp:941-961,Philadelphia, 2005.
17. Sawcer S. The complex genetics of multiple sclerosis: pitfalls and prospects. *Brain*,2008;131(12):3118–3131.
18. Browne P., et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*,2014;83.11:1022-1024.
19. Ron M and Kahana E. Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmunity reviews*, 2010;9.5:A387-A394.

20. Tienari P, Bonetti A, Pihlaja H, Saastamoinen KP, Rantamaki T. Multiple Sclerosis in Genes And Geography. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2006;108: 223–226.
21. Sadiq SA, Miller JR. Demyelinating Diseases. Ed: Rowland PL, Merritt's Textbook of Neurology, pp:805-829, Williams & Wilkins. Baltimore, Philadelphia, Hong Kong 1995.
22. Coo H, Aronson KJ. A systematic review of several potential non-genetic risk factors for multiple sclerosis. *Neuroepidemiology*, 2004;23(1):1-12.
23. Siva A, Radhakrishnan K, Kurland LT, O'Brien PC, Swanson JW, Rodriguez M. Trauma and multiple sclerosis: a population-based cohort study from Olmsted County, Minnesota *Neurology*, 1993 Oct;43(10):1878-1882.
24. Dymment, DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 2004;3:104-110.
25. Sotgiu S., et al. Multiple sclerosis complexity in selected populations: the challenge of Sardinia, insular Italy. *European Journal of Neurology*, 2002;9.4:329-341.
26. Barcellos LF., et al. Heterogeneity at the HLA-DRB1 locus and risk for multiple sclerosis. *Human molecular genetics*, 2006;15.18: 2813-2824.
27. Kürtüncü M and Eraksoy M. Multipl Skleroz: Epigenetik Bir Hastalık Olabilir mi?. *Archives of Neuropsychiatry*, 2008;45:15-20.
28. Bolaños-Jiménez R., et al. Multiple sclerosis: An overview of the disease and current concepts of its pathophysiology. *J Neurosci Behav Health*, 2010;3: 44-50.

29. Cook SD. Evidence for an infectious etiology of Multiple Sclerosis.. Neurological disease and therapy, 2006;80:65.
30. Gay F. Bacterial toxins and Multiple Sclerosis. Journal of the Neurological Sciences, 2007;262:105–112.
31. Lin R, Charlesworth J, Van der Mei I nad Taylor BV. The genetics of multiple sclerosis. Pract Neurology, 2012 Oct;12(5):279-288.
32. Stinissen P, Jef R, and Jingwu Z. Autoimmune pathogenesis of multiple sclerosis: role of autoreactive T lymphocytes and new immunotherapeutic strategies. Critical Reviews™ in Immunology, 1997(17.1).
33. Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. Progress in biophysics and molecular biology, 2006;92.1: 60-64.
34. Garren H, Steinman L, and Lock C. The specificity of the antibody response in multiple sclerosis. Ann Neurology, 1998;43:4-6.
35. Storch M and Lanssmann H. Pathology and pathogenesis of demyelinating diseases. Curr Opin Neurology, 1997;10:186-192.
36. Kasper LH. Shoemaker J. Multiple sclerosis immunology: The healthy immune system vs the MS immune system, Neurology, 2010;5:2-8.
37. Hafler DA. Multiple sclerosis. J Clin Invest, 2004;113:788-794.
38. Lafaille JJ., et al. Myelin basic protein–specific T helper 2 (Th2) cells cause experimental autoimmune encephalomyelitis in immunodeficient hosts rather than protect them from the disease. The Journal of experimental medicine, 1997(186.2): 307-312.

39. Yang Y., et al. T-bet is essential for encephalitogenicity of both Th1 and Th17 cells. *The Journal of experimental medicine*, 2009;206.7:1549-1564.
40. Kurne A, Karabudak R, Aydın ÖF. Multipl Skleroz Patogenezinde Basamaklar-I: Nöroinflamasyondan Nörodejenerasyona. *Türk Nöroloji Dergisi*, 2006;1:5-13.
41. Dittel BN. CD4 T cells: balancing the coming and going of autoimmune-mediated inflammation in the CNS. *Brain Behav Immunology*, 2008;22(4):421-430.
42. Jiang H, Zhang SL, Pernis B. Role of CD8+ T cells in murine experimental allergic encephalomyelitis. *Science*, 1992;256(5060):1213-1215.
43. Man S, Ubogu EE, Ransohof RM. Inflammatory cell migration into the central nervous system: a few new twists on an old tale. *Brain Pathology*, 2007;17(2):243-250.
44. Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain*, 2000;123:1174-1183.
45. Neumann H, Medana IM, Bauer J. Cytotoxic T lymphocytes in autoimmune and degenerative CNS diseases. *Trends Neuroscience*, 2002;25(6):313-319.
46. McFarland HF and Martin R. Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity *Nat Immunol*, 2007; 8: 913-919.
47. Kebir H., et al. Preferential recruitment of interferon- γ -expressing TH17 cells in multiple sclerosis. *Annals of neurology*, 2009(66.3):390-402.
48. Bennett JL and Stüve O. Update on Inflammation, Neurodegeneration and Immunoregulation in Multiple Sclerosis: Therapeutic. Implications *Clin Neuropharmacol*, 2009; 32:121-132.

49. Navikas V and Link H. Review: cytokines and the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neurosci Res*, 1996;45:322-333.
50. Meinl E., et al. Humoral autoimmunity in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*, 2011(306.1):180-182.
51. Weber MS and Hemmer B. Cooperation of B Cells and T Cells in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Results Probl Cell Differ*, 2010; 51:115-126.
52. Racke MK. The role of B cells in multiple sclerosis: rationale for B-cell targeted therapies. *Curr Opin Neurol*, 2008;21:9-18.
53. Wu GF and Alvarez E. The immunopathophysiology of multiple sclerosis. *Neurologic clinics*, 2011(29.2): 257-278.
54. Link H and Huang YM. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *Journal of neuroimmunology*, 2006(180.1):17-28.
55. Vandvik B, Norrby E and Nordal HJ. Oligoclonal measles virus-specific IgG antibodies isolated from cerebrospinal fluids. Brain extracts and sera from patients with subacute sclerosing panencephalitis and multiple sclerosis. *Scand J Immunol*, 1976;5:979-992.
56. Cross AH. Humoral immunity in multiple sclerosis and its animal model, experimental autoimmune encephalomyelitis. *Immunol Res*, 2005;32(1-3):85-97.
57. Martino G. How the brain repairs itself: new therapeutic strategies in inflammatory and degenerative CNS disorders. *Lancet Neurology*, 2004; 3: 372-378.
58. Trapp BD., et al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 1998(338.5):278-285.

59. Barnett MH and Prineas JW. Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion. *Annals of neurology*, 2004(55.4): 458-468.
60. Platten M and Steinman L. Multiple sclerosis: trapped in deadly glue. *Nat Med*, 2005 Mar;11(3):252-253.
61. Martin R. Chapter 4: Immunology of Multiple Sclerosis. Ed: McDonald WI and Noseworthy JH. *Multiple Sclerosis 2*. Butterworth-Heinemann, Blue Boks of Practical Neurology, pp:33-58. Elsevier, Philadelphia, 2003.
62. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J et al. Heterogeneity of Multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*, 2000; 47:707-717.
63. Stadelmann C., et al. Multipl sklerozda kortikal patoloji. *Current Opinion in Neurology*, 2009(3.1):25-31.
64. Cartier L, Hartley O, Dubois-Dauphin M, Krause KH. Chemokine receptors in the central nervous system: role in brain inflammation and neurodegenerative diseases. *Brain Res Brain Res Rev*, 2005;48(1):16-42.
65. Popescu FB, Pirko I and Lucchinetti CF. Pathology of multiple sclerosis: where do we stand?. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology* 19.4, Multiple Sclerosis, 2013: 901-921.
66. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2001;50(1):121-127.

67. Compston A, Confavreux C, Lassmann H, McDonald WI, Miller D, Noseworthy J, Smith K, Wekerle H. McAlpine's Multiple Sclerosis. Fourth edition, pp:287-346, Churchill Livingstone Elsevier, London, 2005.
68. Öge E, Baykam B. Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Noroloji. pp:603-630, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul; 2011.
69. McDonnell GV. Clinical features of multiple sclerosis. Ed:Oger J. Multiple Sclerosis for the Practicing Neurologist, 1 edition.pp:7-18.World Federation of Neurology, Vancouver, 2009.
70. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM.Neurology in Clinical Practice. Ed: Tan E, Özdamar SE.Multipl Skleroz ve Santral Sinir Sisteminin Diğer Demiyelinizan Hastalıkları,Beşinci edisyon. pp:1583-1615, Veri Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2008.
71. Béthoux F. Fatigue and multiple sclerosis. Ann Readapt Med Phys,2006;49(6):355-360.
72. Lublin FD,Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis results of an international survey.Neurology,1996;46:907-911.
73. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology,1983;33:1444-1452.
74. Ozakbas S, Ormeci B, Idiman E. Utilization of the Multiple Sclerosis Functional Composite in Follow-up: Relationship to Disease Phenotype, Disability and Treatment Strategies. J Neurol Sci, 2005;232:65-69.
75. O'Connor P. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. An overview. Neurology, 2002;(59):1-33.

76. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*, 1983;13:227-237.
77. Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol*, 2011;69:292-302.
78. Karabudak R, Işık N and A. Siva. Multiple Sklerozda Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ankara: Bilimsel Tıp yayınevi, 2009:5-20.
79. Confavreux C and Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*, 2006;129(3):606-616.
80. Arnason BGW. Interferon beta-1b in MS. *Neurology*, 1993;43(6):641-643.
81. Sørensen PS., et al. Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Multiple Sclerosis Journal*, 2012(18.2):143-152.
82. Alpua M. Multipl Sklerozda Oral Tedavi Seçenekleri. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2014;16.3.
83. Krupp LB, Rizvi SA. Symptomatic therapy for underrecognized manifestations of multiple sclerosis. *Neurology*, 2002 Apr 23;58(8 Suppl 4):32-39.
84. Baykal Y, Karaayvaz M and Kutlu M. İnterlökinler. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 1998(18.2):77-84.
85. Rubin AL, Nelson LD. The solubl interleukin-2 receptors. Biology function and clinical application. *Ann Int Med*, 1990;113:619-627.
86. Zhang J., et al. Increased frequency of interleukin 2-responsive T cells specific for myelin basic protein and proteolipid protein in peripheral blood and cerebrospinal

fluid of patients with multiple sclerosis. The Journal of experimental medicine. 1994; 179.3:973-984.

87. Lindley IJD, Westwick J, Kunkel SL. Nomenclature announcement- the chemokines. Immunol Today. 1993;14:24.

88. Çağlar M, Kansu E. Kemokinler, kemokin reseptörleri ve inflamasyon. Ankem Dergisi. 2004;18:164-168.

89. Colvin BL, Thomson AW. Chemokines, their Receptors, and transplant outcome Transplantation, 2002;74:149-155.

90. Bonecchi R, Galliera E, Borroni EM, Corsi MM, Locati M, Mantovani A. Chemokines and chemokine receptors: an overview. Front Bioscience, 2009 Jan 1;14:540-551.

91. Baggiolini M, Loetscher P. Chemokines in inflammation and immunity. Immunol Today, 2000;21:418-420.

92. Murdoch C, Finn A. Chemokine receptors and their role in inflammation and infectious diseases. Blood, 2000;95:3032-3043.

93. Murphy PM, Baggiolini M, Charo IF, et al. International union of pharmacology. XXII. Nomenclature for Chemokine Receptors Pharmacol Review, 2000;52:145-176.

94. Politz O, Kodelja V, Guillot P, Orfanos CE, Goerdts S. Pseudoexons and regulatory elements in the genomic sequence of the beta-chemokine, alternative macrophage activation-associated CC-chemokine (AMAC)-1. Cytokine, 2000;12:120-126.

95. Kaplan AP, Chemokines, chemokine receptors and allergy. Int Arch Allergy Immunol, 2001;124:423-431.

96. Clark-Lewis I, Dewald B, Geiser T, Moser B, Baggiolini M. Platelet factor 4 binds to interleukin 8 receptors and activates neutrophils when its N terminus is modified with Glu-Leu-Arg. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993; 90:3574-3577.
97. Loetscher P, Seitz M, Baggiolini M, Moser M. Interleukin-2 regulates CC chemokine receptor expression and chemotactic responsiveness in T lymphocytes. *J Exp Med*, 1996;184:569-577.
98. Hancock WW, Gao W, Faia KL, Csizmadia V. Chemokines and their receptors in allograft rejection. *Curr Opin Immunol*, 2000;12:511–516.
99. Wong MM, Fish EN. Chemokines: attractive mediators of the immune response. *Sem Immunol*, 2003;15:5-14.
100. Bleul CC, Boehm T: Chemokines define distinct microenvironments in the developing thymus, *Eur J Immunol*, 2000;30:3371-3379.
101. Campbell JD, StinsonMJ, Simons FE, HayGlassKT: Systemic chemokine and chemokine receptor responses are divergent in allergic versus nonallergic humans, *Int Immunol*, 2002;14:1255-1262.
102. Luster AD. Chemokines-chemotactic cytokines thatmediate inflammation. *N Engl J Medicine*, 1998;338:436-445.
103. Zlotnik A, Yoshie O. Chemokines. A new classification system and their role in immunity, *Immunity*, 2000;12:121-127.
104. Çıtak F, Erkasar E, Çıtak Ç and Karadeniz C. Kemokinler Ve Hastalıklardaki Yeri. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 2002(22.2):210-216.
105. Ransohoff RM, Hamilton TA, Tani M, Stoler MH, Shick HE, Major JA, Estes MI, Thomas TM, Tuohy VK. Astrocyte expression of mRNA encoding cytokines IP-

- 10 and JE/MCP-1 in experimental autoimmune encephalomyelitis. *FASEB J*, 1993 ;7:592-600.
106. Hesselgesser J, Horuk R. Chemokine and chemokine receptor expression in the CNS. *J Neurovirol*, 1999;1: 13-26.
107. Dorf ME, Berman MA, Tanabe S, Heesen M, Luo Y. Astrocytes express functional chemokine receptors. *J Neuroimmunology*, 2000;111:109-121.
108. Campbell JJ and Butcher EC. Chemokines in tissue-specific and microenvironment-specific lymphocyte homing. *Current opinion in immunology*, 2000(12.3):336-341.
109. Gerard C, Rollins BJ. Chemokines and disease. *Nat Immunology*, 2001 Feb;2(2):108-115.
110. Catani MV, Corasaniti MT, Navarra M, Nisticò G, Finazzi-Agrò A, Melino G. gp120 induces cell death in human neuroblastoma cells through the CXCR4 and CCR5 chemokine receptors. *J Neurochemistry*, 2000 Jun;74(6):2373-2379.
111. Meucci O, Fatatis A, Simen AA, Miller RJ. Expression of CX3CR1 chemokine receptors on neurons and their role in neuronal survival. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000 Jul 5; 97(14):8075-8080.
112. Simpson J, Rezaie P, Newcombe J, Cuzner ML, Male D, Woodroffe MN. Expression of the beta-chemokine receptors CCR2, CCR3 and CCR5 in multiple sclerosis central nervous system tissue. *J Neuroimmunolgy*, 2000 Aug 1;108(1-2):192-200.
113. BOVEN, L. A., et al. Macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1 α), MIP-1 β , and RANTES mRNA semiquantification and protein expression in active

demyelinating multiple sclerosis (MS) lesions. *Clinical & Experimental Immunology*, 2000, 122.2:257-263.

114. Zang YC, Samanta AK, Halder JB, Hong J, Tejada-Simon MV, Rivera VM, Zhang JZ. Aberrant T cell migration toward RANTES and MIP-1 alpha in patients with multiple sclerosis. Overexpression of chemokine receptor CCR5. *Brain*, 2000 Sep;123 (Pt 9):1874-1882.

115. Conductier G., et al. The role of monocyte chemoattractant protein MCP1/CCL2 in neuroinflammatory diseases. *Journal of neuroimmunology*, 2010(224.1):93-100.

116. Mahad D., et al. Modulating CCR2 and CCL2 at the blood–brain barrier: relevance for multiple sclerosis pathogenesis. *Brain* 2006(129.1):212-223.

117. Mahad D and Ransohoff RM. The role of MCP-1 (CCL2) and CCR2 in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). *Seminars in immunology*. Vol. 15. No. 1. Academic Press, 2003.

118. Bennetts BH., et al. The CCR5 deletion mutation fails to protect against multiple sclerosis. *Human immunology*, 1997(58.1):52-59.

119. Simpson JE., et al. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 and other β -chemokines by resident glia and inflammatory cells in multiple sclerosis lesions. *Journal of neuroimmunology*, 1998(84.2):238-249.

120. Avşar T. Klinik Olarak Farklı Multipl Skleroz Alt Grubu Hastalarının Beyin Omurilik Sıvılarında Ms Biyobelirteçleri Çalışması. İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Moleküler Biyoloji ve Genetik Yüksek Lisans Tezi, 2009.

121. Çevik MU., et al. Multipl sklerozlu hastalarda serum prolidaz ve iskemi modifiye albümin düzeyleri. Journal of Clinical and Experimental Investigations, 2012;3(4):518-520.
122. Trotter JL, Kelly GC and Van der Veen RC. Serum cytokine levels in chronic progressive multiple sclerosis: interleukin-2 levels parallel tumor necrosis factor- α levels. Journal of neuroimmunology, 1991(33.1):29-36.
123. Erdil A., et al. Ülseratif Kolitli Hastalarda İmmün Aktivasyon Göstergeleri. Türkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology, 2003(14.3):121-125.
124. Tejera-Alhambra M., et al. Plasma biomarkers discriminate clinical forms of multiple sclerosis. PloS one 2015(10.6): e0128952.
125. Eyerich S, Eyerich K, Pennino D et al. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. J Clin Invest, 2009 Dec;119(12):3573-3585.
126. Szczuciński A and Losy J. Chemokines and chemokine receptors in multiple sclerosis. Potential targets for new therapies. Acta Neurologica Scandinavica, 2007; 115.3:137-146.

8. 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 monoplegi.
- 5.** Paraplegi, hemiplegi, 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. incelemede 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

Duyusal 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 başına 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, ağrıduyularında orta derecede azalma ve/veya proprioepsiyonda vücudun kafaaltında kalan bölümlerinin çoğunda kayıp

6. Kafa altında kalan bölümlerde temel olarak duyu kaybı

9. Bilinmeyen

Barsak ve Mesane Fonksiyonları

0. Normal

1. İdrara 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. Besinci 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 (DSS skorunu etkilemez)

2. Mental fonksiyonlarda hafif azalma

3. Mental fonksiyonlarda orta derecede bozulma

4. Mental fonksiyonlarda ileri derecede bozulma (orta dereceli kronik beyinsendromu)

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 0derece)
- 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 ambulator hasta, ancak bir FS'de orta derecede özürlülük (bir adet 2.derece) ve bir ya da iki FS 2. derece; veya beş FS 2. derecede (diğerleri 0 ya da 1)
- 4. 0: Yardımsız tam ambulator 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 ambulator 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 basına 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; özürnlük günlük aktiviteleri engelleyecek kadar ağırdır. (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS'de tek basına 5. derece, diğerleri 0veya 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 eşdeğerleri 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 geçişte 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 eşdeğerlerigenellikle 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

