



T. C.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı Başkanlığı

MULTİPL SKLEROZ TANILI HASTALARDA

CHİTİNASE 3 LİKE 1

VE

CHİTİNASE 3 LİKE 2 DÜZEYİ

Adı Soyadı

Dr. Bahar DEĞİRMENCİ

Danışman

Prof.Dr. Nebahat TAŞDEMİR

Diyarbakır - 2018



T. C.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı Başkanlığı

**MULTİPL SKLEROZ TANILI HASTALARDA
CHİTİNASE 3 LİKE 1
VE
CHİTİNASE 3 LİKE 2 DÜZEYİ**

Adı Soyadı

Dr. Bahar DEĞİRMENCİ

Danışman

Prof.Dr. Nebahat TAŞDEMİR

Diyarbakır - 2018

ÖNSÖZ

Mesleğimde eğitim dönemimin en önemli basamaklarından biri olan asistanlık sürecimde bana özveriyle bilgilerini ve deneyimlerini esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mehmet Ufuk Aluçlu olmak üzere Prof. Dr. Yusuf Tamam ve diğer değerli bölüm hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince ve tezimde bana desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Nebahat Taşdemir'e,

Tezimin her sürecinde bilgilerini ve deneyimlerini benden esirgemeyen değerli arkadaşım Uzman Dr. Berçem Taşın'e,

Ekip olarak tez sürecinde keyifle bana yardımlarını esirgemeyen hemşire, personel, teknisten ve sekreter arkadaşlarıma,

Tezimin laboratuvar çalışmalarında bana yardımcı olan Doç. Dr. İbrahim Kaplan'a,

En önemlisi bütün zorluklarına rağmen bana manevi destekleri olan yavrularım ve değerli eşime sonsuz teşekkürler...

Dr. Bahar DEGİRMENCİ

Diyarbakır 2018

ÖZET

Amaç: Multipl Skleroz (MS) ; merkezi sinir sisteminin (MSS) yineleyici ya da ilerleyici, inflamatuvar, demiyelinizan, dejeneratif hastalığıdır. Genetik yatkınlık zemininde çevresel etmenler ve otoimmün yanıt hastalık patogeneğinde suçlanan önemli faktörlerdir. Memelilerde kitin sentezlenmemesine rağmen, yıkım olan yerlerde mutasyonlar sonucu kitinaz ve kitinaz benzeri proteinler sentezlenebilmektedirler. Yürütülen son çalışmalarda, MS,artrit, astım ve inflamatuvar barsak hastalığı olanlarda kitinaz düzeyleri değerlendirilmiş ve kitinazların inflamatuvar süreçlerde ve doku yenilenmesinde önem arzettiği görülmüştür. Ayrıca Klinik İzole Sendromlu(CİS) hastaların serebrospinal sıvılarında Chitinase 3 like 1(CHI3L1) düzeyi yüksek bulunanlarda daha sonra MS geliştiği görülmüştür. Biz bu çalışmamızda sağlıklı kişilerle, MS tanılı hastaların atak ve remisyon dönemlerinde CHI3L1 ve Chitinase 3 like 2(CHI3L2) düzeylerini karşılaştırıp, hastalık aktivitesi ve prognoz ile korelasyonunu ortaya koymayı ve MS in tanı ve tedavisine katkıda bulunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda klinik ve tanısal testler sonucu 2010 Mc Donald kriterlerine göre kesin MS tanısı alan 40 hasta ve 40 sağlıklı gönüllü alındı. MS tanısı almış hastalardan atak döneminde ve ataktan en az bir ay sonra remisyon döneminde olmak üzere iki kez, sağlıklı kontrol grubundan bir kez kan örneği alındı. MS hastalarında atak ve remisyon döneminde ölçülen CHI3L1 ve CHI3L2 düzeyleri kendi arasında ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Çalışılan parametreler hastalık süresi, atak sıklığı, Expanded Disability Status Scale (EDSS), uygulanan tedavi, cinsiyet, aile öyküsü ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) lezyon yükü ile karşılaştırıldı.

Bulgular: CHI3L1 düzeyi MS atak dönemindeki hastalarda MS remisyon dönemindeki hastalar ve kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. MS remisyon dönemindeki hastalar ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. CHI3L2 düzeyi MS atak ve MS remisyon dönemindeki hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. MS atak ve MS remisyon dönemindeki hastalar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. İmmünmodulator ilaç kullanan MS hasta grubunda CHI3L1 ve CHI3L2

düzeylerinde anlamlı bir farklılık olmayıp, ilaç kullanmayan MS hasta grubunda ilaç kullananlara kıyasla değerler daha yüksek saptandı. Aile öyküsü, cinsiyet ve MRG da lezyon yükü ile CHI3L1 ve CHI3L2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi.

Sonuç: Çok önemli immün temelli sistemik bir hastalık olan MS ‘de, patogeneizde CHI3L1/ CHI3L2 aksının yer aldığı ancak başka mekanizmaların da hastalık patogenezine katkıda bulunduğu düşünüldü.

Anahtar Sözcükler: Multipl skleroz, Chitinase 3 like 1, Chitinase 3 like 2

ABSTRACT

Objective: Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory, demyelinating and degenerative disease of central nervous system (MSS) which can be progressive or relapsing. Environmental factors and autoimmune response are important factors that can be blamed for pathogenesis of the disease on the basis of genetic predisposition. Despite the absence of chitin synthesis in mammals, chitinase and chitinase-like proteins can be synthesized at sites of degradation due to mutations. Recent studies examined the levels of chitinase in MS, arthritis, asthma and inflammatory bowel disease and reported that chitinase is important in inflammatory processes and tissue regeneration. In this study, we aimed to compare CHI3L1 and CHI3L2 levels in healthy subjects and patients with multiple sclerosis during exacerbation and remission periods and whether correlate with disease activity and prognosis and to contribute to the diagnosis and treatment of MS.

Material and Methods: 40 patients diagnosed with definite MS according to 2010 Mc Donald criteria as a result of clinical and diagnostic tests in Neurology Department of Dicle University Medical Faculty and 40 healthy control group were included in this study. Blood sample was taken from control-group for once and twice from patients diagnosed with definite MS, once during the attack period and once at least one month after attack in the remission period. CHI3L1 and CHI3L2 levels of MS patients measured during attack and remission periods were compared with each other and with control-group. The studied parameters were compared with the duration of disease, attack frequency, sex, family history, Expanded Disability Status Scale (EDSS), the applied treatment and Magnetic Resonance Imaging (MRI) lesion load.

Results: CHI3L1 levels were significantly higher in patients with MS attack than the control group and MS patients in the remission period. There was no significant difference between the control group and the patients with MS in the remission period. CHI3L2 levels were lower in patients with MS attack and MS remission than the control group. There was no significant difference between the patients with MS attack and the patients with MS in the remission period. There was no significant difference in CHI3L1 and CHI3L2 levels in the MS patient group using immunomodulator drug, and the values

were higher in the MS group without drug use than in the drug users. There was no statistically significant correlation between CHI3L1 - CHI3L2 values and family history, gender, lesion load in MRI.

Conclusion: MS, a very important immune-based systemic disease, was thought to involve the CHI3L1 / CHI3L2 axis in the pathogenesis, but other mechanisms were also thought to contribute to the disease pathogenesis.

Key Words: Multiple Sclerosis, Chitinase 3 like 1, Chitinase 3 like 2



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
ÖZET	II
ABSTRACT	IV
İÇİNDEKİLER	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2. 1 Multipl Skleroz	3
2. 1. 1 Tanım ve Tarihçe.....	3
2. 1. 2 Epidemiyoloji.....	3
2. 1. 3 Etyopatogenez	3
2. 1. 4 Patoloji.....	7
2. 1. 5 Klinik Özellikler	10
2. 1. 6 Sınıflandırma.....	13
2. 1. 7 Tanı.....	14
2. 1. 8 Ayırıcı Tanı.....	19
2. 1. 9 Tedavi	21
2. 2 Kitin ve Kitinazlar.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3. 1 Katılımcıların Seçimi	26
3. 2 Çalışma Yöntemi.....	27
3. 3 İstatistiksel Analiz.....	28
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ	45
7. KAYNAKLAR.....	46
8. EKLER	54
EK 1-EDSS Skalası.....	54

KISALTMALAR

MS : Multiple skleroz
MSS :Merkezi Sinir Sistemi
AMCase :Acidic mammalian chitinase
YKL-39 :Chitinase 3 like 2
Ym1 :Chitinase 3 like 3
Th :T Helper(Yardımcı T Hücreleri)
CHI3L1 :Chitinase 3 like 1
CHI3L2 :Chitinase 3 like 2
ACTH :Adrenokortikotropik Hormon
MRG :Manyetik Rezonans Görüntüleme
DTPA :Dietilen Triamin Pentaasetik Asit
ABD :Amerika Birleşik Devletleri
MBP :Miyelin Bazık Protein
INF- γ :İnterferon gama
IL :İnterlökin
TNF- α :Tümör Nekroz edici Faktör Alfa
DM :Diyabetes Mellitus
KBB :Kan Beyin Bariyeri
MSS :Merkezi Sinir Sistemi
ASH :Antijen Sunan Hücreler
BOS :Beyin Omurilik Sıvısı
IG :İmmün Globulin
EBV :Epstein-Bar Virüs
HHV-6 :Human Herpes Virüs 6
VZV :Varisella Zoster Virüs
DNA :Deoksiribo Nükleik Asit
MOG :Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein
VEP :Visual Evoked Potantials(Görsel uyandırılmış potansiyel)
INO :İnter Nükleer oftalmopleji
RRMS :Relapsing Remitting Multiple Sclerose

SPMS :Seconder Progresif Multiple Sclerose
PPMS :Primer Progresif Multiple Sclerose
RPMS :Relapsing Progresif Multiple Sclerose
EDSS :Expanded Disability Status Scale
OKB :Oligo Klonal Band
LDKMS :Laboratuar Destekli Kesin Multipl Skleroz
CIS :Klinik İzole Sendrom
Gd :Gadolinyum
JCV :John Cunningham Virüs
CADASIL : Serebral Otozomal Dominant Arteriopati Subkortikal İnfakt ve
Lökoensefalopati
NO :Nitrit Oksit
NMO :Nöro Miyelitis Optica
NMODS : Nöro Miyelitis Optica Spektrum
EFNS :Avrupa Nöroloji Federasyonu
GA :Glatiramer Asetat
C :Karbon
PMNL :Poli Morfo Nükleer Lökosit
MCP :Monosit Kemotaktik Protein
ENA :Epithelial-Neutrophil Activating Peptide
HIV :İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
KOAH :Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KKY :Konjestif Kalp Yetmezliği
KBY :Kronik Böbrek Yetmezliği
SPSS :Statistical Package For The Social Sciences
HC :Sağlıklı kontrol grubu
TNFRSF21 : Tümör Nekrozis Faktör Reseptör Süper Ailesi Üyesi-21
IDS : Iduronat 2-Sülfataz

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Mc Donald kriterleri.....	16
Tablo 2: Alansal ve zamansal yayılım ile ilgili MRG kriterleri (McDonald 2001, 2005) ..	17
Tablo 3: Revize (2010) Mc Donald kriterleri.....	18
Tablo 4: Gruplarda özelliklere ait tanımlayıcı istatistikler.....	29
Tablo 5: MS hastası ve kontrol grubunun yaşa göre istatistikleri	30
Tablo 6: MS hastaları ve kontrol gruplarına göre yaş frekans dağılımı.....	30
Tablo 7: MS hastalarının MRG bulguları ve tedavi süreçleri	32
Tablo 8: MS hastalarının atak EDSS ve remisyon EDSS istatistikleri	32
Tablo 9: MS hastası ve kontrol gruplarının atak ve remisyon CHI3L1, atak ve remisyon CHI3L2 değerlerine ait karşılaştırma değerleri	33
Tablo 10: MS hastalarında atak dönemindeki CHI3L1 değerinin tedavi basamaklarına göre karşılaştırılması	35
Tablo 11: MS hastalarında remisyon dönemindeki CHI3L1 değerinin tedavi basamaklarına göre karşılaştırılması	35
Tablo 12: MS hastalarında atak dönemindeki CHI3L2 değerinin tedavi basamaklarına göre karşılaştırılması	35
Tablo 13: MS hastalarında remisyon dönemindeki CHI3L2 değerinin tedavi basamaklarına göre karşılaştırılması	36
Tablo 14: MS hastalarında atak dönemindeki CHI3L1 değerinin aile öyküsüne göre karşılaştırılması	36
Tablo 15: MS hastalarında remisyon dönemindeki CHI3L1 değerinin aile öyküsüne göre karşılaştırılması	36
Tablo 16: MS hastalarında atak dönemindeki CHI3L2 değerinin aile öyküsüne göre karşılaştırılması	37
Tablo 17: MS hastalarında remisyon dönemindeki CHI3L2 değerinin aile öyküsüne göre karşılaştırılması	37
Tablo 18: MS hastalarında atak ve remisyon dönemlerindeki CHI3L1 ve CHI3L2 değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması	38
Tablo 19: MS hastalarında atak ve remisyon dönemlerindeki CHI3L1 ve CHI3L2 değerlerinin MRG tutulum bölge sayısına göre karşılaştırılması	39

Tablo 20: MS hastalarında atak sırasında CHI3L1 ve CHI3L2 değerlerinin kullanılan ilaçlara göre karşılaştırılması.....	40
Tablo 21: MS hastalarında remisyon döneminde CHI3L1 ve CHI3L2 değerlerinin kullanılan ilaçlara göre karşılaştırılması.....	40
Tablo 22: MS hasta grubunda; atak EDSS, remisyon EDSS, yaş, hastalık süresi (yıl), atak sıklığı ile atak CHI3L1 ve CHI3L2, remisyon CHI3L1 ve CHI3L2 parametreleri arasındaki ilişki	42

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: MS’de immün paternler	7
Şekil 2: MS ‘ te otoimmün mekanizmalar ve patogeneze.....	9
Şekil 3: Hasta ve kontrol gruplarına göre yaş frekans grafiği	30
Şekil 4: MS grubu cinsiyet dağılımı	31
Şekil 5: Kontrol grubu cinsiyet dağılımı.....	31
Şekil 6: CHI3L1 in ortalama değerleri	34
Şekil 7: CHI3L2 in ortalama değerleri	34

1. GİRİŞ VE AMAÇ

MS, MSS ak maddesinin yineleyici ya da ilerleyici inflamatuvar, demiyelinizan hastalığıdır. 20-40 yaşları arasında, travmadan sonra en sık karşılaşılan önemli bir özürllülük nedenidir (1). Seyir oldukça değişkendir ancak çoğu hasta başlangıçta düzelmenin tam ya da tama yakın olduğu relapslar yaşar ve relapslar arasında klinik remisyondadır. Hastalığın primer progresif formunda cinsiyet baskınlığı yoktur ancak bunun dışındakilerde kadınlar erkeklerden yaklaşık iki kat sık etkilenirler. MS in etyolojisi bilinmemektedir. Muhtemelen çevresel faktörlerle duyarlılık genleri arasındaki karmaşık etkileşimlerden kaynaklanır (2).

Hastalık sürecinin çok çeşitli belirtileri ve değişken seyri olması sebebiyle, demiyelinizasyon hastalıkların basit klinik bulgulardan, ölüme kadar geniş klinik yelpazesi vardır. MS te klasik olarak, MSS aksonlarında demiyelinizasyon vardır. Miyelin kaybı vasküler, glial kısımları ve aksonaları etkileyen diğer patolojik süreçleri ortaya çıkarır(3).

MS'in patolojik işareti beyin ya da m. spinalisteki plaklardır. MS plaklarının oluşumunda önemli olabilecek birçok mekanizma ileri sürülmüştür; otoimmünite, genetik yatkınlık, infeksiyon ve diğer çevresel etkenler, rastlantısal demiyelinizasyon(1).

MS çok çeşitli klinik tablolara yol açabilir(1). Klinik olarak izole bir sendrom (örn. Optik nörit, transvers miyelit ya da bir beyin sapı ya da serebellar sendrom) tüm vakaların yaklaşık %85-90 ında hastalık başlangıcını haber verir(2). MS de başlangıç belirtileri motor, duysal, görme bozukluğu, ataksi/tremor, diplopi, vertigo, sfinkter kusuru ve diğer olarak sayılabilir(1).

Atak; akut veya subakut başlayan günler içinde artan ve sonrasında kısmi düzelmenin görüldüğü nörolojik disfonksiyon olarak tanımlanabilir. Atak tanısı için nörolojik defisit 24 saatten uzun sürmesi gerekmektedir. İki atak arası dönem en az 1 ay olarak tanımlanmıştır(4).

Kitinazlar hidrolaz ailesine mensup olup, tek hücreli parazitler, mantarlar ve nematodlar dahil olmak üzere birçok patojenin dış yapısında mevcut olup, polisakkarit yapıdaki kitini parçalama kabiliyetine sahiptirler(5,6). Memelilerde kitin sentezlenmemesine rağmen, yıkım olan yerlerde mutasyonlar sonucu kitinaz ve kitinaz benzeri proteinler sentezlenebilmektedirler(7). CHI3L1, Chitotriosidase, YKL-39, Ym1, Acidic mammalian

chitinase(AMCase), Oviduct-specific glycoprotein ve Stabilin-1-interacting chitinase-like protein bu ailenin üyelerine mensupturlar. Bu salgılanan belirsiz protein kalıntıları vücutta fizyolojik ve biyolojik role sahiptirler. Yürütülen son çalışmalarda, MS,artrit, astım ve inflamatuvar barsak hastalığı olanlarda kitinaz düzeyleri değerlendirilmiş ve kitinazların inflamatuvar süreçlerde ve doku yenilenmesinde önem arzettiği görülmüştür. . Hayvan alerji modellerinde ve astım hastalarının hava yollarında T Helper2(Th2) inflamasyonu sırasında akciğerde AMCase miktarında artış elde edilmiştir(8).

Dahası, CHI3L1 in inflamatuvar barsak hastalığı olan kişilerde barsak inflamasyonunun derecesiyle ilgili olduğu tespit edilmiştir(9). CIS'lı hastaların serebrospinal sıvılarında CHI3L1 düzeyi yüksek bulunanlarda daha sonra MS geliştiği görülmüştür(10). Kitinazlar; kondrositler, sinovisitler ve fibroblastlar gibi bağlayıcı doku hücrelerinin büyümeyi uyarması, doku yapılanmasında artış arzeden durumlarla ilişkili bulunmuştur(11). CHI3L1 in vasküler endotelial hücrelerde migrasyon ve adezyonu arttırdığı ve bu enzimin anjiogeneziste rol oynadığı gösterilmiştir(12).

Biz bu çalışmamızda sağlıklı kişilerle, MS tanılı hastaların atak ve remisyon dönemlerinde CHI3L1 ve CHI3L2 düzeylerini karşılaştırıp, hastalık aktivitesi ve prognoz ile korelasyonunu ortaya koymayı ve MS in tanı ve tedavisine katkıda bulunmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1 Multipl Skleroz

2 . 1 . 1 Tanım ve Tarihçe

MS olgusuna dair en eski tanımlar 14. yüzyılda yaşayan St Lidwina' ya aittir. Tarihi metinler MS ile birçok ortak özelliği olan bir hastalığa yakalandığını anlatmaktadır. Hastalığın patolojik tanımı ise ilk olarak 1838 yılında Robert Carswell ve 1841 yılında Jean Cruveilhier tarafından yapılmıştır . Carswell, anatomi atlasında lezyonların patolojisini tanımlamasına rağmen, hastalık ile ilgili herhangi bir klinik özellik kaydetmemiştir. Cruveilhier, hastalığın ayrıntılı nöropatolojik özelliklerini anlattığı 4 vaka yayınlamıştır. 1849 yılında ise Freidrich Theodore von Frerichs, hastalığın klinik ve patolojik özelliklerini açıklamış ve yaşayan olguda ilk klinik tanıyı koymuştur (13, 14, 15).

MS bugünkü anlamda klinik ve patolojik özellikleri ile ilk olarak 1868 yılında Jean-Martin Charcot tarafından tanımlanmıştır. Hastalığın anlaşılmasında büyük ilerlemeye yol açan Charcot, bu klinik rahatsızlığı 'sclérose en plaques' (plak sklerozu) olarak tanımlamış, hastalığın klinik ve patolojik özelliklerinin diğer hastalıklardan farklı olduğunu vurgulamıştır (16). 1933' te Rivers, Sprint, ve Berry, MS' in bir hayvan modeli olan Deneysel Otoimmün ensefalomyelit' i (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis, EAE) tanımlamışlar ve MS immünopatogenezinin anlaşılmasına önemli katkı sağlamışlardır (14) .

1965 yılında Schumacher, hastalığın ilk olarak tanı kriterlerini belirlemiş, 1970 yılında Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) tedavisinin akut atakta iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilmiş ve 1980' li yıllarda immünsüpresif tedaviler gündeme gelmiştir (14). Son yıllarda MRG gibi görüntüleme yöntemleri ile beyin ve spinal korddaki lezyonların gösterilmesi hastalığın tanısında önemli ilerlemeler sağlamıştır. 1981 yılında Ian Young, MRG' nin MS teşhisinde uygulanmasını gösteren bir makale yayınlamış, sonraki yıllarda Grossman, Gadolinyum- DTPA ajanı kullanarak bazı MRG lezyonlarının bu ajanı tutarken bazılarının tutmadığını saptamıştır. Gelişen MRG teknolojileri, hem hastalık seyrinin takibinde hem de tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde bu incelemeyi önemli hale getirmiştir (16) .

2. 1. 2 Epidemiyoloji

MS nadir görülen bir hastalık değildir. MS sıklığının kadınlarda, beyaz ırkta, aile öyküsü olanlarda, sosyoekonomik düzeyi gelişmiş toplumlarda arttığı belirtilmiştir. Belirtiler genellikle genç erişkinlik döneminde(20-40 yaş) ortaya çıkar ve çocukluk çağında ya da 50 yaşından sonra başlaması nadirdir (1, 2).

Dünyada yaklaşık 2, 5 milyon insan etkilenmiş olup, sadece ABD’de(Amerika Birleşik Devletleri) bu sayı 400. 000 dir. Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika, Güney Kanada, Güney Avustralya ve Yeni Zellanda’da sıklığı artmıştır. Bu bölgelerdeki prevalans 60/100. 000 düzeyindedir. En yüksek prevalans 300/100. 000 ile Orkney Adaları’nda tespit edilmiştir. Beyaz ırk ve Avrupa kökenlilerde daha sık, siyah ırk ve Asya kökenlilerde daha seyrek olarak görülmektedir. Türkiye hastalığın sık görüldüğü Kuzey Avrupa ile nispeten seyrek görüldüğü Asya arasındaki bir bölgede konumlanmaktadır. Sıklığı 1/2500 olduğu tahmin edilmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar enlem artışı ile MS sıklığı arasında pozitif yönde bir ilişki olduğunu göstermiştir(17, 18, 19).

Yüksek riskli bir bölgeden düşük riskli bir bölgeye göç eden kişilerin beraberlerinde kısmen de olsa mevcut risk düzeyini taşıdıkları ortaya konmuştur. Göç yaşı 15’in üzerinde ise göç edilen ülkenin prevelansı; göç yaşı 15’in altında ise terk edilen ülkenin prevelansı ile uyumlu olduğu saptanmıştır. Prevelanstaki değişkenliğin beslenme alışkanlıkları, enfeksiyöz ajanlar, ısı-nem değişimleri, güneş ışığına maruziyet gibi çevresel etkenler ile açıklanabileceği belirtilmiştir.

MS hastalarının yaklaşık %15’inde ailede etkilenmiş başka bir birey vardır. En yüksek risk ise hastanın kardeşlerinde mevcuttur. Birinci derecede akrabalarda risk %3-5 oranında saptanmıştır. Monozigot ikizlerde bu oran %25-30’lara kadar çıkmaktadır, dizigotlarda ise %2-4 arasındadır(20).

2. 1. 3 Etyopatogenezi

Yukarıda da değinildiği üzere MS’ın patogenezi, birden çok gen ve aynı şekilde birden çok çevresel faktörün karşılıklı karmaşık etkileşimi belirleyici olmaktadır (21).

MS'de; başta miyelin bazik protein (MBP) olmak üzere, miyelin oligodendrosit glikoprotein ve diğer miyelin proteinleri gibi self antijenlere karşı, spesifik otoreaktif T hücrelerinin otoimmün aktivasyon oluşturduğu çalışmalarda gösterilmiştir (22). MS'in patogenezinde rol alan immün mekanizmaların, Th1 yönündeki farklılaşmanın yanında Th17, regülatör T (Treg) ve B lenfositleri gibi hücreleri ve sitokinleri de kapsadığı bilinmektedir (23).

T helper hücreleri tüm antijen spesifik immün cevapta merkezi bir role sahiptir ve 2 alt tipi mevcuttur (Th1-CD8+ ve Th2-CD4+) Th1 hücreleri hücresel bağışık yanıtta esastır, tümör ve intrasellüler patojenlere karşı (virüsler) yanıtta rol alırlar. Bu hücreler interferon-gama (INF- γ), interlökin-2 (IL-2) ve tümör nekroze edici faktör-alfa (TNF- α) sekrete ederler. Otoimmün hastalıklarda Th1 hücreleri vücudun kendi proteinlerine karşı yönelirler. MS, tip1 DM (diyabetes mellitus) ve inflamatuvar barsak hastalıkları Th1 hücreleri aracılığı ile oluşmaktadır. Th2 hücreleri ise antikor aracılıklı bağışık yanıtta rol alırlar, interlökin-4 (IL-4) ve interlökin-5 (IL-5) sekrete ederler. Ekstrasellüler patojenlere (bakteri ve parazit) konak yanıtında Th2 hücreleri gerekir (24).

Oluşan otoimmün sürece, adhezyon molekülleri, kostimülatör moleküller (B7, CD40), inflamatuvar sitokinler, B hücreleri ve mononükleer hücreler katılır ve periferdeki bu inflamatuvar elemanlar kan beyin bariyerini (KBB) aşarak MSS'e taşınır (25) ; bunun sonucunda MSS hücrelerinin - astrosit ve mikroglia gibi- devreye girdiği daha karmaşık bir immün yanıt ortaya çıkar. Oluşan inflamasyonla; oligodendrosit, miyelin ve aksonlarda hasar oluşması ile nörolojik özrürlük oluşur (26) .

Akut lezyonlardaki inflamatuvar süreç; antijen sunan hücrelerin (ASH) aktive olarak CD4+Th1 hücrelerine antijeni sunmalarıyla başlar. IFN- γ ve TNF üreten CD4+ Th1 yanıtı, IL-17 ve IL-23 sentezleyen CD4+Th17 ile birlikte tetiklenmektedir (27). IL-17, IL-23 ve IFN- γ ; inflamatuvar sürecin periferden KBB'ni aşarak MSS'ye geçişine, adezyon moleküllerinin sentezi ve lökosit göçünün kontrolüne katkıda bulunurlar (28). Sitotoksik özellikleri olan CD8+T hücreleri, akson kaybı, oligodendrosit ölümü ve vasküler geçirgenlikte artışa sebep olarak nöronal dejenerasyona neden olur(29).

B hücreleri, MS'te sadece Beyin omurilik sıvısı(BOS)'nda IgG sentezinde artış ve oligoklonal bant oluşumundan sorumlu tutulurken; günümüzde T hücrelerine antijen sunumu ve sentezledikleri sitokinler ile hastalığın akut safhasındaki inflamatuvar yanıtların oluşmasından da sorumlu tutulmaktadır (30-32).

Otoimmün hastalıkların etyopatogenezinde virüslerin de rolü olabileceğine dair yapılan hayvan deneyleri ve moleküler genetik çalışmalarında; MS ile en fazla ilişkilendirilen mikroorganizmalar epstein-bar virüsü (EBV) ve human herpes virüs 6 (HHV-6) olmuştur. Bu virüslerin self antijenleri moleküler olarak miyelin benzerliği gösterirler. Bu benzerlik sonucunda miyelin proteinlerine karşı olan immün toleransın bozulmasıyla otoimmün reaksiyonları başlattıkları öne sürülmektedir(33, 34). Bazı çalışmalarda; varicella zoster virüsü (VZV), MS ile bağlantılı bulunmuştur. Bir vaka kontrol çalışmasında; MS akut atak hastalarının BOS'da VZV-DNA ile aynı viral parçacıklar gösterilmiştir (35).

Yapılan çalışmalarda sigaranın da MS için risk faktörü olduğu saptanmıştır(36, 37). Sigaranın relapsing-remitting MS(RRMS) formundan sekonder progresif MS(SPMS) formuna dönüşümünü hızlandığını destekleyen çalışmalar vardır (38). Sigaranın solunum yolu enfeksiyonlarını kolaylaştırarak; MS etyopatogenezinde rol oynayan enfeksiyöz ajanların vücutta daha çok enfeksiyona sebep olması MS riskini artırdığı öne sürülmektedir (39).

Yüksek östrojen seviyesi Th1 oluşumunu azaltarak, Th2 oluşumu yönüne çevirerek antiinflamatuvar etki gösterir (40, 41). Bu da hamilelik döneminde atakların azalmasını açıklamamıza yardımcıdır(42).

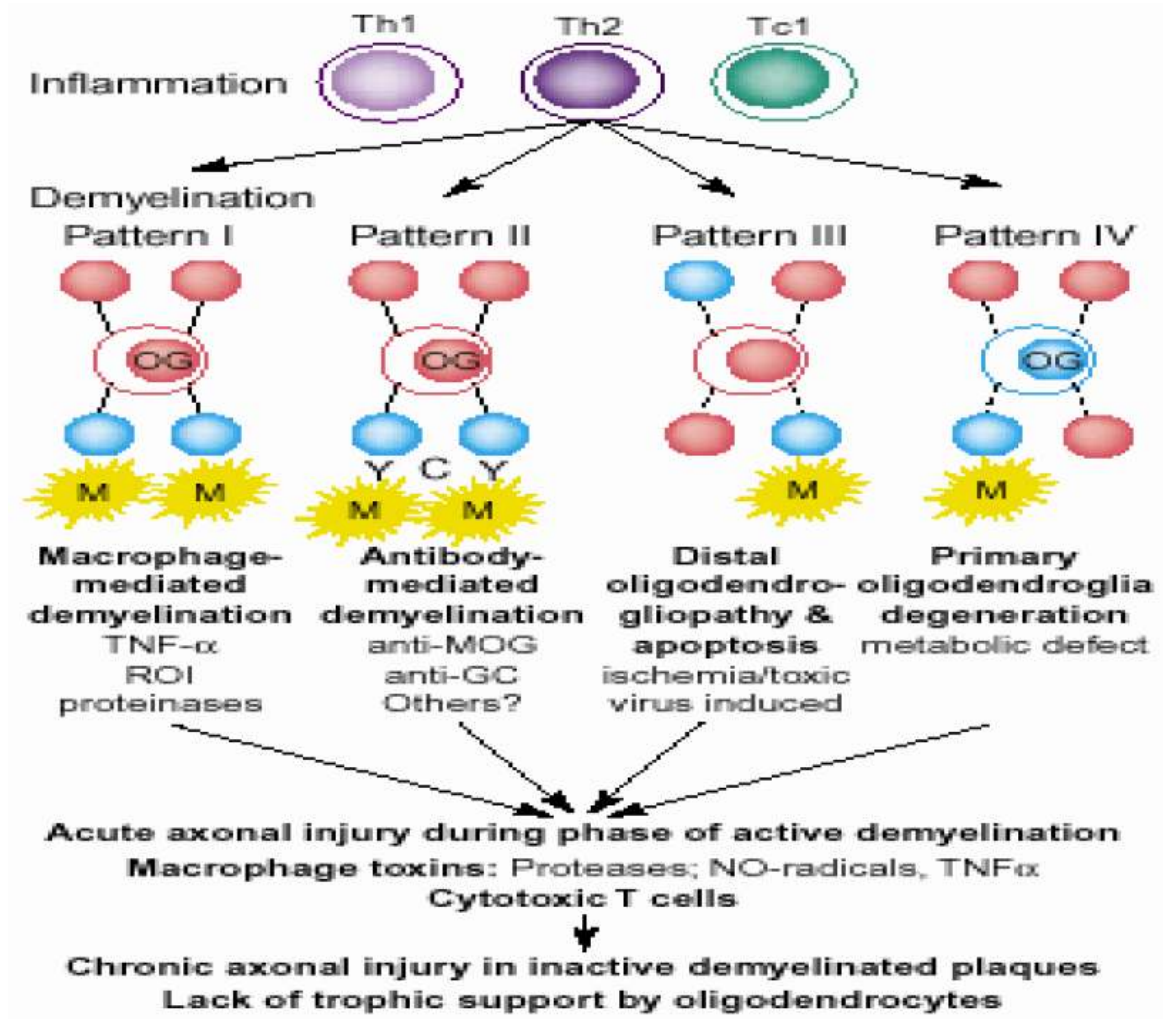
Lucchinetti ve ark. MS lezyonları üzerinde yaptıkları nöropatolojik incelemeler sonucu, demiyelinizasyon mekanizmalarına göre dört farklı lezyon paterni tanımlamışlardır.

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

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

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

Patern IV'de ise primer oligodendrosit hasarı ön plandadır. Bu sınıflandırma da MS patogenezinin kompleks ve heterojen doğasını yansıtmaktadır(43).



Şekil 1:MS’de immün paternler (44).

2. 1. 4 Patoloji

MS, iki farklı yüzü olan bir hastalıktır. Doku zedelenmesi ve sonuçta ortaya çıkan nörolojik bozukluktan, en az iki farklı patofizyolojik mekanizma sorumludur. MS patogenezinde ilk adım nöroinflamasyon, ikinci adım ise dönüşümsüz olan nörodejenerasyondur (44).

Hastalığın erken döneminde egemen süreç; periferde başlayan, MSS’de perivasküler inflamatuvar lezyonla sonuçlanan immün aktivasyondur. Bu sürecin klinik yansımaları, relaps (atak) ve remisyon (düzelme, iyileşme) dur. Hastalığın geç döneminde ise MSS’ye yerleşmiş mekanizmalar egemen olmaya başlar. Bunlar primer nörobiyolojik-nörodejeneratif süreçlerdir. İmmün aracılı süreç, MSS içinde sınırlanmıştır ve giderek artan

yetersizliğe yol açar. Periferal immün aktivasyon ile başlayan ve giderek MSS'ye sınırlanan mekanizmalar, günümüz çalışmalarının en önemli ilgi odağını oluşturmaktadır (45).

MS klinik, immünolojik, immünogenetik ve nöropatogenetik heterojenitesi nedeniyle günümüze kadar sırlarını korumuş bir hastalıktır. MS olasılıkla çoklu mekanizmalarla ortaya çıkmaktadır. Hastalığın erken döneminde, inflamasyonun eşlik ettiği atak- iyileşme ile giden seyir ve onu izleyen ilerleyici kötüleşme, MS'in iyi bilinen ve ilgi çekici özelliğidir. Hastalığın erken dönemindeki atak frekansı, ilerleme başlangıcına kadar geçen dönemi etkiler. Ancak bir kez kalıcı sakatlık oluşursa, sakatlık / ilerleme oranı ataklardan etkilenmez (46).

MS'de erken inflamasyon ve takip eden ilerleme arasındaki belirgin farklılık inflamasyon, nörodejenerasyon paradoksuna işaret eder. MS'de beyin atrofisi T2 lezyon yükünden bağımsızdır (47).

Diffüz beyaz cevher zedelenmesi ve aksonal kayıp, beyaz cevherde lezyon sayısının çok az olmasına karşın şiddetli olabilir(48). Ayrıca manyetik rezonans spektroskopisi, MS'de normal görünümlü beyaz ve gri cevherde de patolojinin varlığını göstermektedir. Bu gözlemler, MS'de doku zedelenmesinin iki bağımsız olay; nöroinflamasyon (olasılıkla beyaz cevher lezyonlarına yol açar) ve nörodejenerasyon (olasılıkla yaygın ve ilerleyici lezyonsuz doku zedelenmesinden sorumludur) ile oluştuğu görüşünü destekler.

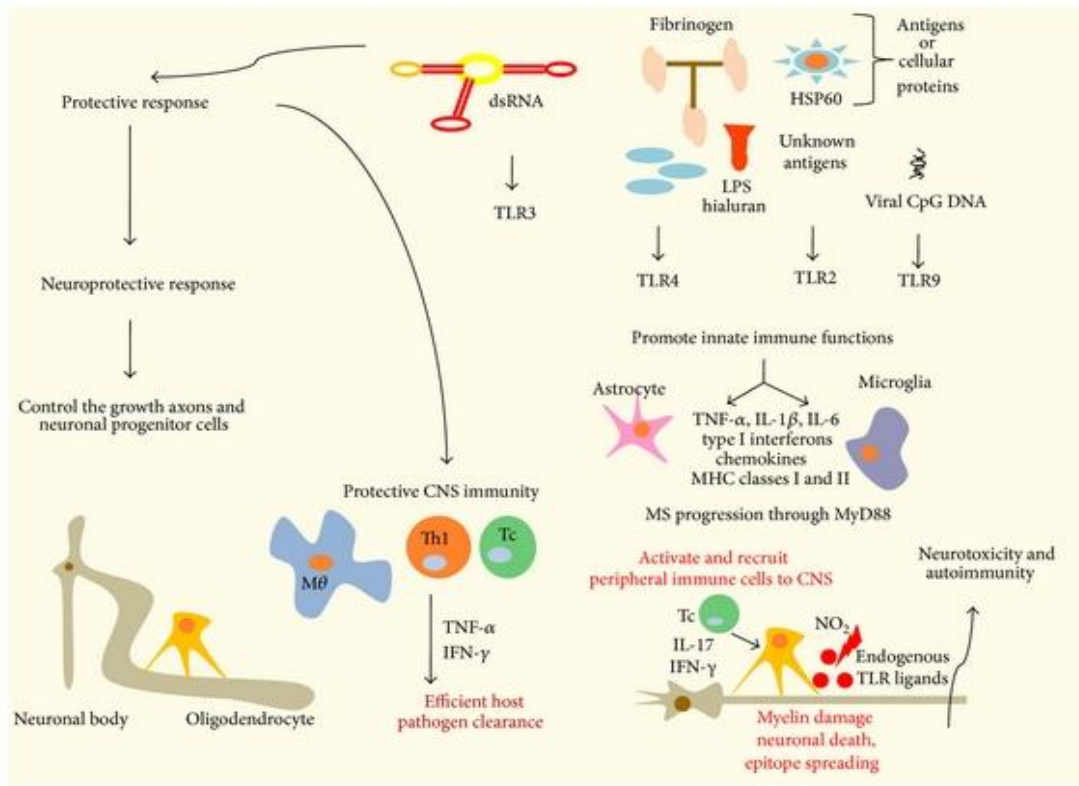
Akut inflamatuvar faz, beyaz cevherin fokal inflamatuvar demiyelinizasyonu ile sonuçlanırken, kronik fazın belirleyicileri normal görünüşlü beyaz cevher lezyonları ve kortikal demiyelinizasyondur. Bu üç patolojik durum, birbirine paralel ve birbirinden bağımsız ortaya çıkar. Bu görüş, beyaz cevherde plak yükü ve kortikal demiyelinizasyon ile normal görünüşlü beyaz cevher lezyonunun karakter ve genişliği arasındaki korelasyon yokluğu ile desteklenir (49).

Ataklar sırasında, MS'in fokal beyaz cevher lezyonlarına, KBB bozukluğu, inflamasyon ve akut aksonal zedelenme eşlik eder. Hem lezyonda hem de lezyonun distalinde, Wallerian dejenerasyonuna bağlı akut aksonal zedelenme vardır. Bu dönem, immünmodülatör ve immünosupresif tedaviden yararlanan dönemdir; ancak hastalığın geç döneminde, MSS'e yerleşmiş inflamasyon, yaygın beyin zedelenmesine neden olur. Fokal

demiyelinizasyon yoktur ve patolojik olay, sağlam KBB ardında gelişir. Bu nedenle bu faz, antiinflamatuvar ve immünmodülatör tedavilere dirençlidir.

Klasik nörodejeneratif hastalıkların tersine tüm MS lezyonlarında hastalık tip ve dönemine bakılmaksızın inflamasyon eşlik eder; ancak hastalığın dönemine bağlı olarak inflamatuvar yanıtın nitelik ve niceliği değişir (50).

Her ne kadar beyin atrofisi inflamatuvar aktivitenin şiddetli olduğu olgularda daha belirgin olsa da, erken inflamasyonun bastırılması ile hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılacağı görüşü henüz kanıtlanamamıştır. Günümüzde MS araştırmaları, MS'in bu iki farklı fazını oluşturan mekanizmalar üzerine odaklanmıştır (51).



3Şekil 2:MS ‘ te otoimmün mekanizmalar ve patogenezi (52).

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

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

MSS temelli mekanizmalar, periferik immün yanıttan görece bağımsızdır ve bu nedenle periferik uygulanan immünmodulator tedaviden etkilenmezler. Periferik immün aktivasyon ile başlayan ve giderek MSS'e sınırlanan mekanizmalar, neden sonuç ilişkisi içinde günümüz çalışmalarının en önemli ilgi odağını oluşturmaktadır (45).

2. 1. 5 Klinik Özellikler

MS'in klinik olarak karakteristik özelliği, genellikle atak ve remisyonlarla seyretmesinin yanı sıra MSS 'de birden fazla lezyona ait klinik yansımaların belirti ve bulgularının birlikte ortaya çıkmasıdır. Bu belirtilerin yavaş yavaş azalması ya da ortadan kaybolması ise tipiktir (53). MS'in klinik bulguları ortaya çıkmadan birkaç ay önce önce bazı hastalarda aşırı yorgunluk, enerji kaybı, kilo kaybı ve müphem kas ve eklem ağrılarının bulunduğu görülmüştür.

Atak; akut veya subakut başlangıçlı, günler ve haftalar içersinde en yüksek düzeye ulaşan ve sonrasında semptom ve bulgularda farklı düzeylerde düzelmenin olduğu nörolojik defistlerdir. Atak için minimum süre 24 saattir ve iki atak arasında en az bir aylık süre olmalıdır. Psödoatak kesinlikle dışlanmalıdır. Psödoatak; enfeksiyon, yoğun stres, uykusuzluk, açlık, menstruasyon ve benzeri durumlarla tetiklenen daha önce yaşanmış semptomların belirginleşmesi veya kötüleşmesi durumudur.

Duyusal belirtiler:MS'de en sık ve ilk dönemlerde ortaya çıkan belirtilerdir. Hastaların %90'ında görülmekle birlikte hem pozitif duysal belirtilere (dizestezi, allodini) hem de negatif duysal belirtilere (hipoestezi) neden olmaktadır. Bu belirtiler MS lezyonunun bulunduğu yer ile ilişkilidir. Duyusal medulla spinalis sendromları ve Oppenheim'in kullanılmayan el sendromu sık karşılaşılan tablolardır. Bu tabloda subjektif uyuşukluğun yanı sıra diskriminatif ve proprioseptif işlev kaybı olması el yazısında ve objeleri tutmada güçlüklerle yol açar. Sorumlu lezyon, servikal medulla spinaliste ya da beyin sapında lemniskal yollardadır. Bu sendromlara eşlik eden L'hermitte bulgusu ise boyun fleksiyona gelince ortaya çıkan, ekstremitelere veya sırtta doğru yayılan elektriklenme hissi olarak tariflenmiştir. MS'te görülen sık duysal belirtilerdendir. İlk kez Babinski tarafından servikal travması olan bir hastada tarif edilmiştir. %5 oranında ise trigeminal nevralji eşlik

eder. Ağrının karakteri ve niteliği primer trigeminal nevraljiden ayırt edilemez ancak bilateral olması kuvvetle MS'i düşündürmelidir. Kalıcı duyu kusuru ise genellikle alt ekstremitelerde derin duyu kaybı şeklindedir (4, 54).

Motor belirtiler: Kortikospinal ve kortikobulber traktusların etkilenmesi ile oluşan paraparezi, hemiparezi ya da tek ekstremitede zaaf sık karşılaşılan belirtilerdendir. Alt ekstremiteler daha sık etkilenmektedir. Çoğunlukla derin tendon reflekslerinde canlılık, Babinski pozitifliği ve klonus gibi patolojik bulgular saptanabilir. İlk dönemlerde spastisite görülmesinde ilerleyen yıllarda hastaların %70 kadarında spastisite saptanır. Spastisite sonucu fleksiyon kontraktürleri gelişebilir bu durum oturma ve hareket etme yeteneğini azaltmaktadır(2, 54).

Optik nöropati:Optik nörit MS hastalarının %25'inde başlangıç belirtisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Birkaç gün içinde gelişen göz çevresinde ağrının eşlik ettiği bulanık görme en sık belirtidir. Görme keskinliğinde azalma, renk algılamasında bozulma, görme alanı testinde santral veya parasantral skotomlar görülebilir. Göz dibi muayenesi ise genellikle normaldir (Retrobulber Nörit). Ancak bazen optik sinir başında şişmeyle beraber hemoraji ve eksüdalar (Papillit) ya da venöz kılflanma ortaya çıkabilir. Uthoff fenomeni (vücut ısısı arttığında görmenin bulanıklaşması ve kısa süre içinde düzelmesi) görsel belirtilere eşlik edebilir. Bazen öykü olmaksızın ilerleyici görme bozukluğu, görsel uyandırılmış potansiyel incelemeleri (VEP) ile ortaya konabilir. MS'te görülen diğer görsel semptomlar; diplopi, nistagmus, internükleer oftalmopleji ve afferent pupil defektidir (1, 4, 55).

Serebellar Sistem ve Beyinsapı Bulguları: Serebellar semptomlar hayat kalitesini en olumsuz etkileyen belirtilerdir. En sık rastlanan bulgular serebellar tremor, dizatri, dismetri, disdiadokokinezi, ataksi, nistagmus, kompleks motor hareketlerin bozulması ve titubasyondur. Serebellar bulgular genellikle tam remisyona girmez. Erken başlayan serebellar ataksi kötü prognoz göstergesidir. Beyin sapı bulgularından en sık görüleni horizontal nistagmustur. MS'in en karakteristik bulgularından biri de internükleer oftalmoplejidir (INO). Medial longitudinal demet lezyonları INO'ya yol açabilir ve MS hastalarda diplopinin en sık nedenidir. Lateral bakışta horizontal diplopi meydana gelir. Bilateral INO, MS'i kuvvetle destekleyen bir bulgudur. Fasial paralizi, miyokimi ve blefarospazm nadir de olsa görülmektedir (56, 57).

Genitoüriner sistem belirtileri: Üriner disfonksiyon hastalığının ilk dönemlerinde %5 sıklıkta görülürken ilerleyen dönemlerde bu oran %80'lere kadar çıkmaktadır. Yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir. Sık idrara çıkma, urgency, damlama şeklinde idrar kaçırma ile karşılaşılabilir. Bu işlevsel bozukluklar detrusor kası ve sfinkter dissinerjisine yol açarak yüksek basınca sekonder hidronefroz ve kronik renal yetmezliğe yol açabilir. Ayrıca sık enfeksiyon nedenlerindendir.

Seksüel disfonksiyon her iki cinsten de görülmekte ve erkeklerde azalmış penil his nedeniyle ereksiyon sağlama ya da sürdürmede güçlük, kadınlarda ise vajinal lubrikasyon ve his azalması görülebilir. Genellikle sık sorgulanmayan bir durumdur ve psikiyatrik ek patolojilerle klinik daha derinleşmektedir (57).

Kognitif bozukluklar: Kognitif disfonksiyon MS hastalarının %40-70'inde mevcuttur. Bellek bozulması, dikkatsizlik, yavaş bilgi işleme, kavramları özetlemekte ve soyutlamada güçlükler mevcuttur. Sentrum semiovale, subkortikal yapılar ve periventriküler alanda yoğunlaşmış olan demyelinizan plakların, korteks ile subkortikal yapılar arasındaki bağlantıyı bozarak kognitif bozukluklara yol açtığı tahmin edilmektedir. MRG'de görülen total lezyon yükü kognitif bozulmanın derecesiyle korelasyon gösterebilir. Zeka ve dil işlev bozukluğu genellikle eşlik etmez (58).

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

Kronik yorgunluk(fatigue) ise MS hastalarında %84 oranında görülmektedir. Psikiyatrik hastalıklar; uyku problemleri ve üriner disfonksiyona sekonder de ortaya çıkabilir. Uyku bozukluğu normal popülasyondan daha sık izlenir. Bunların yanında sosyal çekilme, disinhibisyon ve apati eşlik edebilir(59).

Diğer belirtiler: MS hastalarında birkaç dakika süren, gün içinde tekrarlayan nörolojik defisit atakları görülebilir. Nadir olmakla birlikte MS için tipiktir. En sık görülenler; trigeminal nevralji, hemifasiyal spazm, dizatri, diplopi, ataksi, paroksizmal ağrı, dizestezi, kaşıntı ve ağrılı tonik spazmlardır. Tonik spazmlar 30-90 saniye arası süren vücudun genellikle bir yarımında olan kasılmalardır. MS'te ikincien sık görülen hareket bozukluğu olan tonik spazmlar ekstremitelerin tek taraflı distonik postürünün olduğu

sterotipik, bazen ağırlı ataklardır. Huzursuz bacak sendromu da MS hastalığına eşlik edebilir. Hastaların bir kısmında otonomik etkilenmeye ve pelvik spastisiteye sekonder olarak konstipasyon ve diyare atakları görülmektedir (56, 57).

MS hastalarında epilepsi sıklığı %2 ile %7, 5 arasında değişmektedir. Normal popülasyonla karşılaştırıldığında epilepsi gelişme riskinin üç kat fazla olduğu bildirilmiştir. Nöbetler, kortikal ya da subkortikal lezyonlardan kaynaklanmaktadır. Hastalarda %80 oranında ekstremitte ağrıları eşlik eder. Ağrılara neden olan genellikle medulla spinalis tutulumudur (60)

2. 1. 6 Sınıflandırma

Hastalığın klinik seyri temel alınarak dört temel form belirlenmiştir. Biyolojik belirteçler ve MRG bulguları formlar arasında ayırım yapamamaktadır. Bunların haricinde otopside veya MRG’de saptanan, fakat klinik bulgusu olmayan asemptomatik MS olguları belirtilmiştir.

1. Relapsing Remitting MS (RRMS):%85 oranında görülür. Ataklar tam veya sekel bırakarak düzelir. Ataklar arasında stabil ve progresyonun izlenmediği periyodlar mevcuttur. Bu hastaların %5-10 gibi bir kısmında bening gidiş olarak belirtilen, hafifataklar, atak sonrası tam iyileşme veya yıllar içinde çok az dizabilite artışı vardır. 10 yıl içinde %50-80 oranında SPMS’e geçiş gözlenir.

2. Sekonder Progresif MS (SPMS): Önceleri RRMS gibi seyir gösterirancak daha sonra ataklardan bağımsız progresyon gösteren nörolojik bozukluk şeklinde seyreder. Kadınlarda daha sık görülür. Progresyon dönemi 35-40 yaşlarında başlar.

3. Primer Progresif MS (PPMS):%5-10 sıklıkla görülür. Hastalığın başlangıcından beri yavaş ve sürekli ilerleme gösteren nörolojik fonksiyonlarda kötüleşme mevcuttur. Herikicinste eşit görülür. 35-40 gibi daha ileri yaşlarda başlar. Kognitif bozukluk daha az görülür.

4. Relapsing Progresif MS (RPMS):%5’den daha az görülür. Hastalığın başlangıcından itibaren sürekli nörolojik kötüleşme gösteren ancak arada atakların gözlemlendiği klinik formdur.

Hastaların %80'inde yıllar içinde kötüleşme gözlenir. Bu klinik progresyonu ve özürllülüğü belirlemek için kullanılan parametre Kurtzke'nin genişletilmiş dizabilite durum skalasıdır(EDSS). Bu skala ile sekiz farklı fonksiyonel sistemdeki yetersizlik ölçülmektedir. EDSS'nin '0' olması normal nörolojik muayeneyi, '10' olması ise MS'e bağlı ölümü gösterir. Genel olarak EDSS değeri 3, 5 ve altında olan hastalarda minimal dizabilite, 3, 5-6 arası olan hastalarda orta derece dizabilite, 6, 0 ve üzeri olan hastalarda ise ağır dizabilite vardır şeklinde değerlendirilebilir (61, 62).

MS'te iyi prognoz kriterleri; erken başlangıç yaşı, kadın cinsiyet, duyuşal semptomlarla başlangıç, ilk iki yılda atak sıklığının düşük olması, EDSS' nin 3 olmasına kadar geçen sürenin uzun olması, atak sonrasında minimal özürllülük kalması şeklinde sıralanabilir.

Kötü prognoza işaret eden kriterler ise; erkek cinsiyet, ileri yaş, motor ve serebellar bulgular ile başlangıç, ilk iki yılda atak sıklığının yüksek olması, EDSS'nin '3' olmasına kadar geçen sürenin kısa olması şeklindedir (61, 63, 64).

2. 1. 7 Tanı

MS tanısının temel belirleyicisi nörolojik muayene ve öyküdür. Klinik kriterler MRG ile kombine edilerek tanı konur. VEP ve BOS incelemesi sıklıkla faydalıdır ancak hiçbir test sonucu MS için patognomonik değildir.

İlk kriterler 1965 yılında Schumacher ve arkadaşları tarafınca belirlenmiştir (65). Bu tanı kriterleri;

- 1-Nesnel MSS işlev bozukluğu,
- 2-Ak madde yapılarının etkilenmesi,
- 3-MSS'de iki ya da daha fazla bölgenin etkilenmesi,
- 4-Relapsing-remitting ya da progresif seyir,
- 5-10-50 yaş arası başlangıç,

6-Belirti ve bulguların bu alanda çalışan uzman nörolog tarafınca daha iyi bir açıklamasının olmaması şeklindedir.

Bu tanı ölçütleri kullanılırken herhangi bir laboratuvar yöntemi kullanılmamıştır. Ancak görüntüleme yöntemlerinin geliştirilmesi ve BOS'ta IgG indeksi, oligoklonal bant tespiti sonrası 1983 yılında Poser ve arkadaşları yeni tanı kriterleri belirlemiştir (66).

Poser tanı kriterleri;

Kesin MS;

Klinik kesin MS:

- 2 atak, 2 ayrı lezyonun klinik bulgular,

- 2 atak, 1 lezyonun klinik bulgusu ve 1 diğer lezyonun paraklinik bulgusu

Laboratuvar destekli kesin MS (LDKMS)

- 2 atak, 1 lezyonun klinik veya paraklinik bulgusu + BOS'da oligoklonalband (OKB)/ ImmünglobulinG (IgG) pozitifliği

- 1 atak, 2 ayrı lezyonun klinik bulgusu ve BOS'da OKB / IgG pozitifliği

- 1 atak, 1 lezyonun klinik ve 1 diğer lezyonun paraklinik bulgusu +BOS'da OKB / IgG pozitifliği

Olası MS;

Klinik olası MS;

- 2 atak, 1 lezyonun klinik bulgusu

- 1 atak, 2 lezyonun klinik bulgusu

- 2 atak, 1 lezyonun klinik bulgusu ve 1 diğer lezyonun paraklinik bulgusu

Laboratuvar destekli olası MS

- 2 atak, nörolojik muayene normal, paraklinik bulgu yok. BOS OKB / IgG pozitifliği

(Not:Atak 24 saatten fazla sürmeli, başka bir atağı değerlendirmek için önceki atak ile aralarında en az 1 ay düzelme periyodu olmalı ve farklı lokalizasyon göstermeli. Paraklinik Bulgu:Uyarılmış potansiyeller, görüntüleme yöntemleri, BOS Bulgusu:BOS'da OKB varlığı, Ig G sentezi)

2001 yılında ise McDonald tanı kriterleri ile MRG görüntüleri tanı için önemli hale gelmiştir. McDonald tanı kriterleri zamansal ve mekansal dağılım ve bu bulguları açıklayabilecek farklı bir nedenin olmaması şeklinde temel özelliklere dayandırılmıştır. (Tablo-1)

Kriterlere göre; hastada en az iki atak öyküsü ve iki ayrı lezyon bulgusu varsa MRG sadece ayırıcı tanı için gereklidir, ek bulguya ihtiyaç yoktur. İki veya daha fazla atak, tek lezyon ile açıklanabilecek bulgular varsa, MRG ile alan içinde dağılım kriterleri gereklidir. Tek atak öyküsü ve iki ayrı lezyonu açıklayan muayene bulguları mevcutsa, MRG ile zaman içinde dağılım kriterleri veya yeni bir atak gereklidir. Tek bir atak ve tek bir lezyon bulgusu varlığında CIS, MRG ile hem zaman hem alan içerisinde dağılım kriterleri karşılanmalıdır veya başka bir atağı beklemek gereklidir. MRG yeterli olmaz ise BOS yardımcı tanı yöntemidir (66, 67).

Lezyonların zamansal ve mekansal dağılımını belirleyebilmek için MRG’de tanı kriterleri de belirlenmiştir.

McDonald tanı kriterlerinin tanısal değeri ve uygulanabilirliği olumlu olmasına rağmen erken tanıda değerini arttırabilmek amacıyla zamansal ve mekansal dağılım özellikleriyle ilgili öneriler gelmiştir. Yeni T2 lezyonlarının, kontrast tutan lezyon yerine geçerek zamansal dağılım özelliklerini taşıyabileceği bildirilmiştir.

Ayrıca spinal lezyonların tanıda duyarlılığı arttırabileceği belirtilmiştir. Bu veriler ışığında eski kriterler yeniden gözden geçirilerek MRG mekansal ve zamansal tanı kriterleri 2005 yılında yeniden düzenlenmiştir. (Tablo-2)

Yeni kriterlere göre MRG’de zamansal dağılımı göstermek için; ilk klinik olaydan en az 3 ay sonraki çekimde olayla ilgili olmayan plakta kontrast tutulumunun, veya ilk klinik olayda çekilen MRG ile 30 gün sonra çekilen MRG kıyaslandığında yeni T2 lezyonun gösterilmesi gerekmektedir (67, 68).

Tablo 1: Mc Donald kriterleri

KlinikBulgu	MS tanısı için EkBilgi
≥ 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; klinik izole sendrom)	Alanda yayılım (MRG ile) ^a veya MRG de MRG de 2 adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS ve Zamanda yayılım (MRG ile) ^b veya ikinci atağı bekle

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

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

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

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

Tablo 3: Revize (2010) Mc Donald kriterleri

KlinikBulgu	MS tanısı için EkBilgi
≥ 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; klinik izole sendrom)	Alanda yayılım (MRG ile) veya MRG de MRG de 2 adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS ve Zamanda yayılım (MRG ile) veya İkinci klinik atağı bekle Yeni Kriter: Zamanda ve alanda yayılım kanıtlanmalı; Alanda yayılım için; 4 alandan ikisinde 1 ya da daha fazla T2 lezyon veya farklı bir alanda ikinci bir klinik atak beklenmeli Zamanda yayılım için; Herhangi bir zamanda kontrast tutan ya da tutmayan lezyon varlığı veya kontrast tutan yeni T2 lezyon veya İkinci bir klinik atak beklenmeli
Primer Progressif MS	Yeni Kriter: 1 yıllık hastalık progresyonu ve aşağıdakilerden en az ikisi; 1-Periventriküler, jukstakortikal veya infratentorial bölgede 1 yada daha fazla T2 lezyon 2- Spinal korda 2 ya da daha fazla T2 lezyon 3- Pozitif BOS bulguları (OKB pozitifliği ve/veya artmış IgG indeksi)

2 . 1. 8 Ayırıcı Tanı

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

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

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

Wilson hastalığı

Hereditör spastik paraparezi

Peroksizomal hastalıklar (Adrenolökodistrofi)

Mitokondriyal sitopatiler

Hereditör serebroretinal vaskülopati

Lizozim enzim eksiklikleri (Fabry hastalığı, Metakromatik lökodistrofi)

- İnflamatuvar hastalıklar:

Behçet hastalığı

Nörosarkoidoz

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

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

Virüsler (herpes, kızamık, retrovirüs, john cunningham virüs (JCV))

Bakteri (brusella, klamidya, lyme, sifiliz)

- Vasküler hastalıklar

Antifosfolipid antikor sendromu

Vaskülitler

Serebral otozomal dominant arteriopati subkortikal enfarkt ve lökoensefalopati (CADASIL)

- Tümörler
- Toksik hastalıklar (Nitrit oksit (NO) zehirlenmesi, radyasyon)
- Psikiyatrik hastalıklar
- Kronik yorgunluk sendromu
- Komplike migren
- Korioretinit

MS ile ilişkili primer SSS hastalıkları

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

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

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

Nöromiyelitis Optica: Optik nöropati ve miyelopati ile nitelenen nadir görülen MSS 'nin otoimmün inflamatuvar ve demiyelinizan hastalığıdır. İlk kez 1984 yılında tanımlanmış olan hastalıkla ilgili son gelişmeler aquaporin-4 'e karşı oluşmuş Nöromiyelitis Optika İmmunglobulin –G (NMO –Ig G) pozitifliğiyle ilişkili nöromiyelitis optika spektrum hastalıkları (NMOS) başlığı altında toplanmıştır. Klinik bulgular, saatler ya da günler içinde yerleşen optik nöropati ve miyelittir. Bulguların öncesinde başağrısı, bulantı, uyuklama, miyalji ve ateş görülebilir. Hastalarda çoğunlukla bilateral

optik nöropati, göz çevresinde ağrı, radiküler ağrı, L'hermitte bulgusu eşlik edebilir. Ağır nörolojik kayıplar sıktır ve düzelme derecesi değişkenlik gösterir (2, 68, 69).

2. 1. 9 Tedavi

MS hastalarının büyük çoğunluğunda hastalık seyrinde atak olarak adlandırılan akut/subakut nörolojik kötüleşme epizodları olur. Mc Donald MS tanı kriterlerinde atak MS hastalığında inflamatuvar ve demyelinizan nedenlerden kaynaklanan yeni nörolojik bulguların saptandığı, kötüleşme dönemi olarak tanımlanır. Ataklar özellikle hastalığın erken dönemlerinde tam veya tama yakın düzelme gösterirken, hastalık ilerledikçe ataklar sonrası düzelme giderek azalmaya ve kalıcı defisitler ortaya çıkmaya başlar. Atak dönemlerinde nörolojik kötüleşme nedeniyle hastanın fonksiyonelliği ve yaşam kalitesi bozulurken, tekrarlayan ataklar kalıcı özürllülüğün gelişiminde rol oynar. Ayrıca RRMS olgularının yarıdan fazlası tekrarlayan ataklar sonrasında hastalık seyrinin bir noktasında SPMS'e dönüşüm gösterir ve progresif faza geçer. MS tedavisinde üç temel hedef vardır. Atak dönemlerinde hastalığın alevlenmesini baskılamak, uzun dönem tedaviler ile atak sıklığını ve özürllülük gelişimini azaltmak, destekleyici tedaviler ve yaklaşımlarla beraber hastanın hastalıkla baş etmesini kolaylaştırmaktır (69).

Atak tedavisi

MS'te atak tedavisinde; glukokortikoidler, ACTH ve plazmaferez kullanılabilir. MS ataklarında glukokortikoid tedavisi, MS tedavi stratejilerinin belirlenmesi amacıyla oluşturulmuş Kuzey Amerika ve Avrupa Nöroloji Federasyonu (EFNS) tarafından ilk seçenek tedavi olarak önerilmektedir (70, 71). Yapılan çalışmalarda ACTH'nın MS ataklarında etkinliğinin plaseboya göre üstünlüğü gösterilmiştir. ACTH pulse steroid kadar etkili değildir, ancak hafif ataklarda ve glukokortikoid tedavisinin verilemediği durumlarda tercih edilebilir. ACTH ve glukortikoid tedavisine yanıt alınamayan ağır ataklarda plazmaferez kullanımı ile yarar bildirilmiştir (72, 73).

Uzun dönem tedavi

MS hastalarında uzun dönemde immunmodulator ve immunsupresif tedaviler kullanılabilir. İmmunmodulator (hastalık modifiye edici) tedaviler; beta interferonlar (IFNB), Glatiramer Asetat (GA) ve Natalizumab'tır. Bu ilaçların RRMS'de kullanımı onay almıştır. İmmunmodulator ilaçlar; atak sayısını, MR lezyon yükünü azaltır, hastalık seyrini yavaşlatır ve özür lülüğü geciktirir. MS'de kullanılan immunsupresif tedaviler ise Mitoksantron, Azatiopirin, Metotreksat, Siklofosfomid ve Siklosporin'dir. Mitoksantron, MS tedavisinde onay alan tek immunsupresif ilaçtır. MS hastalarında immunsupressif tedaviler 30 yılı aşkın bir süredir kullanılmakla birlikte yan etki profilleri nedeniyle günümüzde yerini immunmodulator ilaçlara bırakmıştır. Bu tedaviler ancak immunmodulator tedavilerle yeterli yanıt alınamayan hastalarda, sık atak geçiren RRMS, SPMS, ataklı ilerleyici veya agresif gidişli MS seyrinde kullanılmaktadırlar. Sonuç olarak MS'de 1. basamak tedavi olarak INF'lar ya da GA, 2. basamak tedavi olarak Mitoksantron ve Natalizumab, tüm bu tedavilerin başarısız olduğu durumlarda 3. basamak tedavi olarak da onay almamış diğer tedavilerin (immunsupresifler) kullanılması önerilmektedir.

Destekleyici tedavi ve yaklaşımlar

MS seyrinde; spastisite, yorgunluk, depresyon ve diğer psikiyatrik bozukluklar, mesane-barsak disfonksiyonu, cinsel işlev bozukluğu, tremor, kognitif işlev bozukluğu, epileptik nöbetler gibi çok farklı belirti ve bulgular gelişebilir. Bu belirti ve bulgular, beyin ve spinal korddaki inflamatuvar demiyelinizasyona bağlı direkt olarak gelişebileceği gibi kullanılan farmakolojik tedaviler ve bununla ilişkili indirek belirtiler olarak da gelişebilir. Bu belirtilerin semptomatik olarak tedavi edilmesi ve MS'e bağlı çeşitli nörolojik defisitler gelişen hastalarda rehabilitasyon uygulamaları ile özür lü yaşamı kolaylaştıracak tekniklerin öğretilmesi büyük önem taşımaktadır (74).

2. 2 KİTİN VE KİTİNAZLAR

Kitin polimerleri böceklerin dış iskelet yapılarında, Crustacea'ların kabuklarında, birçok mantar ve olgun hücre duvarında ve nematodlarda yapısal element olarak bulunan ve N-asetil glukozamin rezidülerinin β , 1-4 bağlanması ile oluşmuş bir polisakkarit olup en çok görülen doğal polimerlerdendir(93). Kitin formları uzun düz zincirler ihtiva eden yapılardır. Bu sebepten selüloza benzer bir özellik gösterir, fakat yapısında selülozdan farklı olarak hidroksil grupları yerine asetilasyona uğramış amino gruplar bulundurmaktadır (94, 95). Kitosan yine kabuklularda bulunur. Kitin ve kitosan, kalsiyumu bağlar ve proteinlerle kovalent bağlar oluştururlar. Proteinler diğer karbonhidratlar için bağlayıcı görev yapar. Bu kopolimer eğer %7 den daha az azot ihtiva ediyorsa kitin olarak tanımlanır. *Mucor rouxii*'den elde edilen kitin deaçilaz (deacylase), kitinin, kitosan ve asetik asite hidrolizini katalizler. Çözünebilir kitosanın moleküler ağırlığı yüzbinlerce hatta iki milyon dalton kadar olabilir (96).

Kitinazlar organizmalar arasında oldukça yoğun bir dağılım gösterir. Bu dağılım bakteriler, mantarlar, yüksek bitkiler, böcekler, kabuklular ve bazı omurgalıları içermektedir (97, 98). Kitinazların bu organizmalardaki rolleri çok çeşitlilik gösterir (99). Örn; mantar, kabuklu ve böceklerde organizmanın modifikasyonunu sağlar. Bitkiler, mantarlara karşı savunma mekanizması olarak kitinaz üretirler. Kitinaz, fungal patojenlerin misellerini parçalar. Kitinaz geninin bitkilere transferi ile elde edilen transgenik bitkiler fungusid ve insektisid özellikler kazanmakta ve böyle transgenik bitkiler kendileri için patojen funguslarla ve böceklerle savaşabilmektedir. Doğal olarak genotipinde kitinaz geni bulunduran bazı bitkiler bilinmektedir. Örn; akçaağaç, siyah, kırmızı ve beyaz meşe ağaçlarının sağlıklı gövde ve kök dokularında β -1, 3-glukanaz ve kitinaz varlığı tespit edilmiş ve bu enzimlerin bu ağaçlarda patojen olan *Armillaria mellea*'nin hif çeperlerinin erimesine sebep olduğu bildirilmiştir.

Sağlam ve sert bir madde olarak böceklerin ve salyangoz gibi yumuşak canlıların dış iskeletini oluşturur. Her sene pek çok deniz canlısının evi ve sığınağı olan bu kabukların trilyonlarcası içlerindeki canlının ölmesi sonucu okyanus ve deniz diplerine dolmaktadır. Bu ortamlardaki kitin parçalayıcı organizmalar sayesinde, önemli bir biyolojik arıtım olmaktadır. Özellikle *Vibrio furnisii* olarak isimlendirilen bakteriler deniz ve okyanuslarda en önemli kitin parçalayıcı bakteriler olarak görev yapmaktadırlar. Bu bakterilerin üretmiş olduğu kitinaz bir dizi kimyasal işlemten sonra kitini glikoz ve

amonyak haline dönüştürürler. Kitinazlar yüksek organizasyonlu bitkiler ve mikroorganizmalar tarafından sentezlenmektedir. Bu enzim; domates, soya fasülyesi, buğday kepeği gibi bitkilerden izole edilmiştir ve *Streptomyces* (özellikle *S. griseus*) *Serratia* ve *Aeromonas* türleri potansiyel üreticileridir. Kitinaz diğer karbohidrazilara benzer şekilde 3 enzim kompleksi ihtiva eder; bunlar; endokitinaz, ekzokitinaz ve kitobiazdır (100). Ticari kitosanazlar fermentasyon yoluyla *Bacillus pumilis*'ten (Chitosanase BP [MJ]) üretilmiştir. Bu enzim glükozamin polimerlerini içeren mikroorganizmaların duvarını parçalama yeteneğindedir (mantarlar kitin duvar içerir) (101). Bakteriler tarafından üretilen kitinaz ise, kitini karbon (C) ve enerji kaynağı olarak kullanma amacına yöneliktir (102-104).

Kitinazlar hidrolaz ailesine mensup, tek hücreli parazitler, mantarlar ve nematodlar dahil olmak üzere birçok patojenin dış yapısında mevcut olan, polisakkarit yapıdaki kitini parçalama kabiliyetine sahiptirler(5, 6) . Memelilerde kitin sentezlenmemesine rağmen, yıkım olan yerlerde mutasyonlar sonucu kitinaz ve kitinaz benzeri proteinler sentezlenebilmektedirler(7). Kitinazlar kronik olarak aktifleşmiş doku makrofajlarında ve Polimorfonükleer Lökosit(PMNL) lerde eksprese olur(75, 76). Bazı patolojik durumlarda kitinazların makrofajlarca fazla üretilmesi; makrofaj lizozomlarında glikosfingolipid, demir ve glikojen birikimi ile olur. (77-79). Dahası, bir çok kitinaz ailesi proteinler yapısal olarak makrofajlarda, akciğer ve sindirim epitelinde üretilirler. Bu, vücudun kitin içeren patojenler gibi dış ajanlara karşı ilk defansını oluşturur(9, 80).

CHI3L1, chitotriosidase, YKL-39, Ym1, AMCase, oviduct-specific glycoprotein ve stabilin-1-interacting chitinase-like protein bu ailenin üyelerine mensupturlar. Bu salgılanan belirsiz protein kalıntıları vücutta fizyolojik ve biyolojik role sahiptirler. Yürütülen son çalışmalarda, artrit, astım ve inflamatuvar barsak hastalığı olanlarda kitinaz düzeyleri değerlendirilmiş ve kitinazların inflamatuvar süreçlerde ve doku yenilenmesinde önem arzettiği görülmüştür. . Hayvan alerji modellerinde ve astım hastalarının hava yollarında Th2 inflamasyonu sırasında Akciğerde AMCase miktarında artış elde edilmiştir(8).

Kitinazlar ; kondrositler, sinovisitler ve fibroblastlar gibi bağlayıcı doku hücrelerinin büyümeyi uyarması, doku yapılanmasında artış arzeden durumlarla ilişkili bulunmuştur(11). CHI3L1 in vasküler endotelial hücrelerde migrasyon ve adezyonu arttırdığı ve bu enzimin anjiogeneziste rol oynadığı gösterilmiştir(12).

CHI3L1 in hücre proliferasyon, adhezyon, migrasyon ve aktivasyonu aynı zamanda ekstraselüler matriks birikimini düzenleme etkisi; kronik inflamasyon ve aktif bağ doku döngüsünde CHI3L1 seviyelerinin yükselmiş olmasıyla iyi korelasyon gösterir(81).

Antikitinaz antikorları veya pan-kitinaz inhibitörleri ile kitinaz aktivitelerinin nötralizasyonu, bir kaç hayvan modeli otoimmunitede inflamasyonu anlamlı bir şekilde düzeltir. Muhtemelen MCP-1, MCP-2, Eotaxin ve ENA gibi çeşitli kemokinlerin baskılanmasıyla olur(82-83). Bununla birlikte, kitinaz aktivitesinin non spesifik inhibisyonu, kitin içeren parazitler ve fungal patojenlere karşı hasasiyeti/maruziyeti arttırabilir(84).

CHI3L1 insan beyinde; insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ensefaliti, MS, inme, Alzheimer hastalığı ve yaşlanma gibi birçok MSS hastalığında tespit edilmiştir (85, 86). Floresan in situ hibridizasyon deneyleri, astrositlerin, CHI3L1'i eksprese eden, pro-inflamatuvar tedavilere bağlı olarak kültür astrositler tarafından salınan en bol proteinlerden biri olarak CHI3L1'i tanımlayan in vitro çalışmaları doğrulayan temel beyin hücresi popülasyonu olduklarını önermektedir (87, 88).

CHI3L1 ile yakından ilişkili glikozid hidrolaz 18 kitinaz ailesinin bir başka üyesi olan CHI3L2, başlangıçta kondrositlerin bir ekspresyon ürünü olarak tanımlanmıştır ve romatoid artrit ile osteoartrit hastalarının sinovyal sıvısında artmış CHI3L2 seviyeleri bulunduğu bildirilmiştir (89-91). Glioblastom hastalarında da CHI3L2'nin güçlü bir şekilde yükseldiği tespit edilmiştir (92).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 23 . 06. 2017 tarih ve 155 sayılı Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulu onayı alınarak başlandı.

3. 1 Katılımcıların Seçimi

Katılımcılar Eylül –Aralık 2017 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Kliniğinde daha önce Modifiye Mc Donald kriterlerine göre kesin MS tanısı alan ve aşağıdaki kriterleri dolduran atak döneminde ve ataktan en az 1 ay sonra remisyon döneminde olmak üzere 40 hasta ile yaş ve cinsiyet açısından bu grupla uyumlu 40 sağlıklı gönüllüden oluşmaktadır. Çalışmaya alınan tüm hastalar bilgilendirilerek Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu imzalatıldıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya alınma kriterleri;

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

Çalışmadan dışlama kriterleri;

1. 15 yaş altı veya 60 yaş üstü olmak
2. Sigara, alkol veya madde kullanımı
3. Kadın çalışma bireyleri için gebelik veya yeni doğum yapmış olmak (en az 6 ay içinde)
4. Herhangi bir onkolojik hastalığın olması
5. Bilinen başka bir nörolojik hastalığın olması
6. Bilinen başka bir sistemik veya otoimmün hastalığın olması (DM, hipertansiyon, Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı(KOAH), Konjestif Kalp

Yetmezliği(KKY), karaciđer yetmezliği, Kronik Böbrek Yetmezliği(KBY), hiperlipidemi, vaskülit vs ...)

7. Son 1 ay içinde sistemik bir enfeksiyon geçirmiş olmak
8. Son 1 ay içinde cerrahi giriřim öyküsü

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

Tüm katılımcıların Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında serum CHI3L1 ve CHI3L2 düzeyleri çalışıldı.

3. 2 Çalışma Yöntemi

Çalışmaya alınan katılımcılarından, MS atak döneminde olan hastalardan Metilprednizolon tedavisi öncesi ve atak tedavisinden en az 1 ay sonra remisyon döneminde olmak üzere iki kez ve sağlıklı kontrollerden bir kez  nk l venlerinden 5 cc iki t p usulüne uygun venöz kan alınarak 5000 devirde yaklaşık 10 dakika santrifüj edildi, böylece serumlar ayrıştırıldı. Toplanan serum örnekleri çalışma gününe kadar -80 C’de saklandı. Serum CHI3L1 ve CHI3L2 düzeyleri “SunRed” marka “Human CHI3L1 ve CHI3L2 ELISA Kit” kullanılarak üretici firmanın talimatlarına göre Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı’nda  l ld .

CHI3L1 VE CHI3L2

Örneklerin CHI3L1 ve CHI3L2 düzeylerini ölçmek için “Rat ADIPSIN” marka ticari ELISA kitler kullanılmıştır. Üretici firmanın önerisiyle, CHI3L1 ve CHI3L2 daha önce CHI3L1, -2 monoklonal antikoru ile kaplı enzim kuyusuna eklenerek inkübe edilmiş ve immün kompleksin oluşturulması için biotin ile etiketlenmiş ve avidin-HRP ile birleştirilmiş CHI3L1, -2 antik rları eklenmiştir. Birleşmemiş enzimleri uzaklaştırmak için

tekrar inkübasyon ve yıkama basamakları gerçekleştirilmiştir. Renk verici kromogen A ve B solüsyonları eklenerek sıvının renginin maviye ve ve asidin etkisiyle sarıya dönmesi sonrası rengin koyuluğu ile CHI3L1, -2 oranı pozitif korele kabul edilerek çalışılmıştır. CHI3L1 ve CHI3L2 sonuçları nanogram/mililitre (ng/ml)olarak ifade edildi.

3. 3 İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA) programının 21. 0 versiyonu kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerinde sürekli değişkenler için ortalama değer, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler; kesikli değişkenler için ise sayı ve yüzde değerleri hesaplandı.

Başlangıç analizleri olarak normal dağılımın değerlendirilmesinde Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanıldı. İki grup arası karşılaştırmalarda parametrik verilerde Bağımsız gruplarda t testi, nonparametrik verilerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Non parametrik bağımlı gruplarda Wilcoxon testi kullanıldı. İkidenden fazla gruplar arası karşılaştırmalarda parametrik verilerde One way ANOVA, non parametrik verilerde Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arası ilişkiyi saptarken Pearson korelasyon analizinden yararlanıldı korelasyon gücü açısından $r < 0.2$ ise çok zayıf $0.2-0.4$ arasında ise zayıf $0.4-0.6$ arasında ise orta şiddette $0.6-0.8$ arasında ise yüksek $0.8 >$ ise çok yüksek korelasyon olarak yorumlandı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilerek $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık olarak tanımlandı.

4. BULGULAR

Tablo 4: Gruplarda özelliklere ait tanımlayıcı istatistikler

	MS	Kontrol
Cinsiyet (E/K)	10(%25)/30(%75)	16(%40)/24(%60)
Yaş	36, 40±7, 57	26, 80±5, 56
Hastalık süresi	6, 80±5, 73	
Atak sıklığı (yılda)	2, 22±1, 53	
Atak EDSS	3, 03±1, 02	
Remisyon EDSS	2, 54±1, 02	
Aile öyküsü (P/N)	6(%15)/34(%75)	

MS ve sağlıklı gruptaki bireylerin cinsiyet, yaş, hastalık süresi(yıl), atak sıklığı, atak EDSS, remisyon EDSS, aile öyküsü değerlerine ait ortalama ve standart sapmaları Tablo 4’ da görülmektedir. Tablo 4 incelendiğinde; 40 MS ve 40 Sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen; MS hasta grubundaki bireylerin 10’ u erkek (% 25), 30’u kadındır (% 75). Kontrol grubundaki bireylerin 16’sı erkek (% 40), 24’ü kadındır (% 60). Gruplara göre olguların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0, 152).

Tablo 5:MS hastası ve kontrol grubunun yaşa göre istatistikleri

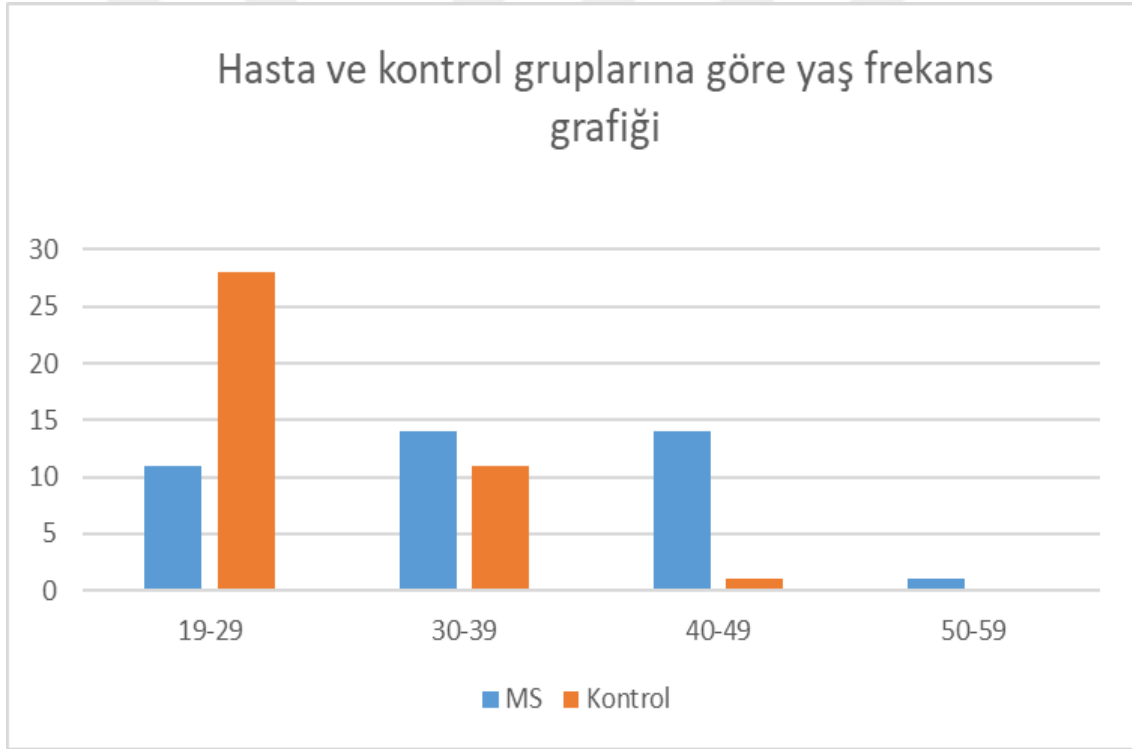
	Ortalama±Standart sapma	Minumum	Maksimum	p
MS Hasta (n=40)	36, 40±7, 57	24	53	<0, 001
Kontrol (n=40)	26, 80±5, 56	19	41	

Yaş yönünden MS grubundaki bireyler (36, 40 ± 7, 57) ve kontrol grubundaki bireyler (26, 80 ± 5, 56) arasında istatistik olarak anlamlı fark saptanmış olup MS grubu bireylerin yaş ortalaması daha yüksektir. (<0, 001) (Tablo 5.) Gruplara göre yaş değişkeni istatistikleri ve karşılaştırma sonuçları Tablo 5’ de verilmiştir. Tablo 5 incelendiğinde MS hasta grubunda yaşı minimum-maximum (min-max) değerleri 24-53, kontrol grubunda ise 19-41 olarak görülmektedir.

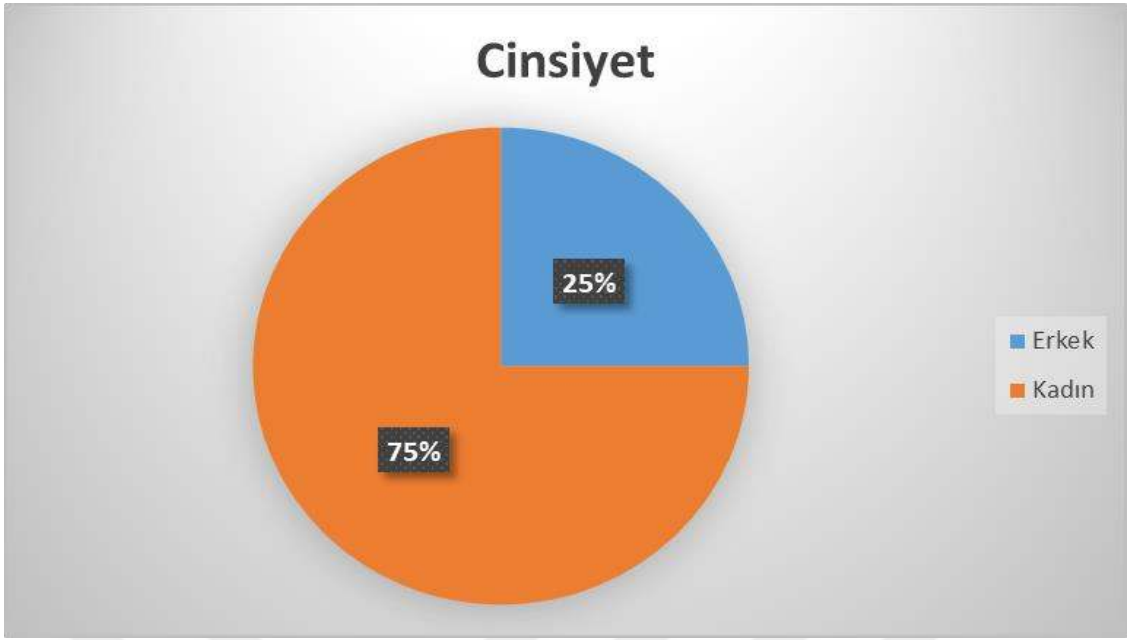
Tablo 6: MS hastaları ve kontrol gruplarına göre yaş frekans dağılımı

Yaş	MS	Kontrol	Toplam
19-29	11	28	39
30-39	14	11	25
40-49	14	1	15
50-59	1	-	1

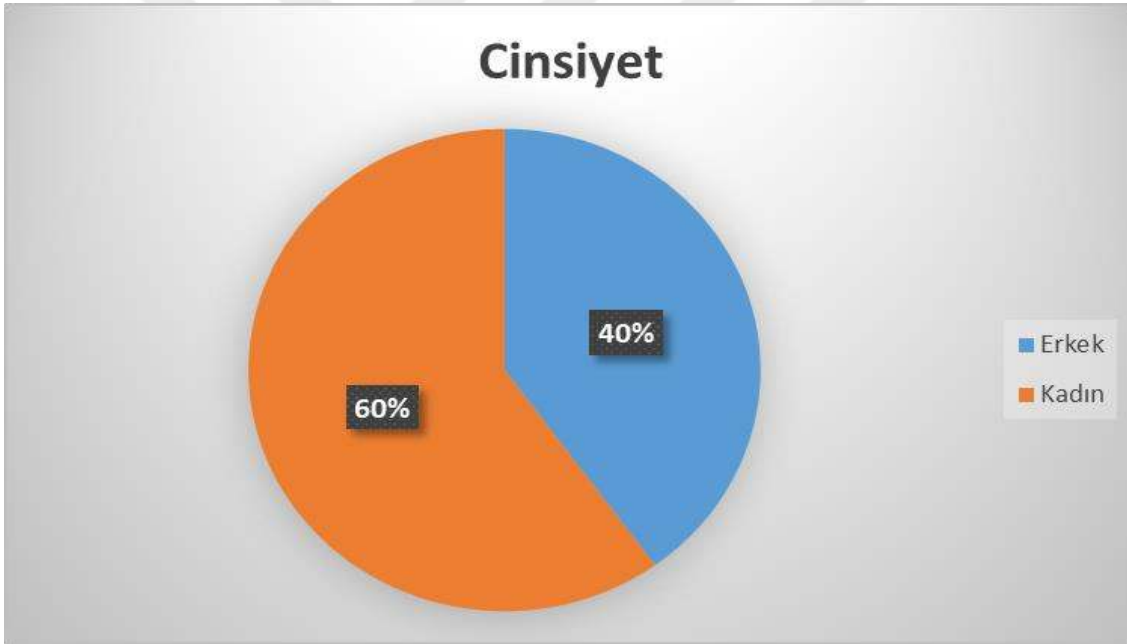
Hasta ve kontrol gruplarına göre yaş frekans dağılımı Tablo 6’de verilmiştir. Tablo 6 incelendiğinde MS grubunda; 19-29 yaş arası kişi sayısı 11, 30-39 yaş arası 14, 40-49 yaş arası 14, 50-59 yaş grubunda 1 kişi, kontrol grubunda; 10-29 yaş arası 28, 30-39 yaş arası 11, 40-49 yaş arası 1 kişi görülmektedir.



Şekil 3: Hasta ve kontrol gruplarına göre yaş frekans grafiği



Şekil 4:MS grubu cinsiyet dağılımı



Şekil 5:Kontrol grubu cinsiyet dağılımı

Tablo 7: MS hastalarının MRG bulguları ve tedavi süreçleri

	Hasta sayısı	Oran (%)
MRG iki bölge tutulumu	8	20
MRG üç bölge tutulumu	18	45
MRG dört bölge tutulumu	14	35
İlaç kullanmayan	8	20
1. basamak tedavi	24	60
2-3. basamak tedavi	8	20

MS hastalarının MRG bulguları ve tedavi süreçleri Tablo 7’de görülmektedir. Tablo 7 incelendiğinde çalışmaya dahil edilen MS hastalarından MRG’ de iki bölge tutulumu olan hasta sayısı 8 (%20), üç bölge tutulumu olan hasta sayısı 14 (%45), MRG’de dört bölge tutulumu olan hasta sayısı 14 (%35) olarak gözlenmiştir. Hastaların tedavi tablosu incelendiğinde ilaç kullanmayan 8 (%20) hasta mevcuttur. İlaç kullanan hastaların ise 24’ü (%60) 1. Basamak, 8’i (%20) ise 2 - 3. basamak tedavi almaktadır.

Tablo 8: MS hastalarının atak EDSS ve remisyon EDSS istatistikleri

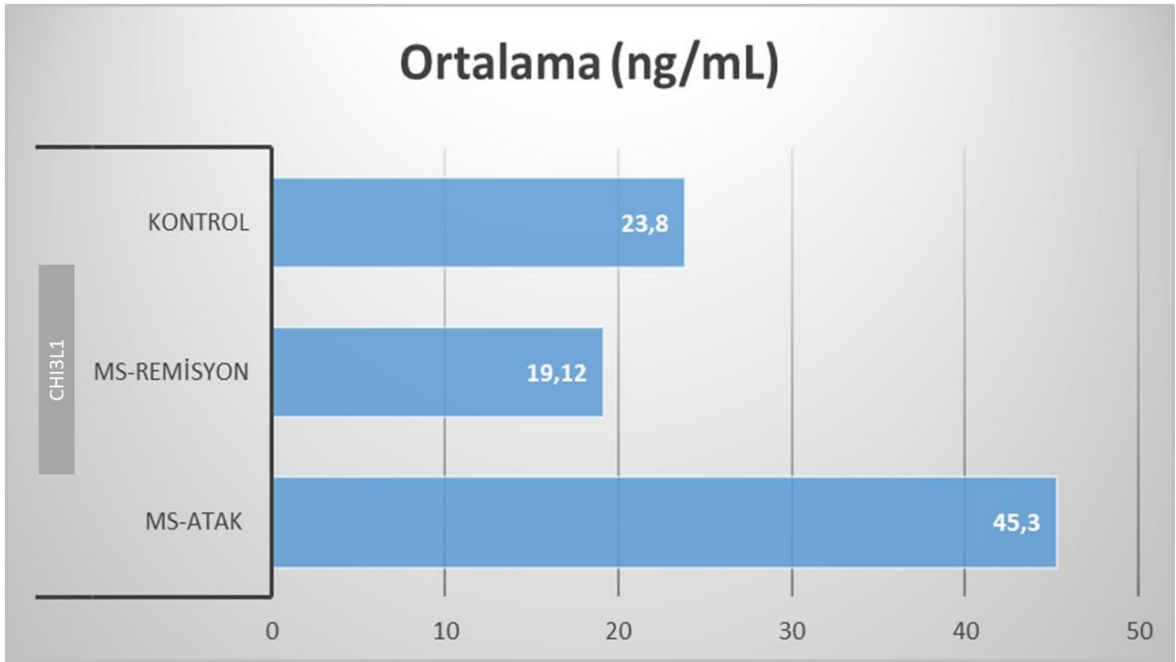
	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Minumum	Maximum	p
Atak EDSS (n=40)	3, 04 $\pm$ 1, 02	1, 5	5	<0, 001
Remisyon EDSS (n=40)	2, 54 $\pm$ 1, 02	1	4, 5	

MS hastalarının atak EDSS ve remisyon EDSS değerleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olup, atak dönemi EDSS değerinin daha yüksek olduğu gözlenmektedir. (p<0, 001) (Tablo 8)

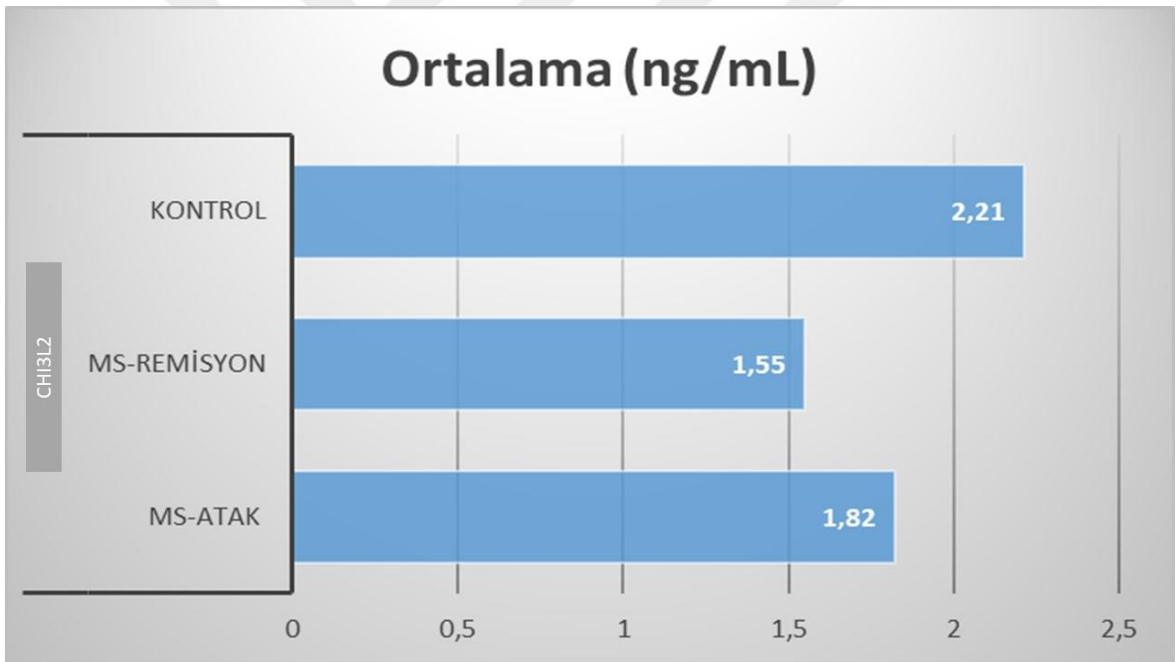
Tablo 9: MS hastası ve kontrol gruplarının atak ve remisyon CHI3L1, atak ve remisyon CHI3L2 değerlerine ait karşılaştırma değerleri

		MS Grubu (n=40)			Kontrol Grubu (n=40)			
		Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Medyan	Min-Max	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Medyan	Min-Max	p
CHI3L1	Atak	45, 30 $\pm$ 48 $\pm$ 45	28, 21	12, 93-247, 26	23, 80 $\pm$ 14, 72	16, 8	11, 14-69, 84	0, 001
	Remisyon	19, 12 $\pm$ 6, 34	17, 29	10, 12-37, 68	23, 80 $\pm$ 14, 72	16, 8	11, 14-69, 84	0, 610
CHI3L2	Atak	1, 82 $\pm$ 1, 19	1, 3	0, 64-5, 90	2, 21 $\pm$ 5, 23	1, 02	0, 55-33, 94	0, 042
	Remisyon	1, 55 $\pm$ 0, 42	1, 52	0, 92-2, 58	2, 21 $\pm$ 5, 23	1, 02	0, 55-33, 94	0, 007

MS ve kontrol gruplarının atak ve remisyon CHI3L1, atak ve remisyon CHI3L2 değerlerine ait karşılaştırma değerleri Tablo 9’da verilmiştir. MS grubunda atak dönemindeki CHI3L1 değeri (45, 30 $\pm$ 48 $\pm$ 45), kontrol grubundaki CHI3L1 değeri ile (23, 80 $\pm$ 14, 72) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olup, (p=0, 001) MS grubunun değerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. MS grubunda remisyon dönemindeki CHI3L1 değeri (19, 12 $\pm$ 6, 34), kontrol grubundaki CHI3L1 değeriyle (23, 80 $\pm$ 14, 72) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0, 610) . MS grubunda atak dönemindeki CHI3L2 değeri (1, 82 $\pm$ 1, 19), kontrol grubundaki CHI3L2 değeriyle (2, 21 $\pm$ 5, 23) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olup (p=0, 042) MS grubunda daha düşük olduğu gözlenmiştir. MS grubunda remisyon dönemindeki CHI3L2 değeri (1, 55 $\pm$ 0, 42) ile kontrol grubundaki CHI3L2 değeri (2, 21 $\pm$ 5, 23) karşılaştırıldığında arasında istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmış olup(p=0, 007) MS grubunun ortalamasının daha düşük olduğu görülmüştür. MS grubunda atak ve remisyon dönemi; CHI3L1 değerleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olup (p<0, 001) atak döneminin ortalaması daha yüksektir, CHI3L2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır. (p=0, 468).



Şekil 6: CHI3L1' in ortalama değerleri



Şekil 7: CHI3L2'in ortalama değerleri

Tablo 10: MS hastalarında atak dönemindeki CHI3L1 değerinin tedavi basamaklarına göre karşılaştırılması

	İlaç Kullanımı	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Ortanca	Minumum	Maksimum	p
CHI3L1 Atak	Kullanmayan (n=8)	65, 42 $\pm$ 85, 55	24, 01	13, 84	247, 26	0,78
	1.basamak (n=24)	34, 49 $\pm$ 21, 54	27, 68	12, 93	107, 60	
	2.basamak (n=8)	57, 62 $\pm$ 56, 59	31, 15	16, 88	160, 49	

Tablo 11: MS hastalarında remisyon dönemindeki CHI3L1 değerinin tedavi basamaklarına göre karşılaştırılması

	İlaç Kullanımı	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Ortanca	Minumum	Maksimum	p
CHI3L1 Remisyon	Kullanmayan (n=8)	22, 26 $\pm$ 9, 98	20, 76	11, 60	37, 68	0,281
	1.basamak (n=24)	18, 58 $\pm$ 5, 39	17, 01	10, 12	33, 23	
	2.basamak (n=8)	17, 60 $\pm$ 3, 75	17, 59	12, 37	22, 87	

Tablo 12: MS hastalarında atak dönemindeki CHI3L2 değerinin tedavi basamaklarına göre karşılaştırılması

	İlaç Kullanımı	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Ortanca	Minumum	Maksimum	p
CHI3L2 Atak	Kullanmayan (n=8)	2, 20 $\pm$ 1, 66	1, 70	0, 93	5, 90	0, 769
	1. basamak (n=24)	1, 75 $\pm$ 1, 07	1, 28	0, 64	4, 70	
	2. basamak (n=8)	1, 66 $\pm$ 1, 05	1, 12	0, 86	3, 82	

Tablo 13: MS hastalarında remisyon dönemindeki CHI3L2 değerinin tedavi basamaklarına göre karşılaştırılması

	İlaç Kullanımı	Ortalama± Standart Sapma	Ortanca	Minumum	Maksimum	P
CHI3L2 Remisyon	Kullanmayan (n=8)	1, 68±0, 46	1, 56	1, 01	2, 41	0, 565
	1. basamak (n=24)	1, 54±0, 44	1, 46	0, 92	2, 58	
	2. basamak (n=8)	1, 46±0, 33	1, 49	0, 93	1, 94	

MS hastalarında atak ve remisyon dönemlerindeki CHI3L1 ve CHI3L2 değerlerinin tedavi basamaklarına göre karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı (sırasıyla p= 0, 778 0, 281 0, 769 0, 565). Bunula beraber bütün gruplarda tedavi kullanmayan grubun değerlerinin yüksek olduğu gözlemlendi. (Tablo 10,11,12,13)

Tablo 14: MS hastalarında atak dönemindeki CHI3L1 değerinin aile öyküsüne göre karşılaştırılması

	Aile öyküsü	Ortalama± Standart Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum	p
CHI3L1 Atak	Pozitif (n=6)	66, 69±67, 89	31, 26	12, 93	160, 49	0, 791
	Negatif (n=34)	41, 53±44, 48	28, 21	13, 84	247, 26	

Tablo 15:MS hastalarında remisyon dönemindeki CHI3L1 değerinin aile öyküsüne göre karşılaştırılması

	Aile öyküsü	Ortalama± Standart Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum	p
CHI3L1 Remisyon	Pozitif (n=6)	17, 44±6, 42	15, 13	11, 82	28, 29	0, 487
	Negatif (n=34)	19, 42±6, 38	17, 95	10, 12	37, 68	

Tablo 16: MS hastalarında atak dönemindeki CHI3L2 değerinin aile öyküsüne göre karşılaştırılması

	Aile öyküsü	Ortalama± Standart Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum	p
CHI3L2	Pozitif (n=6)	1, 63±1, 31	1, 00	0, 64	3, 82	0, 306
Atak	Negatif (n=34)	1, 86±1, 18	1, 44	0, 78	5, 90	

Tablo 17: MS hastalarında remisyon dönemindeki CHI3L2 değerinin aile öyküsüne göre karşılaştırılması

	Aile öyküsü	Ortalama± Standart Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum	p
CHI3L2	Pozitif (n=6)	1, 35±0, 43	1, 20	0, 93	2, 16	0, 214
Remisyon	Negatif (n=34)	1, 59±0, 41	1, 56	0, 92	2, 58	

MS hastalarında atak ve remisyon dönemlerindeki CHI3L1 ve CHI3L2 değerlerinin aile öyküsüne göre karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı. (sırasıyla p= 0, 791 0, 487 0, 316 0, 214).(Tablo 14,15,16,17)

Tablo 18: MS hastalarında atak ve remisyon dönemlerindeki CHI3L1 ve CHI3L2 değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

	Cinsiyet	Ortalama± Standart Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum	p
CHI3L1 Atak	Pozitif (n=10)	43, 66±34, 73	30, 38	20, 58	134, 65	0, 261
	Negatif (n=30)	45, 85±52, 75	26, 26	12, 93	247, 26	
CHI3L1 Remisyon	Pozitif (n=10)	17, 01±4, 26	16, 18	10, 12	24, 24	0, 229
	Negatif (n=30)	19, 82±6, 81	17, 95	11, 60	37, 68	
CHI3L2 Atak	Pozitif (n=10)	1, 52±0, 87	1, 08	0, 78	3, 05	0, 522
	Negatif (n=30)	1, 92±1, 27	1, 65	0, 64	5, 90	
CHI3L2 Remisyon	Pozitif (n=10)	1, 51±0, 40	1, 49	0, 92	2, 34	0, 707
	Negatif (n=30)	1, 57±0, 43	1, 52	0, 93	2, 58	

MS hastalarında atak ve remisyon dönemi CHI3L1 ve CHI3L2 değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı. (sırasıyla p= 0, 261 0, 229 0, 522 0, 707).(Tablo 18)

Tablo 19: MS hastalarında atak ve remisyon dönemlerindeki CHI3L1 ve CHI3L2 değerlerinin MRG tutulum bölge sayısına göre karşılaştırılması

	MRG tutulumu	Ortalama± Standart Sapma	Ortanca	Minumum	Maksimum	p
CHI3L1 Atak	2.bölge (n=8)	28, 89±16, 27	22, 06	13, 84	56, 17	0, 374
	3.bölge (n=18)	57, 31±63, 04	29, 77	13, 87	247, 26	
	4.bölge (n=14)	39, 24±36, 05	27, 64	12, 93	134, 65	
CHI3L1 Remisyon	2.bölge (n=8)	18, 28±5, 46	17, 10	12, 61	30, 08	0, 874
	3.bölge (n=18)	19, 45±7, 85	16, 85	10, 12	37, 68	
	4.bölge (n=14)	19, 18±4, 83	18, 89	13, 49	28, 29	
CHI3L2 Atak	2.bölge (n=8)	1, 74±1, 29	1, 09	0, 94	4, 70	0, 693
	3.bölge (n=18)	2, 03±1, 35	1, 86	0, 64	5, 90	
	4.bölge (n=14)	1, 61±0, 91	1, 06	0, 65	3, 05	
CHI3L2 Remisyon	2.bölge (n=8)	1, 47±0, 28	1, 52	1, 05	1, 85	0, 913
	3.bölge (n=18)	1, 61±0, 49	1, 52	0, 93	2, 58	
	4.bölge (n=14)	1, 52±0, 39	1, 49	0, 92	2, 16	

MS hastalarında atak ve remisyon dönemlerindeki CHI3L1 ve CHI3L2 değerlerinin MRG tutulum bölge sayısına göre karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı. (sırasıyla p= 0, 374 0, 874 0, 693 0, 913).(Tablo 19)

Tablo 20: MS hastalarında atak sırasında CHI3L1 ve CHI3L2 değerlerinin kullanılan ilaçlara göre karşılaştırılması

	CHI3L1 Atak		CHI3L2 Atak	
	Ortalama±Standart Sapma	p	Ortalama±Standart Sapma	p
İlaç kullanmıyor (n=8)	65, 42±85, 55	0, 816	2, 20±1, 66	0, 666
Teriflunamid (n=8)	31, 36±17, 41		1, 77±1, 29	
Natalizumab (n=3)	56, 38±67, 79		1, 07±0, 11	
İNFβ 1B (n=3)	26, 55±5, 19		1, 31±0, 59	
İNFβ 1A (n=10)	40, 91±28, 60		1, 92±1, 04	
GA (n=2)	37, 7±8, 34		2, 04±1, 43	
Fingolimod (n=5)	58, 37±57, 48		2, 02±1, 22	
Dimetil Fumarat (n=1)	18, 61		0, 64	

MS hastalarında atak sırasında CHI3L1 ve CHI3L2 değerlerini kullanılan ilaçlara göre kıyasladığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı (sırasıyla p= 0, 816 0, 666).(Tablo 20)

Tablo 21: MS hastalarında remisyon döneminde CHI3L1 ve CHI3L2 değerlerinin kullanılan ilaçlara göre karşılaştırılması

	CHI3L1 Remisyon		CHI3L2 Remisyon	
	Ortalama ± Standart Sapma	p	Ortalama ± Standart Sapma	p
İlaç kullanmıyor (n=8)	22, 26±9, 98	0, 910	1, 68±0, 48	0, 831
Teriflunamid (n=8)	17, 44±7, 20		1, 72±0, 51	
Natalizumab (n=3)	17, 23±3, 39		1, 48±0, 20	
İNFβ 1B (n=3)	19, 60±7, 69		1, 38±0, 68	
İNFβ 1A (n=10)	18, 73±3, 52		1, 49±1, 04	
GA (n=2)	19, 22±7, 10		1, 42±0, 52	
Fingolimod (n=5)	17, 83±4, 33		1, 45±0, 41	
Dimetil Fumarat (n=1)	21, 87		1, 25	

MS hastalarında remisyon döneminde CHI3L1 ve CHI3L2 değerlerini kullanılan ilaçlara göre kıyasladığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı (sırasıyla p= 0, 910 0, 831).(Tablo 21)

Tablo 22: MS hasta grubunda; atak EDSS, remisyon EDSS, yaş, hastalık süresi (yıl), atak sıklığı ile atak CHI3L1-2 remisyon CHI3L1 ve CHI3L2 parametreleri arasındaki ilişki

	ATAK EDSS	REMİSYON EDSS	ATAK SIKLIĞI (YILDA)	YAŞ	HASTALIK SÜRESİ (YIL)	CHI3L1 ATAK	CHI3L1 REMİSYON	CHI3L2 ATAK	CHI3L2 REMİSYON
ATAK EDSS	1								
REMİSYON EDSS	1, 000**	1							
ATAK SIKLIĞI (Yılda)	, 518**	, 518**	1						
YAŞ	, 342*	, 342*	0, 194	1					
HASTALIK SÜRESİ (Yıl)	, 757**	, 757**	0, 294	, 354*	1				
CHI3L1 Atak	0, 097	0, 097	0, 156	-0, 127	0, 031	1			
CHI3L1 Remisyon	0, 066	0, 066	0, 042	0, 058	0, 125	-0, 046	1		
CHI3L2 Atak	0, 229	0, 229	, 404**	0, 177	0, 215	, 411**	0, 216	1	
CHI3L2 Remisyon	0, 043	0, 043	0, 03	0, 167	0, 029	0, 116	, 606**	0, 288	1

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

MS hasta grubunda; atak EDSS, remisyon EDSS, yaş, hastalık süresi (yıl), atak sıklığı ile atak CHI3L1 ve CHI3L2, remisyon CHI3L1 ve CHI3L2 parametreleri arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere hesaplanan Spearman Korelasyon Katsayıları (r) tabloda verilmiştir. Tablo incelendiğinde atak EDSS değeriyle; remisyon EDSS değeri arasında çok güçlü ($p < 0, 001$ $r = 1, 00$) hastalık süresi ile güçlü ($p < 0, 001$ $r = 0, 757$) atak sıklığı ile orta şiddette ($p < 0, 001$ $r = 0, 518$) yaş ile zayıf ($p < 0, 05$ $r = 0, 342$) ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır. Remisyon EDSS değeriyle hastalık süresi arasında güçlü ($p < 0, 001$ $r = 0, 757$) atak sıklığı ile orta şiddette ($p < 0, 001$ $r = 0, 518$) yaş ile zayıf ($p < 0, 05$ $r = 0, 342$) ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır. CHI3L2 atak değeriyle atak sıklığı ve CHI3L1 atak arasında orta şiddette korelasyon saptanmıştır. ($p < 0, 001$ sırasıyla $r = 0, 404$ ve $0, 411$) CHI3L2 remisyon değeriyle CHI3L1 remisyon arasında yüksek güçte korelasyon saptanmıştır. ($p < 0, 001$ $r = 0, 606$). Yaş ile hastalık süresi arasında zayıf korelasyon bulunmaktadır. ($p < 0, 005$ $r = 0, 354$). (Tablo 22)

5. TARTIŞMA

G Hinsinger ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 40 CIS, 38 RRMS, 16 PPMS ve 29 kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmanın amacı, MS'in BOS tanısal biyobelirteçlerini kantitatif tanımlamak ve bunların farklı hastalık aşamalarında ekspresyonunu analiz etmektir. Çalışma sonuçlarına göre, 527 proteinden 22'si kontrol grubu ile MS grubu arasında farklılık göstermiştir. Bunlar arasında MS hastalarının beyin dokusunda güçlü ekspresyon gösteren iki protein ön plana çıkmıştır: CHI3L1 ve CHI3L2. Bu iki protein özellikle de beyaz cevher plaklarının astrosit ve mikrogial hücrelerinde artmış görünmektedir. Hastalık evresi ile hem BOS hem de serum CHI3L1 seviyeleri artış göstermektedir. BOS'ta (<189 ng/mL) ve serum (>33 ng/mL) CHI3L1 seviyeleri yüksek olan CIS'li hastaların daha hızlı bir şekilde RRMS'e döndüğü belirlenmiştir. Buna karşın CIS'li hastalarda CHI3L2 seviyeleri; RRMS hastalarından daha düşük gözlenmiştir. Yani özetle BOS'ta CHI3L1/CHI3L2 oranı farklılaşmaktadır. Sonuç olarak BOS CHI3L1 ve CHI3L2 ve serum CHI3L1 seviyeleri, MS hastalığının evresini tanımlamaya ve CIS'te prognostik değere sahip olabilir(105).

E Canto ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 57 sağlıklı kontrolde (HC), 220 tedavi edilmemiş MS hastasına(66 PPMS, 30 SPMS ve 124 RRMS(94'ü klinik remisyonda, 30'u relapsta olan)) IFN β tedavisi verilmiş ve plazma CHI3L1 düzeyleri ELISA ile belirlenmiştir. Plazma CHI3L1 düzeyleri, MS'nin ilerleyen formları olan hastalarda; RRMS hastaları ve HC ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak artmıştır. Relaps ve remisyonadaki RRMS hastaları arasında CHI3L1 düzeyleri benzerdir. IFN β ile tedavi edilen hastalarda CHI3L1 seviyelerinde azalma eğilimi gözlenmiştir. Bu bulgular, MS'in ilerleyici formları olan hastalarda, özellikle PPMS'li hastalarda CHI3L1'in rolünün olduğuna işaret etmektedir(106).

Clara Matute-Blanch ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 117 RRMS hastasında, 76'sı IFN β ile tedavi edilmiş hastada ve 41'i GA ile tedavi edilmiş hastada serum CHI3L1 seviyeleri ELISA ile ölçülmüştür. CHI3L1 seviyeleri GA ile tedaviye yanıt alanlarda artmış ancak IFN β ile tedaviye yanıt alanlarda azalmıştır. CHI3L1 IFN β tedavisine yanıt ile ilişkili görülmüş ve yanıt vermeyen grupta düzeyler daha yüksek bulunmuştur. GA kullananlarda da yanıtta bir etki görülmemiştir. Bu sonuçlar IFN β

kullanan RRMS hastalarında CHI3L1 in tedaviye yanıtta bir biomarkır olduğunu göstermektedir(107).

O. Timirci-Kahraman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, MS'e dönen 23 CIS hastalarından ve RRMS'e dönmeyen 19 CIS hastalarından ilk atak BOS örneği alınarak BOS'ta CHI3L1, Tümör Nekrozis Faktör Reseptör Süper Ailesi Üyesi-21 (TNFRSF21), homeo-box protein Hox-B3 (HOXB3) ve Iduronat 2-Sülfataz (IDS) analiz edilmiş. Bu 4 protein ELISA ile ölçülmüş. BOS'ta HOXB3 düzeyleri, CIS'tan MS'e dönüşümü olan hastalarda anlamlı düzeylerde artmış olarak bulunmuş. CHI3L1, TNFRSF21 ve IDS düzeylerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu da HOXB3'ün, CIS-MS dönüşümünü tahmin etmek için kullanılabilecek potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir(108).

Çalışmamızda; MS tanısı olan hastalarda atak ve remisyon dönemlerinde ölçülen CHI3L1 ve CHI3L2 düzeyleri sağlıklı kontroller ve kendi aralarında karşılaştırıldı . CHI3L1 düzeyi MS atak dönemindeki hastalarda MS remisyon dönemindeki hastalar ve kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. MS remisyon dönemindeki hastalar ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. CHI3L2 düzeyi MS atak ve MS remisyon dönemindeki hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. MS atak ve MS remisyon dönemindeki hastalar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. İmmünmodulator ilaç kullanan MS hasta grubunda CHI3L1 ve CHI3L2 düzeylerinde anlamlı bir farklılık olmayıp, ilaç kullanmayan MS hasta grubunda ilaç kullananlara kıyasla değerler daha yüksek saptandı. Aile öyküsü, cinsiyet ve MRG da lezyon yükü ile CHI3L1 ve CHI3L2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi.

6. SONUÇ

Çalışmamız MS aktivasyonu ile inflamatuvar süreçlerde rol oynayan CHI3L1 ve CHI3L2 arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. MS atak dönemindeki hastalarda, remisyon dönemindeki hastalara ve kontrol grubuna göre CHI3L1 düzeyinin daha yüksek saptandı ancak CHI3L2 düzeyi MS atak ve remisyon dönemindeki hastalarda kontrol grubuna kıyasla daha düşük saptandı. Ayrıca immünmodulator ilaç kullananlarda, kullanmayanlara göre CHI3L1 ve CHI3L2 düzeyleri daha düşük saptandı . Bu bizde, hastalarda immünmodulator tedavi nedeni ile CHI3L1 ve CHI3L2 düzeylerinin düşük çıkmış olabileceğini düşündürmüştür. Bu da CHI3L1 ve CHI3L2 nin inflamatuvar süreçlerde önemli biyomarkırlar olduğunu göstermektedir.

Çok önemli immün temelli sistemik bir hastalık olan MS 'de, patogeneizde CHI3L1/ CHI3L2 aksının yer aldığı ancak başka mekanizmaların da hastalık patogenezine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Bu konu ile ilgili çok çalışma yapılmamış olması daha fazla ve geniş hasta gruplarını içeren çalışmaların gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır. Bundan sonraki çalışmalarda; tedavi alan ve almayan daha büyük gruplarda MS in bütün formlarının bulunduğu ve daha kapsamlı chitinaz profilleri karşılaştırılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Eraksoy M, Akman-Demir G. - MSS Myelin Hastalıkları. İÜTF Nöroloji (2. baskı Ed. Öge AE, Baykan B) Nobel yayıncılık, İstanbul, 2011.
2. Riley CS, Tullman M. (Çev ed. Doğu O). Multiple Skleroz . Merritt's Neurology 12 th ed. pp. 903-916 Güneş Tıp Kitapevleri, 2012
3. Mary Anne Muriello, H Royden Jones ve Claudia J. Chaves –Multiple Skleroz . (Çev ed. Börü TÜ) Nobel Yayıncılık, İstanbul, 2012
4. Akman Demir G. Multiple skleroz ve ilişkili demiyelizan hastalıklar. Principles of neurology 8 th ed. pp771-790, 2012
5. Nair MG, Guild KJ and Artis D. Novel effector molecules in type 2 inflammation: lessons drawn from helminth infection and allergy. J Immunol 2006; 177:1393-1399
6. Kawada M, Hachiya Y and Mizoguchi E. Role of the mammalian chitinases in inflammatory conditions. Keio J Med 2007;56:21-27.
7. Jin HM, Copeland NG, Gilbert DJ, Jenkins NA, Kirkpatrick RB and Rosenberg M. Genetic characterization of a cluster of highly homologous genes. Genomics 1998;276:2198-2202.
8. Zhu Z, Zheng T, Homer RJ, Kim YK, Chen NY, Cohn L, et al. Acid mammalian chitinase in asthmatic Th2 inflammation and IL-13 pathway activation. Science 2004;304:1678-1682.
9. Mizoguchi E. Chitinase 3-like-1 exacerbates intestinal inflammation by enhancing bacterial adhesion and invasion in colonic epithelial cells. Gastroenterol 2006;130:398-411.
10. Comabella M, Fernandez M, Martin R, Rivera-Vallve S, Borrás E, Chiva C, et al. Cerebrospinal fluid chitinase 3-like-1 levels are associated with conversion to multiple sclerosis. Brain 2010;133:1082-1093.
11. Recklies AD, White C and Ling H. The chitinase 3-like protein human cartilage glycoprotein 39(HC-gp39) stimulates proliferation of human connective-tissue cells and activates both extracellular signal-regulated kinase- and protein kinase B-mediated signalling pathways. Biochem J 2002;365:119-126.

12. Nishikawa KC and Millis AJ. gp38k(CHI3L1) is a novel adhesion and migration factor for vascular cells. *Exp Cells Res* 2003;287:79-87
13. Komiyama Y, Nakae S, Matsuki T, et al. IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2006; 177: 566-573.
14. Ferrante P. The puzzling natural history of multiple sclerosis: a challenge for the research and care. *J Neurovirol* 2000; 6 (Suppl 2): 1-3.
15. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. History- Patology, pathogenesis and pathophysiology. *Multiple Sclerosis in Clinical Practice* (First ed) Taylor & Francis Group, London 2003: 1-29, 103-29.
16. Hickey WF. The pathology of multiple sclerosis: a historical perspective. *J Neuroimmunol* . 1999; 98: 37-44.
17. Mc Graw-Hill. Multiple sclerosis: In Gilroy J. (edt) *Basic Neurology* (3rd ed); pp: 199-223, New York. St. Louis, San Francisco 2000.
18. Paty DW, Noseworthy JH, Ebers GC. Diagnosis of Multiple Sclerosis: In Paty DW, Ebers GC (eds), *Multiple Sclerosis*. FA. Davis Company, pp: 48-134, Philadelphia 1998.
19. Mirza M. Multipl Sklerozun etyoloji ve epidemiyolojisi. *Erciyes Tıp Dergisi* 2002; 24: 40-7.
20. Stephen Sawcer. The complex genetics of multiple sclerosis: pitfalls and prospects. *Brain*. 2008; 131(12): 3118–3131
21. Cabre P, Signate A, Olindo S, Merle H. Caparros-Levebvre D. Bera O. ve ark. Role of return migration in the emergence of multiple sclerosis in the French West Indies. *Brain* 2005; 128: 2899-910.
22. Bar-Or A, Oliveira EML, Anderson DE, Hafler DA. Molecular pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 1999; 100: 252–259.
23. Kasper LH, Shoemaker j . Multiple sclerosis immunology: The healthy immune system vs the MS immune system *Neurology* 2010; 5: 2-8.
24. Aranow C. Vitamin D and the Immune System, *J Investig Med* (2011) ; 59(6): 881–886. doi:10 . 231/JIM . 0b013e31821b8755.
25. Ransohoff RM. Mechanisms of inflammation in MS tissue: adhesion molecules and chemokines. *J Neuroimmunol* 1999; 98: 57–68.

26. Trapp BD, Bo L, Mork S, Chang A. Pathogenesis of tissue injury in MS lesions . J Neuroimmunol 1999; 98: 49–56.
27. McFarland HF, Martin R . Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity Nat Immunol 2007; 8: 913-19.
28. Kebir H, Ifergan I, Alvarez JI, Bernard M, Poirier J, Arbour N. Ve ark. Preferential Recruitment of Interferon gama Expressing TH17 Cells in Multiple Sclerosis Ann Neurol 2009; 66: 390-4 .
29. Bennett JL, Stüve O. Update on Inflammation, Neurodegeneration and Immunoregulation in Multiple Sclerosis: Therapeutic. Implications Clin Neuropharmacol 2009; 32: 121-32 .
30. Weber MS, Hemmer B. Cooperation of B Cells and T Cells in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis . Results Probl Cell Differ 2010; 51: 115-26.
31. Cross AH. Humoral immunity in multiple sclerosis and its animal model, experimental autoimmune encephalomyelitis . Immunol Res, 2005;32(1-3):85-97.
32. Racke MK . The role of B cells in multiple sclerosis: rationale for B-cell targeted therapies. Curr Opin Neurol, 2008;21(suppl 1):9-18.
33. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. Ann Neurol. 2007 Apr;61(4):288-99.
34. Chervonsky AV. Influence of microbial environment on autoimmunity. Nat Immunol 2010; 11: 28-35.
35. Sotelo J, Martínez-Palomo A, Ordoñez G, Pineda B. Varicella-zoster virus in cerebrospinal fluid at relapses of multiple sclerosis Ann Neurol. 2008;63(3):303.
36. Disanto G, Morahan JM, Ramagopalan SV, Multiple sclerosis: risk factors and their interactions . CNS Neurol Disord Drug Targets. 2012 Aug;11(5):545-55.
37. Hernan MA, Olek MJ, Ascherio A. Cigarette smoking and incidence of MS. AmJ Epidemiol 2001;154:69-74.
38. Hernan MA, Jick SS, Logroscino G. Cigarette smoking and the progression of MS. Brain 2005;128:1461-1465
39. Costenbader KH, Karlson EW. Cigarette smoking and autoimmune disease; what can we learn from epidemiology? Lupus 2006;15:737-745.
40. Villard-Mackintosh L, Vessey MP. Oral contraceptives reproductive factors in MS incidence. Contraception 1993;41:161-168

41. Thorogood M, Hannaford PC. The influence of oral contraceptive on the risk of MS. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:1296-1299
42. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM. Rate of pregnancy-related relapses in MS. *N Engl J Med* 1998;339:285-291.
43. Lucchinetti C, Paris J, Brück E. The pathology of multiple sclerosis. In *neurology Clinics-Multiple Sclerosis 1* . ed. Philadelphia, W. B. Saunders Company: 2005 77-105.
44. Trends in Molecular Medicine Vol 7, No:3 Mart 2001
45. Steinman L . Multiple sclerosis . *Nature Immunology*. 2001;2:762-764.
46. Bar-Or A. The immunology of multiple sclerosis. *Semin Neurol*. 2008;28:29-45.
47. Confavreux C, Vukusic S. Multiple sclerosis: a degenerative disease . *Bull Acad Natl Med* . 2008;192:483-491.
48. Pelletier D, Nelson SJ, Oh J, Antel JP, Kita M, Zamvil SS, Goodkin DE. MRI lesion volume heterogeneity in primary progressive MS in relation with axonal damage and brain atrophy . *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:950-952.
49. Rocca MA, Gavazzi C, Mezzapesa DM, Falini A. A functional magnetic resonance imaging study of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Neuroimage* 2003;19:1770-1777.
50. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M, Schmidbauer M, Parisi JE, Lassmann H . Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 2005;128:2705-2712.
51. Coles A . The curious incident of disability in multiple sclerosis trials. *Lancet Neurol* 2006;5:899-900.
52. Hernandez-Pedro NY, Espinosa-Ramirez G, de la Cruz VP, Pineda B, Sotelo j . Initial immunopathogenesis of multiple sclerosis: innate immune response. *Clin Dev Immunol* . 2013;413465
53. Compston A, Coles A: Multiple sclerosis. *Lancet* 2008, 372:1502-1517.
54. Randall S. Managing the symptom of multiple sclerosis. 4th ed. Canada:Demos Medical Publishing Inc;2006.
55. Kansu T. Multipl skleroz'da nörooftalmolojik belirtiler.
56. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi. Multipl skleroz Özel Sayısı 2004; 183-187.

57. Kurne A, Karabudak R. Multipl Skleroz'da sıkça karşılaşılan semptomlar ve semptomatik tedavi prensipleri. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi, 2004; 2: 237-43.
58. McDonnell GV. Clinical features of multiple sclerosis. In Oger Joel, ed. Multiple Sclerosis for the Practicing Neurologist. 1 ed. Vancouver: World Federation of Neurology 2009:7-18.
59. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. Arch Neurol. 2001 Oct;58(10):1602-6.
60. Goldman Consensus Group. The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis. Mult Scler. 2005 Jun;11(3):328-37.
61. Striano P, Orefice G, Brescia Morra V, Boccella P, Sarappa C, Lanzillo R et al. Epileptic seizures in multiple sclerosis: clinical and EEG correlations. Neurol Sci. 2003 Dec;24(5):322-8.
62. İdiman E, Özakbaş S, Yozbatıran N. Expanded Disability Status Scale' in işlevsel sistemleri ile sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin ilişkisi: 183 Multipl skleroz hastasının analizi. Türk Nöroloji Dergisi, 2004; 10(5): 407-11.
63. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in Multiple sclerosis (EDSS). Neurology 1983; 33(11):1444-52
64. O'Connor P. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. An overview. Neurology, 2002;(59):1-33
65. Miller A, Bourdette D, Chen J. Multiple sclerosis. Continuum 1999; (5):185-7
66. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Ann Neurol. 1983 Mar;13(3):227-31
67. Miller DH, Filippi M, Fazekas F, Frederiksen JL, Matthews PM. Role of magnetic resonance imaging within diagnostic criteria for multiple sclerosis. Ann Neurol. 2004; 56(2): 273-8.
68. Nielsen JM, Korteweg T, Barkhof F, Uitdehaag BM, Polman CH. Overdiagnosis of multiple sclerosis and magnetic resonance imaging criteria. Ann Neurol. 2005 Nov;58(5):781-3.

69. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. 2005 Dec;58(6):840-6. Review.
70. Filippini G, Brusaferri F, Sibley WA et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4:CD001331.
71. Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G et al. EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol* 2005;12(12): 939-46.
72. Rodriguez M, Karnes WE, Bartleson JD. Plasmapheresis in acute episodes of fulminant CNS inflammatory demyelination. *Neurology* 1993;43(6): 1100-4.
73. Keegan M, Pineda AA, McClelland RL. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 2002; 58(1): 143-6.
74. Karussis D, Biermann D. L, Bohlega S. A recommended treatment algorithm in relapsing multiple sclerosis: report of an international consensus meeting. *European Journal of Neurology* 2006, 13: 61-71.
75. Boot, RG, Renkema, GH, Strijland, A, van Zonneveld, AJ, Aerts, JM. Cloning of cDNA encoding chitotriosidase, a human chitinase produced by macrophages. *J Biol Chem* 1995; 270: 26252–26256.
76. van Eijk, M, van Roomen, CP, Renkema, GH, Bussink, AP, Andrews, L, Blommaart, EF. Characterization of human phagocyte-derived chitotriosidase, a component of innate immunity. *Int Immunol* 2005; 17: 1505–1512
77. Barone, R, Di Gregorio, F, Romeo, MA, Schiliro, G, Pavone, L. Plasma chitotriosidase activity in patients with beta thalassemia. *Blood Cell Mol Dis* 1999; 25: 1–8.
78. Hollak, CE, van Weely, S, van Oers, MH, Aerts, JM. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J Clin Invest* 1994; 93: 1288–1292.
79. Aerts, JM, Hollak, C, Boot, R, Groener, A. Biochemistry of glycosphingolipid storage disorders: implications for therapeutic intervention. *Philos Trans R Soc Lon B Biol Sci* 2003; 385: 905–914.
80. Horner, RJ, Zhu, Z, Cohn, L, Lee, CG, White, WI, Chen, S. Differential expression

of chitinases identify subsets of murine airway epithelial cells in allergic inflammation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006; 291: L502–L511.

81. Kzhyshkowska, J, Gratchev, A, Goerd, S. Human chitinases and chitinase-like proteins as indicators for inflammation and cancer. *Biomark Insights* 2007; 2: 128–146.
82. Sutherland, TE, Maizels, RM, Allen, JE. Chitinase and chitinase-like proteins: potential therapeutic targets for the treatment of T-helper type 2 allergies. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 943–955.
83. Shuhui, L, Mok, YK, Wong, WSF. Role of mammalian chitinases in asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 149: 369–377.
84. Zheng, M, Cai, WM, Zhao, JK, Zhu, SM, Liu, RH. Determination of serum levels of YKL-40 and hyaluronic acid in patients with hepatic fibrosis due to schistosomiasis japonica and appraisal of their clinical value. *Acta Trop* 2005; 96: 148–152.
85. Bonne-Barkay D, Bissel SJ, Kofler J, et al. Astrocyte and macrophage regulation of YKL-40 expression and cellular response in neuroinflammation. *Brain Pathol* 2012; 22: 530–546.
86. Bonne-Barkay D, Wang G, Starkey A, et al. In vivo CHI3L1 (YKL-40) expression in astrocytes in acute and chronic neurological diseases. *J Neuroinflammation* 2010; 7: 34.
87. Bonne-Barkay D, Bissel SJ, Wang G, et al. YKL40, a marker of simian immunodeficiency virus encephalitis, modulates the biological activity of basic fibroblast growth factor. *Am J Pathol* 2008; 173: 130–143.
88. Lafon-Cazal M, Adjali O, Galeotti N, et al. Proteomic analysis of astrocytic secretion in the mouse. Comparison with the cerebrospinal fluid proteome. *J Biol Chem* 2003; 278: 24438–24448.
89. Tsuruha J, Masuko-Hongo K, Kato T, et al. Autoimmunity against YKL-39, a human cartilage derived protein, in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 1459–1466.
90. Sekine T, Masuko-Hongo K, Matsui T, et al. Recognition of YKL-39, a human

- cartilage related protein, as a target antigen in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 49–54.
91. Hu B, Trinh K, Figueira WF, et al. Isolation and sequence of a novel human chondrocyte protein related to mammalian members of the chitinase protein family. *J Biol Chem* 1996; 271: 19415–19420.
 92. Areshkov PO, Avdieiev SS, Balynska OV, et al. Two closely related human members of chitinase-like family, CHI3L1 and CHI3L2, activate ERK1/2 in 293 and U373 cells but have the different influence on cell proliferation. *Int J Biol Sci* 2012; 8: 39–48.
 93. Chanpen, W. , Patcharapon, S. , ve Amarat, B. 1999. Purification and characterisation of chitinase from *Bacillus circulans* No. 4. 1. *Current Microbiology*. 39: 134-140.
 94. Stryer, L. 1988. *Biochemistry*. Third Ed. W. H. Freeman and Company/Newyork.
 95. Madigan, T. M. , Martinko, M. J. , and Parker, J. 1997. *Brock Biology of Microorganisms*. International Edition, 8th Ed.
 96. Zikakis, J. 1998. *Methods in Enzymology*, ACS Symposium Ser. 389: 116.
 97. Jeuniaux, C. 1966. Chitinase. *Methods Enzimol*. 8: 644-650.
 98. Flach, J. , Plet, P. E. , Jolles, P. 1992. What's the new in chitinase research? *Experientia*, 48: 701-716.
 99. Shubakov, A. A. and Kucheryavykh, P. S. 2004. Chitinolytic Activity of Filamentous Fungi, *Applied Biochemistry and Microbiology*, 40(5): 445-447.
 100. Dubourdieu, D. , Desplanges, C. , Villettaz, J. -C. , and Ribereaugayon, P. 1985. *Carbonhydr. Res.* 144(2): 277.
 101. -McClery, B. V. , and Matheson, N. K. 1987. *Advances Carbonhydr. Chem.* 44, 147.
 102. Roberts, W. K. and Selitrennikoff, C. P. 1988. Plant and bacterial chitinases differ in antifungal activity. *J. Gene Microbiol.* 134: 169-176.
 103. Goodey, G. W. 1990. The ecology of chitin degradation. *Adv. Microbial Ecol.* 11: 387-430.
 104. Leah, R. , Tommerup, H. , Svendsn, IB. , Mundy, J. 1995. Biochemical and molecular characterisation three barley seed proteins with antifungal properties. *J.*

- Biol. Chem. 266: 1564-1573.
105. G Hinsinger, N Galeotti, N Nabholz, S Urbach, V Rigau, C Demattei, et al. Chitinase 3-like proteins as diagnostic and prognostic biomarkers of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2015;21(10):1251-1261
 106. E Canto, F Reverter, C Morcillo-Suarez, F Matesanz, O Fernandez, G Izquierdo, et al. Chitinase 3-like 1 plasma levels are increased in patients with progressive forms of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012;18(7):983-990
 107. Clara Matute-Blanch, Jordi Rio, Luisa M Villar, Luciana Midaglia, Sunny Malhotra, Jose C Alvarez-Cermeno, et al. Chitinase 3-like 1 is associated with the response to interferon-beta treatment in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*. 2016;303(2017):62-65
 108. O. Timirci-Kahraman, Z. Karaaslan, E. Tuzun, M. Kurtuncu, A. T. Baykal, T. Gunduz, et al. Identification of candidate biomarkers in converting and nonconverting clinically isolated syndrome by proteomics analysis of cerebrospinal fluid. *Acta Neurologica Belgica*. 2018 Jun 5. doi: 10.1007/s13760-018-0954-4.

8. EKLER

EK 1 - EDSS SKALASI

FONKSİYONEL SİSTEMLER

Piramidal Fonksiyonlar

0. Normal
1. Özürlülük olmaksızın anormal bulgular
2. Minimal özürlülük
3. Hafif ya da orta paraparezi veya hemiparezi; ağır monoparezi.
4. Belirgin paraparezi veya hemiparezi; orta kuadriparezi; ya da monopleji.
5. Parapleji, hemipleji, ya da belirgin kuadriparezi.
6. Kuadripleji.
9. Bilinmeyen

Serebellar Fonksiyonlar

0. Normal
1. Özürlülük olmaksızın anormal bulgular
2. Hafif ataksi
3. Orta trunkal ya da ekstremitate ataksisi
4. Ağır ataksi, tüm ekstremiteler
5. Ataksiye bağlı olarak koordine hareket edememe
9. Bilinmeyen
- X. İncelemede zayıflık testi etkiliyorsa (piramidalde 3. derece ve fazlası) o numaradan sonra eklenir.

Beyin Sapı Fonksiyonları

0. Normal
1. Yalnızca bulgular
2. Orta derecede nistagmus ya da diğer hafif özürlülükler
3. Ağır nistagmus, belirgin ekstraoküler güç kaybı veya diğer kranial sinirlerde

orta derecede özürlülük

4. Belirgin dizartri ya da belirgin başka özürlülük
5. Yutma ya da konuşma yeteneğinin kaybı
9. Bilinmeyen

Duysal Fonksiyonlar

0. Normal

1. Bir ya da iki ekstremitede yalnızca vibrasyon veya şekil çizmede azalma
2. Bir ya da iki ekstremitede dokunma, ağrı veya pozisyon duyusundan hafif azalma, ve/veya bir veya iki ekstremitede vibrasyonda orta derecede azalma; ya da 3-4 ekstremitede tek başına vibrasyon kusuru (örn, şekil çizme)
3. Bir yada iki ekstremitede dokunma, ağrı veya pozisyon duyusunda orta derecede azalma, ve/veya temel olarak vibrasyon kaybı; ya da 3-4 ekstremitede hafif derecede dokunma, ağrı ve/veya orta derecede tüm proprioseptif testlerde bozukluk
4. Bir ya da iki ekstremitede tek basına ya da kombine olarak, belirgin derecede dokunma, ağrı duyusunda azalma ya da propriosepsiyon kaybı; ya da ikiden fazla ekstremitede orta derecede dokunma, ağrı ve/veya ağır propriosepsiyon kaybı
5. Bir ya da iki ekstremitede duyu kaybı (temel olarak); ya da dokunma, ağrı duyularında orta derecede azalma ve/veya propriosepsiyonda vücudun kafa altında kalan bölümlerinin çoğunda kayıp
6. Kafa altında kalan bölümlerde temel olarak duyu kaybı
9. Bilinmeyen

Barsak ve Mesane Fonksiyonları

0. Normal

1. idrara başlamada hafif derecede duraklama (aciliyet), idrara sıkışma hissi ya da idrar retansiyonu
2. Orta derecede idrar duraklaması (aciliyet), idrara sıkışma, barsak veya mesanede retansiyon ya da nadir idrar kaçırma
3. Sık idrar kaçırma
4. Neredeyse devamlı olarak kalıcı kateterizasyon gereği

5. Mesane fonksiyonunun kaybı
6. Mesane ve barsak fonksiyonunun kaybı
9. Bilinmeyen

Görsel (ya da Optik) Fonksiyonlar

0. Normal
 1. Düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/30'dan iyi olduğu skotom
 2. Kötü gözde maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/30 - 20/59 arasında
 3. Kötü gözde geniş skotom, ya da görme alanında derecede azalma ancak maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/60 ile 20/99 arasında
 4. Kötü gözde görme alanında belirgin azalma ve maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/100- 20/200 arasında; 3. derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 veya daha az
 5. Kötü gözde düzeltilmiş maksimum görme keskinliği 20/200'den az; 4. derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 veya daha az
 6. Beşinci derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 ya da daha az
9. Bilinmeyen

Serebral (ya da Mental) Fonksiyonlar

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

Diğer Fonksiyonlar

0. Yok
 1. MS' e atfedilebilecek diğer nörolojik bulgular (ayrıntılıdırınız)
9. Bilinmeyen

EDSS (EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE)

GENİŞLETİLMİŞ ÖZÜRLÜLÜK DURUMU DERECESİ

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

1. 0 : Özürlülük yok, birden fazla FS'de minimal bulgu (derece 1.)

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

2. 5 : İki FS'de minimal özürlülük (iki FS 2. Derece, diğerleri 0 ya da 1)

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

3. 5 : Tam ambulator hasta, ancak bir FS'de orta derecede özürlülük (bir adet 3. derece) ve bir ya da iki FS 2. derece; veya beş FS 2. derecede (diğerleri 0 ya da 1)

4. 0 : Yardımsız tam 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 başına bir FS de derece 5, diğerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini aşan kombinasyonları).

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

6. 0 :Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı ya da tek taraflı sabit destek (koltuk değneği, baston vb.) gerekir. (FS eşdeğerleri ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)

6. 5 : Dinlenmeden 20 metre yürüyebilmek için sabit iki taraflı destek (koltuk değneği, baston v. b.) gerekir. (FS ederleri ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)

7. 0 : Yardımla bile 5 metrenin ötesinde yürüyemez, esas olarak tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekleri kendisi çevirir ve kendisi tekerlekli sandalyeye geçebilir; yaklaşık günde 12 saat ya da daha fazla tekerlekli sandalyede geçirebilir. (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS'de 4. derece ya da daha fazla; nadiren piramidal 5. derece)

7. 5 : Birkaç adımdan fazlasını atamaz; tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekli sandalyeye geçite yardım gerekebilir; tekerlekli sandalyeyi kendisi çevirir ancak standart tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalye gerekebilir. (Genel olarak FS eşdeğerleri 4. Derece bozukluk içeren birden fazla FS)

8. 0 : Esas olarak yatağa ya da sandalyeye bağımlı, ya da tekerlekli sandalyede ambule olabilir, günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok işini kendisi görebilir. (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir)

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

9. 0 : Ümitsizce yatağa bağlı hasta; iletişim kurabilir ve yiyebilir. (FS eşdeğerleri çoğu 4. derece ve üstünde olan kombinasyonlar)

9. 5 : Tümüyle ümitsiz, yatağa bağlı hasta; etkin iletişim kuramaz ya da yutma - yeme bozulmuştur. (FS eşdeğerleri neredeyse tümü 4. derece üstünde olan kombinasyonlardır)

10. 0 : MS'e bağlı ölüm