

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Nöroloji Anabilim Dalı

MULTIPL SKLEROZDA APOLİPOPROTEİN E POLİMORFİZMİ ve PROGNOZA ETKİSİ

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. Nebahat TAŞDEMİR

Dr. Mediha YALMAN

DİYARBAKIR - 2006

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
KISALTMALAR	II
ŞEKİLLER	III
TABLolar	III
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 MS'in tanımı	
2.2 MS'in insidans ve epidemyolojisi	
2.3 MS'in patoloji ve patofizyolojisi	
2.4 MS etyolojisi	
2.5 MS APO E ilişkisi	
2.6 Plazma apolipoproteinleri ve apolipoprotein E	
2.7 MS klinik semptom ve fizik bulguları	
2.8 MS tanı kriterleri	
2.9 MS klinik tipleri	
2.10 MS 'da prognostik faktörler	
2.11 MS klinik varyantları	
2.12 MS ayırıcı tanısı	
2.13 MS'in tedavisi	
2.14 MS prognozu	
3. MATERYAL VE METOD	41
3.1. Çalışma grubu	
3.2. Genotipleme	
3.3. İstatistiksel değerlendirme	
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ	55
7. ÖZET	56
8. SUMMARY	57
9. KAYNAKLAR	59

ÖNSÖZ

Nöroloji uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım ve hekimlik hayatım boyunca da yararlanmaya devam edeceğimi düşündüğüm, örnek kişiliğiyle bizlere her zaman yol gösteren, gerek mesleki gerekse sosyal anlamda her türlü desteğini esirgemeyen

Doç. Dr. Nebahat TAŞDEMİR'e

Nöroloji uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım, bizlerin eğitiminde büyük emekleri bulunan

Yrd. Doç. Dr. İsmail APAK

ve

Yrd. Doç. Dr. M. Ufuk ALUÇLU'ya

Tezimin hazırlanmasında katkı, bilgi ve tecrübelerinden Yararlandığım

Prof Dr. Melikşah ERTEM

Yrd. Doç. Dr. Yusuf TAMAM,

ve

Tüm çalışma arkadaşlarıma

TEŞEKKÜR EDERİM

Dr. Mediha Yalman

KISALTMALAR

SSS	Santral Sinir Sistemi
APO E	Apolipoprotein E (Gen için APO E, protein için apo E)
ε	Epsilon
OG	Oligodendrosit
PSS	Periferik Sinir Sistemi
PLP	Proteo Lipid Protein
MBP	Myelin Basic Protein
MAG	Myelin Associated Glikoprotein
MOG	Myelin Olgodendrosit Glikoprotein
CNP	Cyclic Nücleotid Protein
EAE	Experimental Allergic Encecephalomyelit
IFN	Interferon
OKB	Oligo Klonal Band
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
EDSS	(Expanded Disability Status Scale) Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği
PPMS	Primer Progresif Multipl skleroz
SPMS	Sekonder Progresif Multipl Skleroz
RRMS	Relapsing Remitting Multipl Skleroz
PRMS	Progresif Relapsing Multipl Skleroz
VDRL	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
PI	Progresyon indeksi
FS	Fonksiyonel sistem

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl skleroz (MS), santral sinir sistemini (SSS) etkileyen ve genç erişkin nüfusun sekel bırakan bir hastalıdır. SSS'nin beyaz cevherinde myelinin multifokal yıkımı, ileri evrelerde akson kaybının da eşlik etmesiyle karakterize olan MS, kronik lezyonların astroglial skar dokusu ile iyileşmesiyle nörolojik sekellerle sonuçlanır. MS henüz nedeni çok iyi aydınlatılamamış olmakla birlikte genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan, hücresel tipte bağışıklığın rol oynadığı otoimmün bir hastalık olarak kabul edilmektedir.

MS'de hastalık seyrini önceden belirleyebilmek için genetik belirteçlere olan ilgi giderek artmaktadır. Genetik belirteçler hastalık aktivitesiyle değişiklik göstermediği için diğer birçok markerden üstündür. APO E (Apolipoprotein E) bunlar arasında en çok ümit vaat edenlerden birisidir.

MS'e karışan gen sayısı bilinmemekle beraber büyük olasılıkla polijenik bir hastalıktır. Polimorfik APO E geni 19q13 kromozomda yer almaktadır. Aile tabanlı çalışmalar göz önüne alındığında 19q13 bölgesinin MS'le ilgili olduğu görülmüştür. Bazı klinik çalışmalar APO E ϵ 4 alelinin hastalığın daha kötü ve hızlı seyri ile ilişkili olduğunu gösterse de, diğer bazı çalışmalar bu konu ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirmiştir.

APO E, lipit transportu ve kolesterol homeostazında rol oynar. Gen tanımı için;APO E, protein tanımı için apo E terimleri kullanılmaktadır. İnsanlarda APO E'nin ϵ 2, ϵ 3, ϵ 4 olmak üzere 3 farklı alleli vardır. ϵ 2;%10, ϵ 3;%74, ϵ 4 alleli ise %16 sıklığındadır. Her ne kadar APO E'nin beyindeki fonksiyonu açıklık kazanmamış olsa da, nöronların gelişim ve onarımında, kolesterol transportunun düzenlenmesi ve fazla kolesterolün ölü hücrelerden atılımından sorumlu olduğu düşünülmektedir.

MS'li bazı hastalar başlangıçtan itibaren progresif seyir göstermesine karşın çoğu ilk relapslardan kurtulmakta, bazıları yıllarca aynı kalmakta, bazıları ise progresif seyir göstermektedir. MS relapsları sonrası onarım, SSS fonksiyonlarının restorasyonu için gerekli olduğundan APO E genotipi hastalığın klinik ilerleyişini etkileyebilir.

Bu çalışmada kesin MS tanılı hastalarda APO E polimorfizmi, Apo E allellerinin hastalık şiddetini etkileyip etkilemediği, ϵ 4 allelinin varlığının daha agresif bir hastalık süreciyle ilişkili olabileceği ileri sürüldüğünden ϵ 4 allelinin hastalık şiddetiyle ilişkisi, APO E genotipinin serum apo E düzeyine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

MYELİNİN YAPISI

Myelin temel olarak; SSS (Santral Sinir Sistemi) ak maddesi ve geniş motor aksonlar içeren periferik sinirlerde bulunan, lipid ve proteinden oluşan bir membrandır. Yapısının %70'i lipid, %30'u proteinden oluşmaktadır. Myelin kılıfını oluşturan lipidlerin bileşiminde kolesterol %75, galaktolipid %29 ve fosfolipidler %46 oranında bulunmaktadır. Galaktoserebrozid myelindeki majör galaktolipiddir. Myelin iç içe geçmiş konsantrik tabakalar şeklindedir. Aksonun myelinize segmentleri, ranvier nodlarının bulunduğu, düzenli bir şekilde yerleşmiş myelin içermeyen alanlar ile birbirinden ayrılır. Ranvier nodlarında bulunan sodyum kanalları, aksiyon potansiyelinin iletiminde rol alırlar(1).

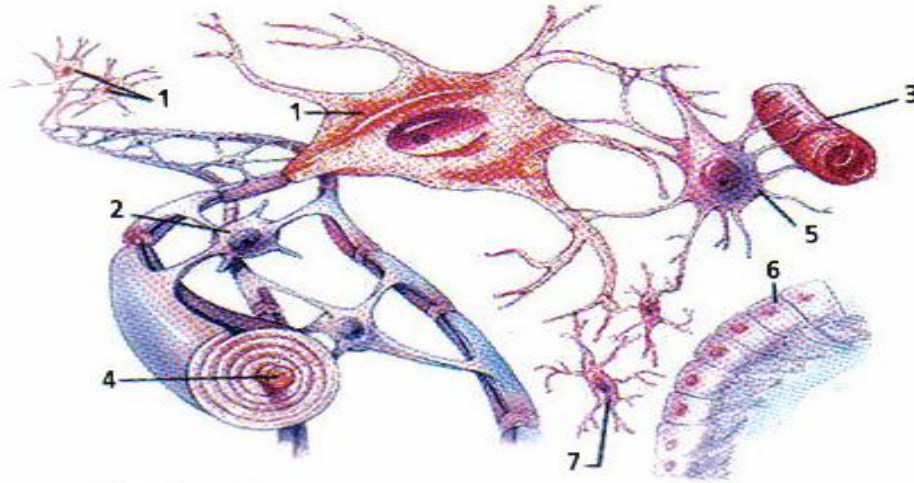
Santral sinir sisteminde myelin oligodendrositlerin (OG) plazma membranlarının özelleşmiş uzantıları tarafından oluşturulur. OG'ler; astrositler, nöronlar ve onların aksonları ile sıkı ilişki içindedir. Örneğin nöronlar OG'lerin proliferasyonu, sürvisi ve fonksiyonlarının devamı üzerine etkilidir. Oligodendrositler de nöronlar üzerine etkilidir (2). Schwan hücrelerinin aksine OG'ler multiple prosesler oluşturarak çok sayıda sinirin aksonu ile etkileşime girebilmekte ve onların myelinizasyonunu sağlayabilmektedir(2).

PSS'de ise myelin schwan hücreleri tarafından oluşturulur. Santral sinir sisteminin myelin proteinleri periferik sinir sistemininkilerden farklıdır. Proteolipid protein (PLP) santral sinir sistemi proteinlerinin yaklaşık %50'sini oluşturur. PLP integral bir membran proteinidir ve interperiot çizgisinde dış yaprağı tutmaktan sorumlu bir proteindir. Myelin bazik proteini (MBP), santral sinir sisteminin (SSS) %30'unu, periferik sinir sisteminin (PSS) %10'unu oluşturur. MBP integral bir protein değildir fakat stoplazmik yüzeye bağlanır. Myelin associated glikoprotein (MAG) hem merkezi hem de periferik sinir sisteminin %1'ini oluşturur. Myelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) ve siklik nükleotid fosfodiesteraz (CNP) SSS'nin proteinleridir ve periferik sinir sisteminde bulunmazlar (3-5)

Tekrarlayan myelin yıkımı ile giden MS hastalarında zamanla remyelinize olamayan kronik demyelinizan plaklar oluşur. Kronik MS lezyonlarında remyelinizasyonun gerçekleşmemesinin nedenlerine yönelik bir çok hipotez öne sürülmüştür(6-8).

- 1- OG öncül hücre hasarı ya da OG öncül hücrelerin havuzunun apoptozla tükenmesi
- 2- Devam eden hümmoral immün cevaba bağılı olarak erişkin öncül OG hücrelerinin myelinize edici OG'lere dönüşememesi
- 3- Hasarlanmış nöron ve aksonlar nedeniyle OG öncül hücrelerinin farklılaşması için gerekli sinyallerin oluşamaması
- 4- Astrogliazun inhibe edici etkisi(9).

MS' de remyelinizasyonun olmaması, kısmen de olsa gliotik astrositlerin myelin üretimi üzerindeki baskılayıcı etkisine bağılıdır. Hem MS, hem de deneysel modellerinde astrositler hipertrofiye uğramakta ancak proliferasyon gösterememektedirler. İn vitro ve invivo çalışmalar, astrositten zengin ortamın OG öncül hücrelerin göçüne ve aksonal uzantıların büyümesine izin vermediklerini göstermiştir (6,9).



Sekil 1 Miyelinin yapımından sorumlu hücreler olan OG'ler ile astrositler, nöronlar ve aksonlar arasındaki ilişki (1: nöron , 2: oligodendrosit, 3: kapiller damar, 4: akson, 5: astrosit, 6: ependim hücreleri, 7: mikroglia hücreleri).

SSS'nin DEMYELİNİZAN HASTALIKLARI

SSS'nin beyaz cevher hastalıkları primer ve sekonder myelin hastalıkları olarak sınıflandırılabilir. Primer myelin hastalıklarında etkilenen yapılar oligodendrosit ve/veya myelin kılıfı iken, sekonder myelin hastalıklarında kollajen vasküler hastalıklarda olduğu gibi nöron-myelin yapısını besleyen damar etkilenerek, ya da bizzat nöronu tutan hastalıkların (motor nöron hastalığı gibi) ileri evrelerinde myelin yıkımı ile karşılaşılır. SSS'nin myelin hastalıkları etyopatogenez dikkate alınarak iki temel grupta incelenir (4,5).

- 1- Dismyelinizan (myelinin intrensek anomalileri)
- 2- Demyelinizan hastalıklar (myelinin harabiyeti)

Bu hastalıklar başlıca oligodendrosit ve onun ürünü olan myelini doğrudan ve/veya dolaylı olarak etkileyerek değişik klinik tablolara yol açan bir yelpaze oluşturur. Demyelinizasyon; otoimmün, enfeksiyöz, toksik-metabolik, vasküler nedenlerle oluşabilir.

Demyelinizan hastalıkların önemli bir kısmının patogenezi kesin olarak bilinmese de otoimmün mekanizmalarla oluştuğu bilinmektedir.

Dismyelinizan hastalıklarda myelinin genetik kodlanmasındaki soruna bağlı biyokimyasal bir bozukluk vardır. Bu grup hastalıklarda oluşan anormal myelin izleyen yıllarda yıkılır. Kalıtsal myelin hastalıklar adı da verilen bu hastalıklarla daha çok çocukluk çağında rastlanır. Çok geniş bir spektruma sahip bu hastalıklar başlıca 5 grupta toplanırlar.

- 1- Lizozomal bozukluklar: Myelin sentezinde rol oynayan lizozomal enzimlerdeki sorun sağlıklı bir myelin yapımını engeller. En önemli örneği metakromatik lökoadisrofidir. Arilsülfataz-A enzim defekti vardır.
- 2- Peroksizomal bozukluklar: En tanınmış örneği X'e bağlı adrenolökoadisrofidir. Myelin yapımında rol alan peroksizomal enzim defektleri sonucu ortaya çıkar.
- 3- Organik asit ve aminoasit metabolizma bozuklukları: En tanınmış örneği Canavan hastalığıdır.
- 4- Özgül gen defekti ile birlikte olan dismyelinizan hastalık: Myelinin proteolipit proteinin kodlanmasındaki genetik eksiklik Pelizaeus Merzbacher hastalığına yol açar.
- 5- Bilinmeyen metabolik hastalığa bağlı myelin bozukluğu: Bu grup içinde merozin negatif konjenital müsküler distrofilerden söz edilebilir.

Demyelinizan hastalıklarda myelinin biyokimyasal yapısı normaldir. Çevresel ve/veya endojen bir faktör myelin ve/veya oligodendrositleri etkileyerek hastalık tablosuna yol açar. Başlıca 11 başlık altında ele alınabilir.

- 1- Multipl skleroz
- 2- İzole inflamatuvar demyelinizan SSS sendromları
- 3- Nöromyelitis optika
- 4- Akut dissemine ensefalomyelit
- 5- Deneysel allerjik ensefalomyelit
- 6- İnfeksiyöz inflamatuvar myelin hastalıkları
- 7- Toksik-metabolik myelin bozuklukları
- 8- Hipoksik iskemik myelin bozuklukları
- 9- Travmaya bağlı myelin bozuklukları
- 10-Radyasyona bağlı myelin bozuklukları
- 11-Hidrosetaliye bağlı myelin bozuklukları

2.1. MULTİPL SKLEROZ

Multipl skleroz, genellikle genç erişkinleri etkileyen, patolojik olarak beyaz cevherde değişik alanlarda inflamasyon, demyelinizasyon, ve glial skar (skleroz) oluşumuyla karakterize SSS'nin kronik bir hastalığıdır (10,11). Klinik gidiş semptomların seyrek olarak ortaya çıktığı benign form ile hızlı progresif seyirle ağır dizabiliteye yol açan toblolar arasında geniş bir yelpaze içindedir(11).

Olasılıkla MS olarak bildirilen ilk olgu, ondördüncü yüzyıldadır. Ondokuzuncu yüzyılın başından bu yana hastalığın patolojisi ve klinik bulguları üzerine bir çok açıklama yapılmıştır. Jean Cruveilhier,1835'de MS'a uyan iki olgu tanımlamış ve bu durumu “ sclerose en taches” veya “en ilness” olarak adlandırmıştır. Frerichs,1849'da ilk kez MS tanısından söz etmiştir. Valentiner ise 1856'da Frerichs'in olgusunda hastalığın patolojisini tanımlamıştır. Rokitansky, 1850'de hastalığın kesin anatomik tanımlamasını yaparken; Rindfleisch, 1863'de hastalığın perivasküler başlangıçlı olduğunu ortaya koymuştur. Daha sonra Charcot, 1868'de “sclerose en plaques” adı altında hastalığın klasik tanımını yayınlamıştır. Ondokuzuncu yüzyılın sonlarında ise hastalığın klinik bulguları, anatomisi ve yaygınlığı “multipl veya dissemine skleroz” adıyla tanımlanmıştır (10).

2.2. İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ

Başlangıç yaşı, 20-30 yaşları arasında pik göstermekle birlikte nadiren 10 yaşından önce ve 60 yaşından sonra da oluşabilmektedir. Bauer ve Hanefeld'in 660 kişilik serisinde hastaların %70'inde başlangıç yaşı 21-40, %12.4'ünde 16-20, %12.8'inde 41-50 yaş arasındadır. Semptomları olan en genç olgu 3, en yaşlı olgu 67 yaşındadır. MS'de kadınlar daha fazla etkilenmekte, K/E oranı 4:1 ile 3:1 arasında değişmektedir (11).

Multipl skleroz dağılımı en iyi bölgelere göre tanımlanmıştır. Bu dağılım yüksek prevelanslı bölgeler için 30/100.000' den daha fazla veya eşit, orta prevelanslı bölgeler için 5-30/100.000 arasında, düşük prevelanslı bölgeler için 5/100.000'den azdır. Kuzey Avrupa'nın büyük bir bölümü, kuzey Amerika, güney Kanada, güney Avusturalya ve Yeni Zelanda yüksek prevelanslı bölgelerdir(11). Ekvatordan kuzeye doğru gidildikçe MS prevelansının arttığı 1952'de Kurland'ın da dikkatini çekmiştir. Afrika'da MS sıklığının çok az olması da hastalık sıklığının yerküre üzerindeki yerleşimi ile ilintili olarak değiştiğini doğrulamaktadır (12).

2.3. MS PATOLOJİSİ VE PATOFİZYOLOJİSİ

MS'de serebral ya da spinal ak maddede plak adı verilen iyi sınırlı, aksonun görece korunduğu fokal myelin kaybının izlendiği alanlar görülmektedir. Plaklar beyin omurilik sıvısı komşuluğunda, periventriküler ak madde, optik sinir, beyin sapı ve medulla spinalis yerleşimli olmakla birlikte santral sinir sisteminin her yerinde görülebilmektedir. Plak boyutları 1 mm'den birkaç santimetreye kadar değişebilmekte ve genel olarak oval biçimiyle küçük –orta boylu bir venül etrafında yerleşmektedir.

MS'in en erken bulgularından biri de kan-beyin bariyerinin bozulmasıdır. Sebebi henüz çok açık olmamakla birlikte bu süreç plakların perivenüler yerleşimini açıklar görünmektedir. Lenfosit ve makrofajların perivasküler infiltrasyonu bu bölgede myelin yıkımı ile sonuçlanmaktadır. Yıkılan myelinin makrofajlarca fagosite edilmesi lipid yüklü makrofajların izlenmesine yol açar. Bu makrofajların akson kılıfının zedelenmesinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. İnterstisyel ve perivasküler ödeme reaktif astrositler eşlik etmekte ve plakların önemli bir kısmını oluşturmaktadır.

Aktif lezyonda izlenen T lenfositler ve makrofajlar perivenüler yerleşim göstermektedir. T hücrelerinin önemli bir kısmı alfa/beta T hücre reseptörü exprese etmektedir. CD4+ ve CD8+ T lenfositlerinin izlenmesine rağmen, hücre birikintisinin önemli bir kısmını CD8+ (sitotoksik T hücreleri) hücreler oluşturmaktadır.

Oligodendrositlerin temel yapısını oluşturan myeline karşı gelişen immün yanıtın nedenindeki belirsizlikle birlikte, bu otoimmün yanıtın esas olarak hangi hücreyel yapıya karşı olduğu da henüz açık değildir.

Demyelinizan lezyonların aktif olup olmadıklarının patolojik tanısında damar duvarının ve parankimin yaygın hücreyel infiltrasyonu(13), histokompatibilite antijenlerinin (14,15) veya adezyon moleküllerinin (16,17) artmış ekspresyonu, lenfosit ve makrofaj aktivasyon evrelerinin belirlenmesi (18-21) ve makrofajlarda myelin yıkım ürünlerinin belirlenmesi (22) gibi birçok kriter söz konusu olmaktadır.

2.4. MS'in ETYOLOJİSİ

MS'un nedeni tam olarak bilinmemektedir. Genetik yatkınlık, otoimmün mekanizmalar ve viral enfeksiyonlar demyelinizasyon patogeneğinde rol alabilir(11).

1. İmmünite bozukluğu

Deneysel alerjik ensefalomyelit (EAE) oluşturulmuş hayvanlardan edinilen bilgiler, immünolojik mekanizmaların MS patogeneğinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bu deneysel model ile, hücreyel immünitenin SSS'de inflamasyon ve demyelinizasyona aracılık ettiği yolunda çeşitli kanıtlar ortaya çıkarılmıştır. Deneysel alerjik ensefalomyelit, myelin spesifik proteinlerin (myelin basic protein [MBP] ve proteolipid protein [PLP]) duyarlı bir hayvan soyuna inokülasyon ile aktif olarak oluşturulan otoimmün bir hastalıktır. EAE modeli, aktive edilmiş T hücrelerinin transferiyle de oluşturulabilmektedir. Myelin reaktif T hücreleri, aktif lezyonlarda perivasküler alanlarda görülmektedir. Kan beyin bariyerini oluşturan endotelial hücreler üzerindeki spesifik adezyon molekülleri, sistemik T hücrelerinin SSS'ne geçişinde önemli rol oynamaktadır. T-Helper (CD4) hücrelerinin, sitotoksik (CD8) hücrelere göre artmış üretimi ve bu hücrelerden özellikle gama IFN (gama interferon) başta olmak üzere sitokin sentezinde artış vardır(10).

2. Humoral immunité

Bugüne kadar MS'li olgularda tanımlanmış en tutarlı bulgular, SSS'de sentezlenen immunglobulinler ve oligoklonal band (OKB)'dir. Bu sentez, hastalığın fluktuasyonu ve aktivitesi ile azalmamaktadır. MS'lu olguların beyin omurilik sıvılarında (BOS) antikor oluşturan plazma hücrelerinin sayısında artış görülmektedir. Olguların %90'ından fazlasında spesifik antikora karşı oluşmuş antikor klonlarının varlığını gösteren immunglobulinG (IgG), OKB'lar BOS

elektroforezinde gösterilmiştir. BOS'ında üretilen antikorlar; MBP, PLP ve myelin oligodendrosit glikoproteine karşı oluşmaktadır. MS'da antikor sentezi, temel olarak SSS'de görülmesine rağmen, özellikle atak sırasında sistemik dolaşımdaki B-lenfositlerle IgG sentezi de artmaktadır. MS olgularında BOS çalışmaları, hastalık süresince komplemanın (C3a,C4a) da rolü bulunduğunu ileri sürmektedir. Ayrıca komplemanın C9 komponentinin MS olgularında BOS'da azaldığı gösterilmiştir (10).

3. Viral enfeksiyonlar

1970'lerde yapılan göç çalışmalarında, göç ile hastalığa yakalanma riskinin değiştiğine dair bilgiler yeni soruların doğmasına neden olmuştur. Bu çalışmalarda kuzey Avrupa'dan güney Afrika'ya (23) ve kuzey Amerika'dan güney Amerika'ya (24,25) çocukluk çağında göç edenlerde riskin azaldığı gösterilmiş ve hastaların çocukluk çağında çevreden edindiği bir faktörün varlığını düşündürmüştür.

Bu bulgular doğrultusunda özellikle çocukluk çağında geçirilmiş viral bir enfeksiyonun bu hastalığa neden olduğuna dair enfeksiyon hipotezleri ortaya atılmıştır. Adams ve arkadaşlarının MS hastalarının serum ve BOS'larında kızamık antikorlarının sağlıklı bireylere göre daha sık olduğunu bulmalarını takiben virüsler üzerine yoğunlaşmıştır (26). Bunu takiben değişik serolojik çalışmalarda herpes simplex, kabakulak, kızamıkçık, antikorlarında yüksek olduğu gösterilmiştir (27-29). Değişik çalışmalarda çok farklı virüsler (kuduz, herpes simpleks, kızamık, parainfluenza tipl) hasta dokusundan izole edilmiştir (30). Fakat bunlarda tekrarlanamamıştır. Bu konuda yapılan yoğun çalışmalara rağmen, ne tutarlı bir şekilde virüs izole edilmiş ne de tatmin edici viral deneysel bir model geliştirilebilmiştir. Bunun altında yatan neden viral hipotezlerin doğru olmayabileceği gibi, etkenin izole edilmesindeki güçlük de olabilir. Allen ve Kirk hastalığın başında oluşan immün yanıtın hastalık etkenini ortadan kaldırmasından dolayı tutarlı şekilde bir virüsün izole edilemiyor olması ile açıklanabileceğini düşünmektedir(31). Hastalığın dış etkenle tetiklenen otoimmün uygunsuz bir reaksiyonla oluştuğu düşüncesi de oldukça taraftar bulmuş bir düşüncedir. Bu teoriye göre duyarlı genetik alt yapıya sahip bireylerde viral bir enfeksiyon sonucunda moleküler benzerlik nedeniyle T hücreleri aktive olmakta, salgıladıkları gama interferon myelin yıkımına sebep olmaktadır.

4. MS'in genetik bir hastalık olduğuna dair kanıtlar

a. Irksal yatkınlık

Bindokuyüzseksenlere kadar hastalık prevelans çalışmaları her ne kadar coğrafi olarak kuzey enlemlere doğru gidildiğinde hastalığın sıklaştığı gibi bir izlenimi ortaya koymuş olsa da, bazı ırklarda aynı enlemlerde olmalarına rağmen hastalığın belirgin olarak daha seyrek görüldüğü dikkati çekmiştir. Aynı enlemlerde olan farklı genetik geçmişe sahip ırkların arasında hastalık sıklığı açısından belirgin farkların olduğunun görülmesi, alta yatan genetik yatkınlığa ilginin artmasına sebep olmuştur. Buna dikkat çekici örnek olarak Macar çingeneleri gösterilebilir. Macaristan'da yaşayan bu azınlık II. yüzyılda kuzey Hindistan'dan Balkanlar'a göç etmişlerdir. Burada yaşayan beyaz ırkta MS sıklığı yaklaşık olarak 37:100.000 iken çingenelerde bu sıklık 1.8:100.000'dir (32). Türkiye'de resmi bir prevelans çalışması olmamakla birlikte Almanya'nın Hesse eyaletindeki Türk nüfusunda MS sıklığı yerel halka göre daha az bulunmuştur (33). Türkiye'den Kıbrıs'a göç etmiş olan nüfustaki MS prevelansı 24:100.000'dir (34). Sarı ırkta da MS prevelansı düşüktür. Aynı enlemde bulunan Sapporo'da (Japonya, 43° kuzey enlemi) hastalık sıklığı 2:100.000 (35) iken Boston'da (ABD, 42° kuzey enlem 41:100.000'dir (36).

Özetle epidemiyolojik çalışmalar MS'un beyaz ırkta daha sık görüldüğünü, sarı ırk ve çingenelerde ise daha seyrek görüldüğünü ortaya koyarak bazı ırkların bu hastalığa daha yatkın olduğunu kanıtlamaktadır. Bu da alta yatan irksal genetik yatkınlığın varlığını ortaya koymaktadır.

b. Cinsiyet farklılıkları

Otoimmün hastalıklarının çoğunun kadınlarda daha sık geliştiği dikkati çekmektedir. Bu durum MS içinde geçerlidir. Birçok çalışmada MS'un kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 2 kat daha sık izlendiği gösterilmiştir (37). Bunun altında yatan sebep henüz açık olmamakla birlikte hormonal faktörlerin bunda rol oynadığı düşünülmektedir. Bu da X kromozomu ile taşınan genetik bilginin otoimmün hastalıkların ortaya çıkışında rol alabileceğini akla getirmektedir. Sıklığın dışında cinsiyetin ayrıca hastalık seyrini de etkilediği birçok prospektif çalışma ile ortaya konmuştur. Erkeklerde hastalık daha çok primer progresif şekilde izlenmekte, kadınlarda ise hastalık daha iyi seyretmektedir. HLADR15 pozitifliği hasta kadınlarda erkeklere göre daha fazladır (38). Bu da cinsiyetle birlikte karmaşık bir genetik etkini varlığını düşündürmektedir.

c. Göç Çalışmaları

MS'un ırksal-genetik özelliklerini ortaya koyan başka bilgiler de göç çalışmalarından gelmiştir. Göç çalışmaları çevresel ve genetik faktörlerden hangisinin daha fazla ağırlığının olduğu konusunda oldukça tartışmalı sonuçlara neden olmuşlardır. Bu çalışmalar birey sayısının az olması, köken alınan toplumu temsil gücünün yetersiz oluşu, demografik verilerinin yetersiz oluşu gibi önemli kusurları nedeniyle çok eleştirilmiş olmasına rağmen, önemli bilgiler vermektedirler.

Bu konuda yapılan ilk çalışmalar Avrupa'dan güney Afrika'ya göç eden beyaz ırk'da yapılmıştır (39,40). Bu çalışmalarda güney Afrika'ya göç eden beyazlardaki MS sıklığı yerel halka göre belirgin olarak daha fazladır. Güney Afrika'da doğan ikinci nesil beyazlardaki hastalık sıklığı ise her iki grubun arasındadır. 14 yaşına kadar göç etmiş bireylerdeki hastalık sıklığı 13:100.000 iken, 15-19 yaş arasına göç etmişlerde bu sıklık 51:100.000 olarak hesaplanmıştır. Bu bulgular ergenlikten sonra göç edildiğinde, köken alınan ırka ait özelliklerin göç sırasında taşınmasına rağmen, ergenlikten önce göç edildiğinde bu özelliklerin başka etkenlerce değiştirildiğini ortaya koymaktadır.

Göç çalışmalarının, her ne kadar ırksal özelliklerin hastalığa yakalanma riski açısından önemli bir etken olduğunu göstermelerine rağmen, çevresel faktörlerin de bu riski değiştirici bir etmen olduğu düşünülmektedir.

d. Aile çalışmaları

MS'li hastaların yaklaşık %15'inin birinci, ikinci, veya üçüncü derece akrabalarının en az birinde hastalık öyküsü alınmaktadır (41,42). Bu oran Türkiye'deki epidemiyolojik çalışmaların yetersizliği unutulmadan %3-4 civarındadır (43).

MS'in aile içinde ikinci bir bireyde görülmesi şu sebeplerden kaynaklanabilir.

- 1-Biyolojik akrabalar arasındaki genetik benzerlik (kalıtsal faktörler)
- 2-Paylaşılan ortamın benzerliği (çevresel faktörler)
- 3-Kalıtsal ve çevresel faktörlerin karışımı

Genetik etkinin en belirgin şekilde ortaya konabileceği ikiz çalışmalarında bile her iki kardeşin hasta olma oranı değişik çalışmalarda monozigot ikizlerde %6-50 arasında değişmekle birlikte, yaklaşık olarak %24 düzeyindedir. Bu oran dizigotlarda ortalama %4'tür. (44) Monozigot ikizlerde dizigotlara göre 6 kat daha sık MS görülmesi hastalığın genetik özelliklerini açıkça vurgulamakla birlikte, aynı genetik

bilgiye sahip bireylerde bile eş zamanlı hastalığın görülmemesi çevresel bir etkenin varlığını düşündürmektedir.

5. MS’da aday genler

Polijenik, multifaktöryel bir hastalık olduğu düşünülen MS’de kalıtsal yatkınlık üzerine son 30 yılda yapılan yüzlerce çalışmaya rağmen hastalığa yatkınlık yaratan genlerden HLA geni dışında başka bir genin ilişkisi kesin olarak ortaya konamamıştır.

a.HLA kompleksi

Yabancı bir proteinin antijen olarak tanınabilmesi için T hücrelerine sunulması gerekmektedir. Bu işlev temel olarak antijen sunan hücreler(dendritik hücreler, makrofajlar, epidermal langerhans hücreleri, B lenfositler) tarafından antijenin peptitlerine ayrılmasını takiben HLA molekülleri aracılığıyla yapılmaktadır. HLA bölgesi kromozom 6p21’de kodlanmış olup bağışıklık sisteminin önemli genlerini içermektedir. Temel işlevi antijenik peptitlerin T hücrelerine sunulması olan molekülleri kodlayan bu bölge ile birçok otoimmün hastalık gibi MS arasındaki ilişki, uzun yıllardan beri araştırmacıların dikkatini çekmektedir.

MHC bölgesi sınıf I,II ve III olarak 3 farklı bölgeye ayrılmaktadır. İlişki çalışmalarından çıkan sonuçlar MHC sınıf II üzerine yoğunlaşmasına neden olmuştur. Sınıf II genleri DP, DQ, DR olarak temel olarak üçe ayrılmaktadır. HLA-DR II’nin MS ile ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Beyaz ırkta DRB1, DQA1, DR2-DQB1 haplotipi ile ilişkiyi tüm dünyada ortaya koyan birçok çalışma vardır (44,45).

Türk MS hastaları üzerinde yapılan vaka-kontrol çalışmasında, hasta grupta DRB1, DQB1, DQA1 kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde sık rastlanmıştır (46).

2.5. MS ve APO E GENOTİP İLİŞKİSİ

İnsan APO E’si İngiliz ve Amerikan MS genom taramalarında bağlantı açısından pozitif olarak skorlanan bir bölge olan 19q13 kromozomundaki bir gen ile kodlanan 299 aminoasitli bir proteindir. 1991’de aynı bölgenin geç başlangıçlı Alzheimer ile ilişkisi olduğu anlaşılmıştır ve sonraki çalışmalar APO E ε4 allelinin sporadik Alzheimer yanı sıra hem erken başlangıçlı hem de erken başlangıçlı olmayan Alzheimer ile ilişkisi olduğunu ortaya koymuştur (47).

SSS'de apo E başta astrositler olmak üzere gliyal hücreler tarafından salgılanıp sentezlenmektedir. Apo E düzeyi SSS hasarından bir hafta sonra lezyon çevresinde pik yapar ve yaklaşık 8 haftada yavaş olarak bazal seviyeye düşer. Sinir hasarı sonunda apo E'nin akson rejenerasyonu ve remyelinizasyonu sırasında membran biyosentezinde; plazma lipoproteinlerine aracılık eden bir ligant olarak işlev gördüğü, nörotrofik, antioksidan ve immünmodülatör etkiler de gösterebildiği ileri sürülmektedir. En yaygın alleller $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ olup farklı reseptör bağlama affiniteleri sergileyen E2, E3, E4 olarak bilinen protein izoformlarını kodlamaktadır (47).

DeneySEL ve klinik bulgular APO E'nin SSS hasarı iyileşmesini allele spesifik bir şekilde etkilediğini [$\epsilon 2 > \epsilon 3 > \epsilon 4$] göstermektedir (48).

Geçici fokal iskemi ve reperfüzyona maruz bırakılan, insan $\epsilon 4$ alleli için transgenik olan fareler, daha yaygın olan $\epsilon 3$ alleli için transgenik olan farelerden daha büyük enfarkt hacimleri gösterdiği bildirilmiştir. $\epsilon 4$ pozitif vakaların gerek intraserebral hemoraji gerek tromboembolik inme sonrası daha kötü prognoz göstermeleri daha olasıdır. Yine de gen her iki hastalık riskini etkiler gözükmemektedir. Ayrıca $\epsilon 4$ pozitif Alzheimer vakalarının beyinleri, $\epsilon 4$ negatif olguların beyinlerine göre daha ağır nöronal dejenerasyon ve daha az etkin remodelasyon sergilemektedir (49). $\epsilon 4$ alleli Alzheimer gelişiminde temel risk faktörü, $\epsilon 2$ alleli ise Alzheimerde koruyucu bir rol taşır olarak görünmektedir (50).

MS'deki APO E polimorfizmi ile ilgili çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır ve bu konudaki bulgular çelişkilidir. Bir çalışmada (Høgh ve arkadaşları) $\epsilon 4$ alleli homozigotluğunun MS hastalarında kontrollerden çok daha yaygın olduğunu bulmuştur, ancak bu hastalık geliştirme riski ile ilgili bulunmamıştır (51).

Feri ve arkadaşları $\epsilon 2$ -4 polimorfizmini EDSS ile incelediği şekliyle MS'deki yetmezlikle ilişkisi olmadığını göstermiştir (52). Aksine Evangelou ve arkadaşlarının çalışmalarında APO E $\epsilon 4$ taşıyıcılığı ve homozigositesinin EDSS üzerinde daha hızlı progresyon ile ilişkili olduğunu göstermiştir (53).

Çeşitli çalışmalarda EDSS'ye dayalı hastalık şiddeti değerlendirmeleri zaman içinde yetmezlikle APO E allelleri arasında hiçbir ilişki göstermemiştir (54-56). Aynı zamanda Avusturya MS çalışma grubu (57) APO E genotiplerinin minimal fakat anlamlı hastalık modifiye edici bir etki oluşturduğunu saptamıştır. Başka bir çalışmada $\epsilon 2$ allelinin (Ballerini ve arkadaşları tarafından) sekonder progresyon başlangıcını geciktirdiği anlaşılmıştır (58). 408 MS'li hastada yapılan bir çalışmada; APO E genotipini (özellikle $\epsilon 2$ ve $\epsilon 4$ allelleri üzerinde yoğunlaşarak) MRG bulguları

ve hastalık şiddeti ile karşılaştırmış; hastalık şiddeti ile APO E polimorfizmi arasında hiçbir ilişki gösterilememiştir (59).

İki büyük çalışmada $\epsilon 2$ allelinin hastalık şiddeti ile uygun ilişkisi saptanmış (60,61), başka bir çalışmada ise $\epsilon 2$ allel taşıyan MS hastalarında remyelinizasyonun diğer allel taşıyıcılarından daha yetersiz olduğunu tespit etmiş (62). $\epsilon 3$ allelinin ise MS'de hastalık şiddeti ile ilişkisi bulunmamıştır.

MS'de $\epsilon 4$ allel taşıyıcılığının beyin atrofisi ile ilişkisi üzerine yapılan 76 RRMS hastasında $\epsilon 4$ taşıyan RRMS hastalarında; $\epsilon 4$ taşımayan ve sağlıklı kontrol gruptan daha fazla beyin atrofisi gözlenmiştir (63).

$\epsilon 4$ allelinin zararlı etkisine ilişkin morfolojik destek 83 MS'li hastada APO E genotipi ve MRG'deki beyin lezyon volümünü ölçen Fazekas ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (64).

MS hastalarında, hastalık aktivitesiyle serum/BOS apo E düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda değişik sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmaların birinde MS hastalarında serum apo E düzeylerinin kontrollerden farklı olmadığını ancak BOS apoE düzeyinin daha düşük olduğunu gözlemlemiştir(65).

APO E genotipinin ve serum ve BOS apo E düzeylerine etkisini inceleyen başka bir çalışmada ise MS hastaları ile sağlıklı kontrol grup arasında genotip dağılımı açısından fark bulunmamış. Ayrıca serum ve BOS apo E düzeyleri sağlıklı kontrol grubundan farklı bulunmamış ve APO E genotipinin serum ve BOS apo E düzeylerine etkili olmadığı sonucuna varılmıştır. Serum ve BOS apo E düzeylerinin hastalık süresi ve MS klinik tipleri ile ilişkili olmadığını, RRMS hastalarında relaps ve ortalama 14 ay sonra bakılan serum ve BOS apo E düzeylerinin stabil olduğunu ve bu değerlerin MS'da bir aktivite markırı olmayacağını düşünmüştür(66).

Düşük BOS apo E düzeyi ya azalmış intratekal sentezden ya da biriken MS plaklarından artmış klirensle bağlı olabilir. Ancak bu bir hipotezdir. MS patogenezinin katılan gama interferon gibi bazı sitokinlerin farelerde ve insan astrosit kültürlerinde apo E düzeyini azalttığı bildirilmiştir ve bu mekanizmanında MS'de demyelinizasyona katkısı olabileceği düşünülmüştür. Apo E sentez eden astrosit ve makrofajlar MS'de proliferer olur ve stimüle makrofajlar, stimüle olmayanlardan daha az apo E sekrete eder. Remyelinizasyon fazla miktarda apo E gerektirdiğinden glial sentezde herhangi bir bozukluk yavaş remyelinizasyona, daha fazla ve daha hızlı nöron dejenerasyonuna yol açar (65).

Sonuç olarak apo E'nin beyinde nörotrofik bir faktör olduğu, apo E sentezinde herhangi bir azalmanın MS' de progresyona yol açabileceği düşünülmektedir.

2.6. Plazma lipoproteinleri ve Apolipoprotein E

Suda çözünmeyen lipidlerin, plazmada çözünebilir lipid ve protein kompleksleri halinde taşınması için oluşturulan makromoleküllere lipoproteinler denir. Lipoproteinler, trigliserit ve kolesterol esterlerinden oluşan hidrofobik bir çekirdek ile serbest kolesterol, fosfolipit ve spesifik proteinlerin kapladığı yüzey tabakasından meydana gelen küresel partiküller şeklindedirler. İçerdikleri spesifik proteinlere apolipoproteinler denir. Apolipoproteinler, lipoprotein metabolizmasında;

- enzim kofaktörü olarak
- lipid transfer proteinleri gibi davranarak ve
- dokularda lipoprotein reseptörleri ile ilişkide ligant olarak önemli fonksiyonlar görürler (67,68).

Lipoproteinler dansite gradyent ultrasantrifügasyonu ile izole edilerek sınıflandırılmışlardır. Lipoproteinlerin dansitesi boyutları ile ters bir ilişki göstermektedir; düşük dansite nonpolar kor lipidlerinin, yüksek dansite ise yüzey proteinlerinin fazlalığını yansıtmaktadır. Dansiteleri, yapısal ve fonksiyonel özelliklerine göre lipoproteinler şilomikron, VLDL, IDL, LDL, HDL ve Lp (a) olmak üzere altı sınıfa ayrılmaktadır. Ayrıca HDL kendi içinde HDL₂ ve HDL₃ olarak ayrılır. Elektroforetik özelliklerine göre şilomikron, α , pre- β ve β lipoproteinler olarak da ayrımı yapılabilmektedir. Yapısal olarak; en büyük iki sınıfı temel içerikleri trigliserit olan VLDL ve şilomikron oluştururken, kolesterol ve fosfolipitleri fazla içeren LDL, HDL₂ ve HDL₃ en küçük lipoproteinlerdir (67,68).

Apolipoprotein E

Apo E, lipid metabolizmasında, özellikle de trigliseritten zengin lipoproteinlerin aterojenik kalıntılarının plazmadan uzaklaştırılmasında esansiyel rolü olan bir glikoproteindir. Diyetle alınan ve karaciğerde sentezlenen lipidlerin plazmada transportu sırasıyla, şilomikron ve VLDL ile yapılmaktadır. Apo E, bu lipoprotein kalıntılarının plazmadan uzaklaştırılmasında ligant olarak fonksiyon görmektedir. Periferik dokulardan karaciğere kolesterol transportunda görev alan HDL'nin, periferik dokularda kolesterol içeriğinin artmasında apo E'nin belirleyici olduğu deneysel

olarak gösterilmiştir. Ayrıca, apo E içeren HDL, LDL reseptörüne bağlanarak plazmadan uzaklaştırılmaktadır (69-72).

İlk olarak 1973 yılında Shore ve arkadaşları tarafından VLDL'den izole edilerek, direk amino asit dizisinin tanımlanmasıyla primer yapısı ortaya çıkarılmıştır. Bu araştırmacılar tarafından da 'argininden zengin apolipoprotein' olarak tanımlanmıştır. Daha sonra Utermann ve arkadaşları tip III hiperlipoproteinemili hastalarda erken koroner kalp hastalığının gelişmesi ile apo E polimorfizmi arasında bağlantı kurmuşlardır. Bu dönemde yapılan çalışmalar protein düzeyinde gerçekleştirilirken, Mc Lean ve arkadaşları apo E mRNA'sından cDNA nükleik asit dizisini saptamışlardır. Apo E'nin yirmi yıldan daha uzun süredir ateroskleroz ile olan ilgisinin bilinmesine karşın, Alzheimer hastalığı ve yaşlanma ile olan ilgisinin saptanmasından dolayı 1993'den sonra araştırmaların yoğunlaştığı bir konu haline gelmiştir (73-75).

Apo E'nin Vücutta Dağılımı:

Apo E'nin normal plazma sınırları 23-63 mg/L'dir. Apo E primer olarak hepatik parankimal hücrelerce sentezlenmekle birlikte, birçok değişik dokularda mRNA'sı saptanmıştır. Plazma apo E miktarının 2/3 kadarı karaciğer kaynaklıdır. İkinci sıklıkta üretildiği yer ise beyindir. Beyinde astrositler tarafından sentezlenmekte ve beyin omurilik sıvısının (BOS) majör apolipoproteinini oluşturmaktadır. BOS apo E'si büyük miktarda beyindeki lokal sentezden ile plazmadan filtrasyondan oluşur. BOS'da düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve apolipoprotein B bulunmadığından, kolesterol transportunda apo E'nin sorumlu olduğu düşünülmektedir. BOS'un majör apolipoprotein fraksiyonları; en fazla apo E, apoA I ve apoA IV olmak üzere, apo D, apo J ve majör lipoproteini HDL'dir (76). Makrofajların da apo E sentezleyebildiği ve bunun kolesterol tarafından indüklendiği deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Ayrıca akciğer, arterlerdeki düz kas hücreleri, dalak, böbrek, over, gonatlar ve adrenal bez, derideki keratinositler apo E'nin sentezlendiği diğer dokulardır (77).

Apo E Yapısal Özellikleri:

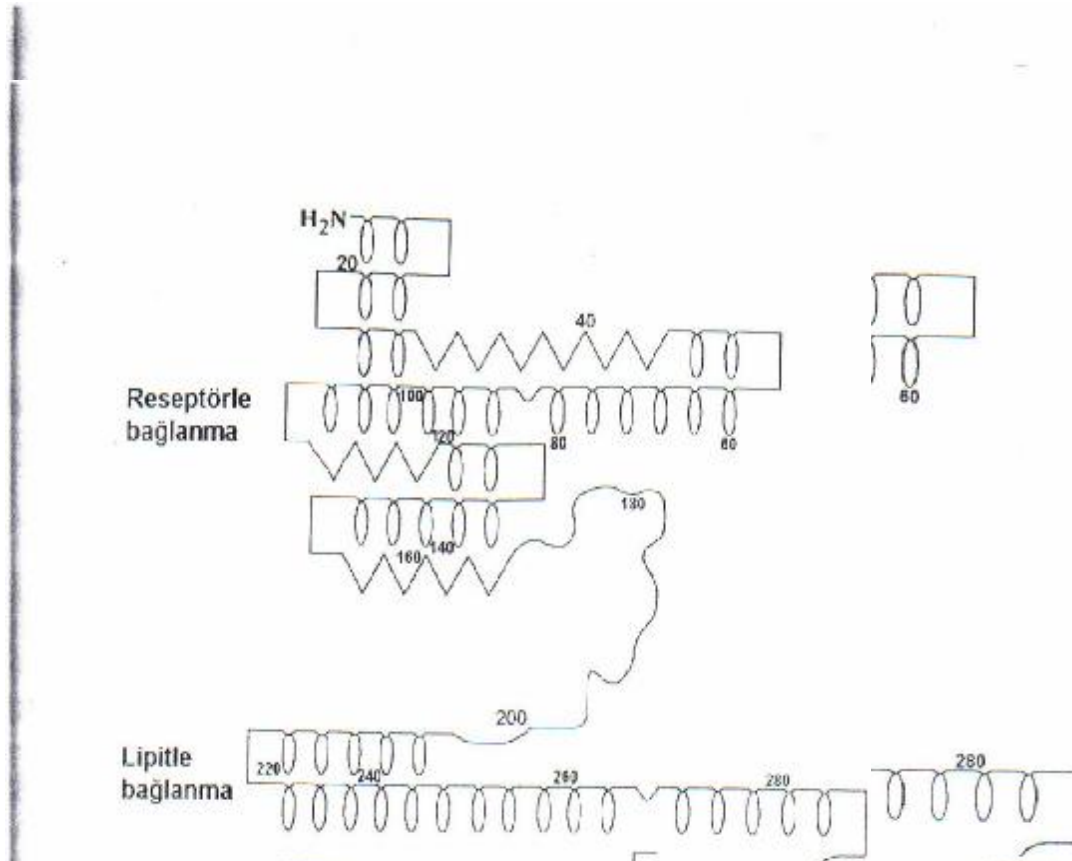
Apo E'nin primer yapısı ilk olarak, VLDL'den saflaştırılan proteinin amino asit dizisinin saptanması ile ortaya çıkarılmıştır. Apo E'nin tahmin edilen sekonder yapısına göre % 62 α heliks, % 9 β sheet, % 11 β turn ve % 16 düzensiz yapılar içermektedir. 165. amino asitten 200. amino asite kadar olan düzensiz yapı molekülü

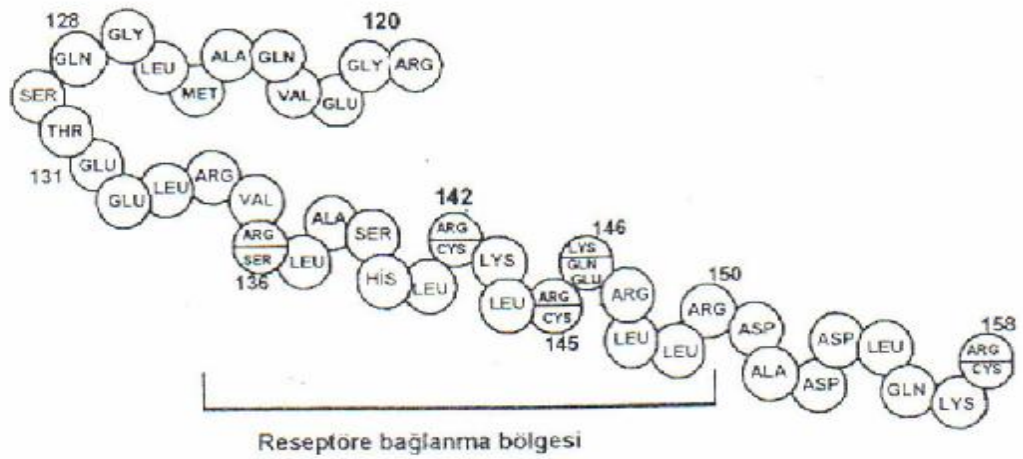
farklı fonksiyonlara sahip, amino ve karboksi terminal kısma ayırmaktadır. Amino terminal kısmın reseptöre bağlanmada, karboksi terminalin ise lipidlere bağlanmada fonksiyon gördüğü düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda arginin, lizin ve histidin gibi bazik amino asitlerden oluşan 20 amino asitlik dizinin LDL reseptörüne bağlanmada fonksiyon gördüğü saptanmıştır. Bağlanmanın, bazik amino asitlerin varlığından dolayı iyonik etkileşimle olduğu düşünülmektedir. Bu bölgedeki bazik amino asitlerin nötral amino asitlerle yer değiştirmesi sonucunda reseptöre olan ilgi azalmaktadır(78-83).

APO E Gen Yapısı:

APO E geni 19. kromozomun uzun kolunda lokalize ve 3.7 kilobaz uzunluğundadır. Dört ekson ve üç introndan oluşan genden, 1163 nükleotitlik mRNA sentezlenmektedir. 317 amino asitlik preproteinden, 18 amino asitten oluşan sinyal peptidin ko-translasyonel olarak uzaklaştırılması ile 299 amino asitlik olgun apo E proteini oluşmaktadır . Protein, tek bir polipeptit zincirinden oluşup, 34200 dalton moleküler ağırlığa sahiptir (84).

Şekil 2 Apo E'nin tahmin edilen sekonder yapısı





Sekil 3

Apo E'nin reseptöre bağlanma bölgesi. Özellikle bazik amino asitler yer almaktadır. Bu bölgedeki bazik amino asitlerin nötral amino asitlerle yer değiştirmesi apo E'nin reseptöre olan ilgisini azaltmaktadır.

Apo E'nin Katıldığı Metabolik Olaylar:

1. Farklı organların hücreleri arasında lipidlerin dağılımı
2. Bir organ ya da dokuda hücreler arasında lipidlerin yeniden dağılımı
3. Lipit transportu ile ilgili olmayan fonksiyonları

1. Farklı organların hücreleri arasında lipidlerin dağılımı:

Diyetsel lipidler absorbe edildikten sonra enterositlerde şilomikron sentezi gerçekleşir. Şilomikron, esas olarak trigliseritlerden ve az miktarda da kolesterol esterlerinden oluşur. Temel apolipoproteini apo B 48'dir. Genel dolaşıma geçtikten sonra HDL'den apo E ve apo CII transferi gerçekleşir. Lipoprotein lipaz enzimi ekstrahepatik dokularda, apo CII'nin aktivatör etkisiyle, şilomikronların trigliseritlerini

hidroliz eder. Açığa çıkan serbest yağ asitleri, bu dokularca absorbe edilir. Trigliserit içeriğinin çoğunu kaybeden ve kolesterol esterlerince göreceli olarak zenginleşen şilomikron kalıntıları, karaciğerde kalıntı reseptörlerince hücre içine alınırlar. Apo E, şilomikron kalıntısının reseptöre bağlanmasında ligant olarak fonksiyon görür (72,74).

Karaciğerde sentezlenen, trigliserit içeriği yüksek olan VLDL'ler apo E, apo B 100 ve apo C'leri içerirler. Ekstrahepatik dokularda, şilomikron metabolizmasında olduğu gibi, lipoprotein lipaz enziminin lipolitik etkisiyle VLDL kalıntıları (IDL) oluşur. IDL, içerdiği apo E miktarıyla orantılı olarak, iki metabolik yol izleyebilir:

1. Daha küçük olan IDL molekülleri daha az apo E içerirler. Hepatik lipaz enziminin etkisiyle trigliseritlerini daha da kaybeder, bu arada apo B 100 dışındaki diğer apolipoproteinlerini de yitirerek LDL'ye dönüşürler.
2. Karaciğerde LDL ya da kalıntı reseptörleri aracılığıyla hücre içine alınırlar. Hem LDL, hem de kalıntı reseptörü ile olan ilişkide apo E aracılık eder (72,74).

Periferik dokulardan kolesterol transportunda görev alan HDL'ler, makrofajlar gibi kolesterol ile yüklü hücrelerden interstisiyel sıvıya salınan kolesterolü yapılarına alırlar. Bunlar fosfolipitten zengin, apo E içermeyen HDL'lerdir. Kolesterol içeriği artan HDL'ler, makrofaj, düz kas hücreleri gibi değişik hücre tiplerince salgılanan apo E'yi yapılarına alırlar. Apo E'nin kazanılması ile deneysel olarak HDL'lerin kolesterol içeriğinin daha da arttığı gösterilmiştir. Yine deneysel olarak, apo E içeren bu HDL'lerin LDL reseptörlerine bağlanabildiği apo E'sini kaybedenlerin ise bağlanamadığı gösterilmiştir. HDL'nin LDL reseptörüne bağlanmasında apo E'nin aracılık ettiği sonucu çıkarılmıştır. Fakat insan plazmasında apo E içeren HDL konsantrasyonunun oldukça düşük olduğu ve periferden karaciğere kolesterol transportunda başka mekanizmaların görev aldığı bilinmektedir (72).

2. Bir organ ya da dokuda hücreler arasında lipitlerin yeniden dağılımı:

Apo E'nin, bir dokuda fazla kolesterol içeren hücrelerden, gereksinimi olan diğer hücrelere kolesterol transportunda görev aldığı düşünülmektedir. Olay, gereksinimi olan hücrelerin fazla miktarda LDL reseptörü sentezleyerek, diğerlerinden salınan kolesterol-apo E lipit komplekslerini bu reseptörler aracılığıyla aldığı şeklinde açıklanmaktadır (79,85).

3. Lipit transportu ile ilgili olmayan fonksiyonları:

Apo E'nin nöronal hasar sonrası onarımı etkilediği bilinmektedir. Artmış mikrogial aktivasyon ve astrogliozis MS'deki demyelinizasyonun temel özelliğidir. Ve APO E $\epsilon 4$ gen ürününün MS ve Alzheimerde artmış mikrogial aktivasyonun belirleyicisi olduğu kanıtlanmıştır. MS'deki potansiyel demyelinizasyon mekanizmalarından bir başkası nitrik oksit yoluyla serbest radikal hasarını içermektedir ve APO E oksidatif saldırıya karşı SSS'ni koruyabilir. APO E içermeyen fare yavrularından alınan beyin hücreleri kültürleri, ortak $\epsilon 3$ alleli salgılayan yabancı tipte hayvanlardan alınan hücrelere kıyasla artan mikrogial nitrikoksit üretimini göstermektedir. Ayrıca APO E'nin $\epsilon 2 > \epsilon 3 > \epsilon 4$ şeklinde allele özgü biçimde nöronal hücre zarını hidrojen peroksit toksisitesinden koruduğu bildirilmektedir.

İnflamatuar sitokinler de MS patojenliğine dahil olduğundan APO E'nin lenfosit proliferasyonu dahil invitro olarak immünmodülatör etkiler gösterdiği kanıtlanmıştır.

Ayrıca APO E doza bağlı olarak $TNF\alpha$ 'nın glial salınımını baskılamakta ve enflamasyonun glial yanıtının modülasyonunda etkili olmaktadır (86).

APO E Polimorfizmi:

Apo E'nin polimorfik doğası ilk olarak 1970'lerde tanımlanmıştır. Daha sonrada üç majör apo E izoformu saptanmıştır. İki nedenle polimorfizm gerçekleşmektedir:

1.Post-translasyonel polimorfizm: Proteinin sentezinden sonra, 194. pozisyondaki treonine sialik asitin eklenmesi ile glikozilasyon gerçekleşmektedir. Eklenen sialik asit miktarına göre değişik polaritede polimorfik apo E molekülleri oluşmaktadır.

2. Genetik polimorfizm: APO E gen lokusu polimorfiktir. Sık görülen üç homozigot ($\epsilon 2/2$, $\epsilon 3/3$, $\epsilon 4/4$) ve üç heterozigot ($\epsilon 2/3$, $\epsilon 2/4$, $\epsilon 3/4$) fenotipin ortaya çıkışından $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ ve $\epsilon 4$ allelleri sorumludur. Bu üç allelin protein ürünü apo E 2, E 3 ve E 4 olmak üzere üç majör apo E izorformu oluşmaktadır (87) .

Tablo 1. Üç APO E allelinin Yapısal Farklılıkları

Allel	Amino Asit Değişikliği		Kodon Değişikliği		Yukdurumu
	112	158	112	158	
ε:2	Sistein	Sistein	TGC	TGC	0
ε:3	Sistein	Arginin	TGC	CGC	+
ε:4	Arginin	Arginin	CGC	CGC	++

Apo E 3 izoformu en sık görülen olduğundan normal tip olarak kabul edilirken, E 2 ve E 4 varyant tipler olarak değerlendirilmektedir. Reseptöre bağlanma bölgesindeki amino asit farklılıkları iyonik etkileşimi değiştirdiğinden, reseptöre olan ilgi de değişmektedir.

Apo E4 izoformunu içeren şilomikron ve VLDL kalıntılarının reseptöre bağlanma aktivitesinin yüksek olduğu ve karaciğer tarafından daha hızlı hücre içine alındığı bilinmektedir. Ayrıca apo E'nin aracılık ettiği VLDL kalıntılarının LDL'ye dönüşüm hızı, E4 izoformunu içerenlerde daha yüksek oranda olmakta ve LDL oluşum hızını arttırmaktadır. Karaciğere kolesterol transportu ve LDL oluşum hızındaki artma, LDL reseptör sentezini baskılamakta ve sonuç olarak da LDL düzeyi daha yüksek olurken, şilomikron ve VLDL kalıntılarının düzeyi daha düşük olmaktadır (88)

E2 izoformu içeren şilomikron ve VLDL kalıntılarının reseptöre bağlanma aktivitelerinin düşük olması sebebiyle katabolizmalarının daha yavaş olduğu bilinmektedir. E4 izoformun aksine, E2 izoformu içeren VLDL'lerin LDL'ye dönüşüm hızları daha yavaştır. Karaciğere azalmış kolesterol transportu ve LDL oluşum hızındaki azalma, LDL reseptör sentezini uyarır. E2 izoformuna sahip bireylerde daha düşük LDL düzeyleri oluşurken, şilomikron ve VLDL kalıntılarının düzeyleri daha yüksek olacaktır (88).

Tablo. 2

ε3 ile ε2 ve ε4 alleleri kıyaslandığında plazma lipid parametrelerinde farklılık

Allel	Total Kolesterol	LDL kolesterol	Trigliserit	Apo E
ε2	↓	↓	↓	↑
ε4	↑	↑	↓	↓

↓: ε3'den daha düşük, ↑ε3'den daha yüksek

2.7. MS KLİNİK SEMPTOMLAR VE FİZİK BULGULAR

1.Kranyal sinir ve beyin sapı bulguları

a. Bulber bulgular: Disfaji, dizartri genellikle birlikte izlenir. Pseudobulber palsy (bilateral kortikospinal yol tutulumu, supranükleer dizartri ve disfaji, hiperaktif öğürme refleksi, kontrol dışı gülme ve ağlama atakları) de izlenebilir. MS'de konuşma genellikle serebellar dizartri özelliğindedir.

b.Sağırlık: Sık izlenmez, genellikle tek taraflıdır ve geri dönüşümlüdür.Tek başına ya da eşlik eden vertigo, diplopi ve ataksi gibi semptomlarla birlikte beyin sapına bağlı ataklarla birlikte izlenebilir.

c.Fasial kuvvetsizlik: Lezyon lokalizasyonuna bağlı olarak üst ya da alt motor nöron tipinde olabilir. Alt motor nöron tipi kuvvetsizlik insidansı %5'ten azdır. Alt motor nöron tipi düzelirken myokimi, aberran inervasyon izlenebilir.

d.Nistagmus: Farklı tipte nistagmus izlenebilir. En sık bakışla tetiklenen simetrik nistagmus izlenir ve beyin sapı lezyonlarından kaynaklanmaktadır. İnternükleer oftalmopleji de izlenmektedir.

e.Okülomotor bulgular: İnternükleer oftalmopleji, VI. kranyal sinir paralizisi, birbuçuk sendromu, izole III ya da IV kranyal sinir paralizileri izlenebilir.

f.Trigeminal sensorial nöropati: MS hastalarının %10'unda izlenebilmektedir. Ağız içi uyuşma ile kendini gösterir.

g.Vertigo: Hastaların yaklaşık yarısında bulunmaktadır, ataklar halinde izlenir.

h.Optik nörit: Görme yollarının tutulduğunda en sık rastlanan klinik bulgudur. MS'te başlangıç semptomları arasında sık görülebilen bir belirti olup; bir gözde ani görme

kaybı ve ağrı ile birlikte genellikle tek taraflı başlar. Bu durum etkilenen gözde total görme kaybına kadar gidebilir. Tüm optik nöritler MS'e dönüşmeyip ani başlangıçlı optik nörit tanımlayan genç ve erişkinlerin ancak %50'sinde MS gelişmektedir. Optik nörit ile ek semptomların gelişimi arasında uzun zaman aralığının olması iyi prognoza işaret edebilir. Optik sinir lezyonu, sıklıkla retrobulber olarak izlenir, fundoskopik muayene akut dönemde normaldir. Daha sonra optik disk, aksonal kayıp ve gliosis nedeniyle soluklaşır. Bu solukluk optik diskin temporalinde daha belirgindir. Uhthoff fenomeni, sıcak ve egzersizle görme keskinliğinde azalmayı ifade eder. Optik sinirin önceden var olan hasarını veya subklinik demyelinizasyonu yansıtan bu fenomen, optik sinir tutulumunun daha önceki klinik öyküsü olmaksızın meydana gelebilir

2. Motor semptomlar: MS hastalarında en sık rastlanılan semptom ekstremitelerde kuvvet kaybı-paralizi ya da pleji durumudur. Tipik olarak üst motor nöron tipi kuvvetsizlik izlenir. Nörolojik incelemede spastisite, artmış derin tendon refleksleri ve ekstansör plantar yanıtlar saptanır.

3. Serebellar bulgular:Serebellar tutuluş bulguları olarak daha çok üst ekstremitelerde gözlenen dismetri, disdiadokinezi, intansiyonel tremor, hipotoni yanı sıra yürüyüş sırasında gövde ataksisi, nistagmus gözlenebilir. Konuşma patlayıcı karakterdedir. Serebellar bulgular, genellikle piramidal traktus bulgularıyla birlikte.

4. Mesane, Barsak ve Seksüel Fonksiyon Bozuklukları: Sfinkter bozuklukları daha çok "urgency" şeklinde artmış detrusör aktivitesi ile birlikte. Hastalık ilerledikçe üriner inkontinans sıklaşır. Spinal korddaki sakral segmentlerin tutulumu ile idrar kaçırma ve mesanenin tam olmayan boşalması şeklindeki mesane hipoaktivitesi semptomları ortaya çıkar. Konstipasyon da sık olarak görülür. Hastaların yaklaşık %50'sinde tam seksüel inaktivite, %20'sinde hipoaktivite gözlenir.

5. Kognitif bozukluklar: Demans MS'de sık görülen bir bulgu değildir. Hastalığın ağır seyrettiği bireylerde %5'ten az izlenir. Ancak nörofizyolojik testlerle hastaların %34-65'inde kognitif bozukluk saptanmıştır.

6. Epilepsi: Hastaların %5'inden azında izlenmektedir.

7. Duyusal yolların tutuluşu: Duyusal etkilenmeye ait yakınmalar, MS başlangıcında hemen her hastada vardır ve bazen hastalık süresi boyunca ve atak sırasında da sık görülür. Spinotalamik traktus, arka kordon, dorsal kök giriş zonu tutuluşlarında olabilir. Arka kordonla ilgili duyular daha sık tutulmaktadır. En sık görülen duyusal bulgu ise azalmış vibrasyon duyumdur.

8. Paroksizmal semptomlar: Hastalık süresince tekrarlayıcı olarak ortaya çıkan kısa motor ve sensoryal fenomenlerdir. Bu semptomlar birkaç dakikadan uzun sürmez. 30-60 saniyeden daha kısa sürede sonlanır. Gün içinde sıkça tekrarlayabilir; Ağrılı tonik spazmlar, episodik dizatri, epizodik ataksi, akinezi, epizodik pruritis, Lhermitte bulgusu, geçici ekstremiteler kuvvetsizliği, trigeminal nevralji, hemifasiyal spazm, kore-atetoz, myokimi görülebilir.

9. Psikiyatrik sendromlar: En sık depresyon olmak üzere öfori, patolojik ağlama-gülme atakları, kognitif kayıp görülebilir.

10. Yorgunluk: Depresyon ya da kuvvetsizlikle ilişkisi olmaksızın enerjide azalma hissi olarak tanımlanabilir. Özellikle sıcak artışı ile yorgunluğun artış göstermesi MS yorgunluğu için spesifik olarak saptanmıştır.

2.8. TANI VE TANI KRİTERLERİ

MS esas itibarıyla klinik bir tanıdır. Tanı; semptom ve bulgularla hastalığın klinik seyri dikkate alınarak konmaktadır. MRG, nörofizyolojik testler ve BOS incelemesi tanıya ulaşmada önemli katkılar sağlar. Ancak kesin tanı koyduracak bir laboratuvar bulgusu yoktur (89-91).

Tanı kriterleri

Uluslararası MS tanı paneli ABD ulusal MS derneği ve uluslararası MS dernekleri federasyonu 1983 yılında Poser ve arkadaşları tarafından yayınlanan tanı kriterlerini gözden geçirmek ve gerekli değişiklikleri yapmak üzere 2000 yılında toplandılar(92). Bu toplantıda tanımlamalar açıklığa kavuşturulmuştur. 24 saat veya daha uzun süren yakınmalar atak olarak tarif edilmiştir. Tek paroksizmal epizodlar relaps olarak kabul edilmemektedir. Fakat 24 saat içinde ortaya çıkan ve kısa süren nörolojik rahatsızlıklar tek atak olarak kabul edilmiştir. Ayrıca birden fazla ataktan söz edebilmek için atak başlangıçları arasındaki süresinin en az 30 gün olması gerekmektedir. Yeni tanı kriterleriyle; eğer hastanın bulguları tanı kriterlerinin hepsini kapsıyorsa kesin, kriterlerin bazılarını kapsıyorsa olası, kriterlerin hiçbirisi ile uyumlu değilse MS değil olarak sınıflandırılmaktadır (92).

Panel aşağıdaki kararları aldı:

1-Kesin tanıda lezyonların zaman ve alan içerisinde dağılımını gösteren objektif kanıtlar esastır.

2-Anamnezde hastalık semptomlarının varlığı tanı koymada yeterli değildir.

3-MRG, BOS analizi, VEP kayıtları, eğer klinik belirtiler tanıda yetersiz kalıyorsa tanıya katkı sağlar.

Bu tetkikler içerisinde sensivite ve spesifitesi en yüksek olan MRG'dir. Bunu BOS incelemesi izler. Eğer klinik tablo atipik ise ve MRG kriterleri yeterli değilse BOS bulguları önemlidir. Bunu görsel uyandırılmış potansiyel (VEP) kayıtları izler. VEP dışında kalan diğer uyandırılmış potansiyel kayıtlarının tanıya katkısı çok azdır (92).

Paraklinik testler: MRG ile tespit edilen lezyonların zaman ve alan içerisindeki dağılımları kesin tanıda çok büyük önem taşımaktadır. Panel Barkhof ve arkadaşları ile (93), Tintore ve arkadaşlarının (94), yaptığı çalışmaları esas almıştır. Spinal korda T2 ağırlıklı kesitlerde büyüklüğü 3mm'den fazla ve 2 vertebral segmentinden az olan lezyon anlamlıdır. Bir spinal kord lezyonu bir beyin lezyonu ile eşdeğerdir. MRG ile tespit edilen spinal kord lezyonu bazı durumlarla (klinik izole sendrom, başlangıcından itibaren progresif seyir gibi) ve beyin MR bulgularının yetersiz kaldığı durumlarda büyük önem taşımaktadır.

MRG kriterleri (alan içinde dağılım)

Aşağıdaki kriterlerden 3 tanesinin bulunması

- 1) 1 adet Gadolinium(Gd) tutan lezyon, Gadolinium tutan lezyon yoksa 9 adet T2 ağırlıklı kesitte hiperintens lezyon
- 2) En az 1 adet infratentorial lezyon
- 3) En az 1 adet kortiko-subkortikal lezyon
- 4) En az 3 adet periventriküler lezyon

Bir spinal kord lezyonu bir adet beyin lezyonu yerine geçer.

MRG kriterleri (zaman içinde dağılım)

1) İlk MRG'nin klinik tablonun başlamasından 3 ay ya da daha uzun bir süre sonra çekilmiş olması gerekmektedir. Eğer Gd tutan lezyon tespit edilmiş ise, bu yeterli bir bulgudur. Eğer Gd tutan lezyon yoksa tetkik 3 ay sonra tekrar edilir. Kontrast tutan lezyon varsa veya T2 ağırlıklı kesitlerde yeni bir lezyon varsa zamansal dağılım için yeterli bir kriterdir.

2) Eğer ilk MRG klinik olaydan sonra 3 ay geçmeden çekilmiş ise olaydan 3 ay veya daha fazla süre sonra ikinci MRG çekilir. İkinci MRG'de kontrast tutan lezyon varsa bu anlamlıdır. Eğer ikinci MRG negatif ise ikinci tetkikten 3 ay sonra MRG tekrar

edilir. Gd tutan lezyon varsa veya T2 sekanslarda yeni bir lezyon varsa zamansal dağılım açısından yeterlidir.

Tanısal algoritma:

Tanı klinik prezentasyon ve tetkik bulgularına bağlı olup, 3 önemli özelliğe dayandırılmaktadır(92).

- 1- Zaman içerisindeki dağılım (rekürren ataklar veya progresif klinik seyir)
- 2- Alan içerisindeki dağılım (multifokal olma)
- 3- Klinik ve paraklinik bulgular için MS'den daha iyi bir açıklamanın olmaması

2001 Mc Donald Tanı Kriterleri:

<u>BULGU</u>	<u>GEREKLİ EK BULGULAR</u>
• 2 atak ve 2 ayrı lezyona ilişkin objektif klinik bulgu varsa	Başka kanıt gerekmeksizin tanı koyulabilir*
• 2 ya da daha fazla atak öyküsü, sadece bir lezyon için klinik bulgu varsa	Tanı için 2. lezyon olduğu kanıtlanmalıdır. MRG bu veriyi sağlayabilir (alan içinde dağılım kriterleri) MRG verileri yetersiz ise, en az 2 beyin, ya da 1 beyin, 1 spinal lezyon varsa, BOS desteği gerekir Yeni bir lezyonu düşündüren yeni bir atak beklenir
• 1 atak, 2 ya da daha fazla lezyona ilişkin objektif klinik bulgu varsa	Tanı için başka bir zaman diliminde etkilenmenin olduğu kanıtlanmalıdır Bunun için MRG yardımcıdır. Ancak zamanlama önemlidir Atak olarak isimlendirilen durum ile MRG arasında en az 3 ay olması gerekir

- | | |
|---|--|
| | Ataktan 3 ay sonraki MRG'de yeni lezyon yok ise yeni bir atak beklenir |
| • 1 atak ve 1 lezyona ait objektif klinik bulgu varsa | Hem farklı zamanda hem de farklı yerleşimde etkilenmenin olduğu gösterilmelidir. Monosemptomatik izole bir sendroma benziyorsa, MRG ile farklı yerleşimli lezyonların varlığı gösterilmelidir. Bu yapılamıyorsa en azından 2 beyin lezyonunun yanı sıra BOS bulgusu gereklidir. İkinci atak beklenmeli |
| • Primer Progresif MS | Farklı yerleşimlerin etkilendiği MRG veya VEP ile kanıtlanmalı
Farklı zamanlarda etkilenme
MRG bulgularında artış ya da 1 yıldır süren “özürlülükte kötüleşme” ile gösterilmeli
BOS ile inflamasyon ve immün bozukluk kanıtlanmalı |

*MRG, BOS ya da VEP incelemesi yapılır, en az birinde bozukluk olduğu görülür.

Anormal BOS: BOS sıvısında IgG indeksinde artış veya oligoklonal bant varlığı

VEP: Görsel uyandırılmış potansiyel kaydında P100 dalga latansında uzama

2.9. MULTİPL SKLEROZUN KLİNİK TİPLERİ

Hastalık genel olarak 4 farklı gruba ayrılır.

1- Relapsing-Relmitting MS (RRMS): MS'in klasik formudur. MS hastalarının yaklaşık %70'i bu gidişi izlemektedir. Bu klasik form genellikle ergenliğin sonlarında ya da yirmili yaşlarda, tam ya da tam olmayan düzelme ile sonuçlanan ağır bir atakla

başlar. İleriki ataklar tahmin edilemeyen aralar ile izlenir. Stabil olan dönemler daha uzundur. Her bir ataktan sonra hastaya ait özürölölük giderek artar. İlerleyen dönemde bu tipin sekonder progresif forma dönebilme eğilimi vardır (95).

2- Sekonder Progresif Multipl Skleroz(SPMS): Hastalık RRMS tipinde başlar. 2, 3 veya daha fazla atak sonrası sürekli bir kötölüşme izlenir. Ataklardan tam düzelme olmaksızın her bir atakta eklenen özürölölüklerle birlikte disabilite de artar. Bu durum kötü prognozun belirtisidir (96).

3- Primer Progresif Multipl Skleroz (PPMS): Hastaların yaklaşık %15'inde iyileşme ve alevlenme dönemlerinin olmadığı başlangıçtan itibaren progresif bir seyir vardır.

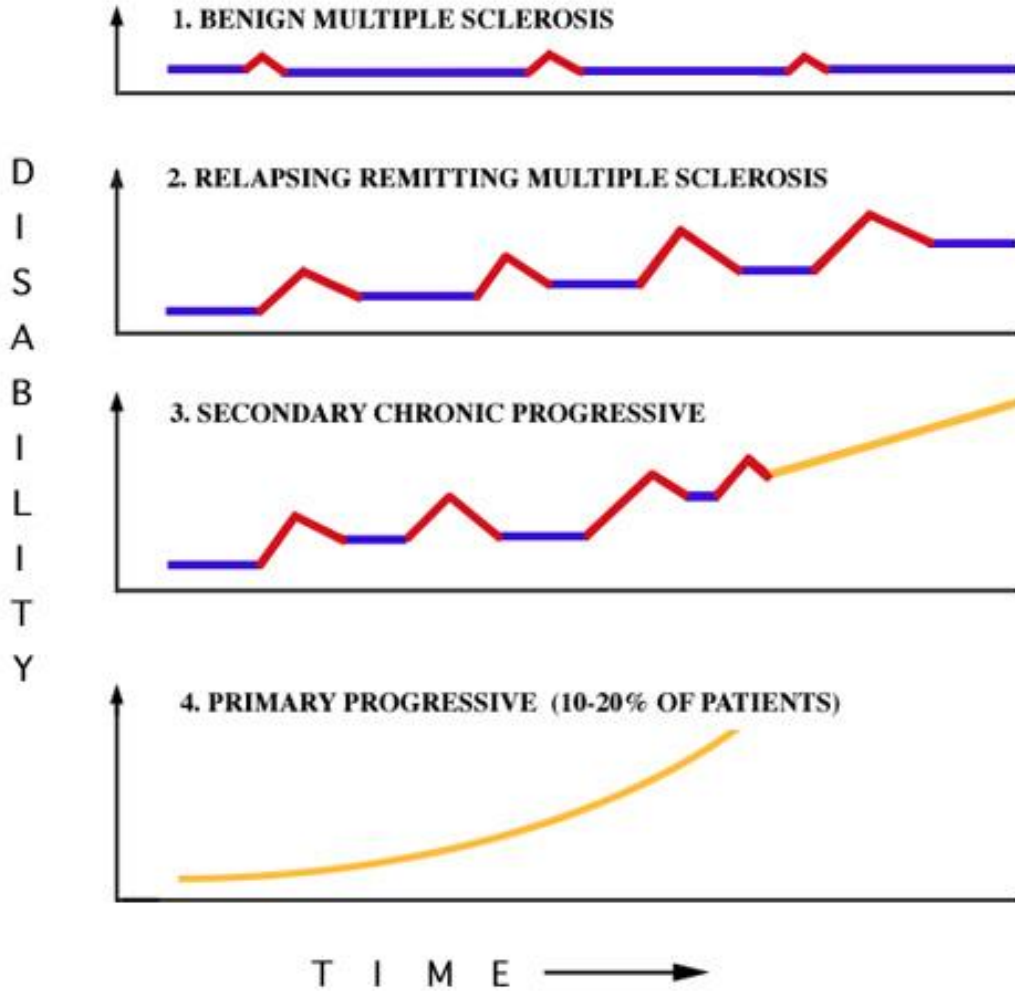
4- Relapsing Progresif Multipl skleroz (RPMS): Başlangıçta rölapsların olmasına rağmen daha sonra progresif bir seyirle devam eder.

PPMS ve RPMS olguları daha yaşlı olma eğilimindedir. Kadın cinsiyet üstünlüğü daha az belirgindir. Prognoz daha kötüdür. RRMS ve SPMS'den anlamlı olarak MRG'de, daha az T2 sinyal anormallığı görülür. Beyinde yeni lezyonlar, diğer MS gruplarından daha az sıklıkta oluşur. PPMS'in, sekonder progresif hastalıktan daha az inflamatuvar olduğu patolojik olarak da gösterilmiştir. Ayrıca, HLA-DQB1 ile ilişkili olduğu da bilinmektedir (96).

Classification

Click on graphs 1-4 for a description.

— Stable
— Relapse
— Progression



2.10. MULTİPL SKLEROZDA PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Faktörler	İyi Prognoz Kriterleri	Kötü Prognoz Kriterleri
Cinsiyet	Kadın	Erkek
Başlama yaşı	Genç(25<)	Geç(>40)
Başlangıç semptomu	Sensorial	Motor, Serebellar,sfinkter kusuru ya da multifokal semp.

Klinik gidiş	Relapslarla	Kronik progresif
EDSS 3 olmasına	Uzun	Kısa
kadar geçen zaman		
İlk yılda relaps oranı	Düşük	Yüksek

2.11. MULTİPL SKLEROZDA KLİNİK VARYANTLARI

MS SSS'ni tutan birçok hastalıkla karışabilir. Ayrıca diğer demiyelinizan hastalıklar ve MS varyantları ile de karışabilir.

MS klinik varyantları

1- Monofazik sendromlar

Postenfeksiyöz ensefalomyelitis (ADEM) , klinik izole sendromlar (optik nörit, transvers myelit, izole beyinsapı/ serebellar sendrom) ve multifokal sendromlar)

2- Nöromyelitis optika (Devic)

3- Marburg varyantı

4- Balo'nun konsantrik sklerozu

5- Myelinoklastik diffüz sklerozis (Schilder's Hastalığı)

6- Dissemine subpial demyelinizasyon

- **Postenfeksiyöz ensefalomyelitis (ADEM):** Monofazik merkezi sinir sistemi demyelinizasyonunun nedenidir. Genellikle aynı yaşta çok odaklı ak madde lezyonu oluşturmaya karşın her zama güvenilir bir şekilde MS'un ilk atağından ayırt edilemeyebilir. Genellikle çocuklarda ve adolesans yaş grubunda görülür. Öyküde enfeksiyon belirtileri veya aşılama vardır (%70). Belirgin özelliği, beyinsapı bulgularının sık görülmesidir. Ateş, şuur kaybı, meningismus vardır. MRG'de infratentorial lezyonlar sıktır, periventriküler lezyonlar MS'e göre daha azdır. Mortalite %20'dir.

- **Nöromyelitis Optika (Devic):** Genelde iki taraflı optik sinir ve omuriliğin tutulumu ile giden bir hastalıktır. Belirtiler eş zamanlı olabileceği gibi yıllar süren intervallerle birbirini izleyebilir. Monofazik (%35) ve relapsing (%55) seyreder. Monofazik tip her ik cinsde görülür. Hastalar daha gençtir. Çoğu hasta iyileşir. Bazen hastalık progresif seyreder. Relapsing tip kadınlarda daha sıktır. Sık ve şiddetli ataklar oluşur. Solunum

yetmezliđi görülebilir. Beyin MRG'leri normaldir. Omurilik MR'da 2-3 segmentten büyük lezyonlar görülür.

- **Akut Marburg Varyantı:** Remisyon olmaksızın akut fulminant seyirli 1 yıl içinde ölümle sonuçlanan bir tiptir. Genelde monofazik olup hızlı progresyon gösterir. Ölüm beyinsapı tutulumuna bağlıdır. Hastalar genelde gençtir.

- **Balo'nun Konsantrik Sklerozu:** Nadir akut MS varyantlarından biri olup tipik patolojik bulguları (konsantrik bantlar) görülür.

- **Myelinoklastik Diffüz Skleroz:** Çocuk yaş grubunda nadir görülen bir hastalık olup bilateral simetrik geniş hemisferik lezyonlarla karakterizedir.

Birçok sistemik ve organa özgül inflamatuvar tablolar MSS ak maddesini etkileyebilir.

2.12. Ayırıcı Tanı

A- Genetik hastalıklar

- Adult polyglusan body hastalığı
- Herediter serebro-retinal vaskülopati
- Herediter spastik paraparezi
- Lizozomal enzim hastalığı (Fabry hastalığı, globoid hücreli lökodistrofi, metakromatik lökodistrofi)
- Mitokondriyal sitopatiler
- Nutrisyonel eksiklik
- Organik asidemi (biyotinaz eksikliği)
- Peroksizomal hastalık (adrenolökodistrofi)
- Wilson hastalığı

Genetik hastalıklarda aile öyküsü pozitifdir. Hastalık çok erken yaşlarda başlar. İyileşme olmadan bilateral optik sinir tutulumu ve normal BOS bulgusu vardır.

B- Enfeksiyon hastalıkları

- Virüs (herpes, kızamık, retrovirüs, JC virüs)
- Bakteri (brusella, klamidy pnömoni, spiroket [Lyme, sifiliz])

C- İnflamatuvar hastalıklar

- Behçet hastalığı
- Kollajen vasküler hastalıklar (SLE, sistemik skleroz, mikst tip konnektif doku hastalıkları)
- Myasteni

- Nörosarkoidoz

D- Metabolik hastalıklar

- Kobalamin eksikliği
- Folat eksikliği
- Vitamin eksikliği

E- Tümörler

F- Psikiyatrik hastalıklar

- Anksiyete, depresyon, konversif hastalıklar

G- Toksik hastalıklar

- Nitroz oksit toksisitesi, santral pontin myelinozis, radyasyon

H- Vasküler olaylar

- Antifosfolipit sendromu
- CADASIL
- Vaskülit

I- Yapısal bozukluklar

- Vasküler malformasyon, servikal spondiloz, Arnold Chiari malformasyonu

İ- Diğerleri

- Kronik yorgunluk sendromu
- Komplike migren
- Nöroretinitis
- Santral seroz koroidopati

2.13. MULTİPL SKLEROZ TEDAVİSİ

MS tedavisi temel olarak patolojik sürece yönelik tedavi ve semptomatik tedavi olmak üzere iki ana başlık altında toplanabilir. Patolojik sürece yönelik tedavide amaç atakları önlemek, atak aralarını uzatmak, hastalığın ilerlemesini durdurmak veya yavaşlatmaktır. Atak tedavisindeki amaç atak şiddetini azaltmak, iyileşme süresini kısaltmak ve iyileşme derecesini arttırmaktır.

1.Akut Atak Tedavisi

Akut atak 24 saatten uzun, beyaz cevheri etkileyen bir fokal fonksiyon bozukluğudur. Tipik olarak birkaç gün boyunca progresyon göstermeye devam eder, bir haftadan önce maksimuma ulaşır daha sonra ortalama 30 günde yavaşça azalır. Her atak tedavi gerektirmeyebilir. Buna hastanın klinik durumuna göre karar verilir.

Temel ilke hastanın günlük aktivitelerini kısıtlamayan atakları mutlaka kortikosteroidlerle baskılamanın zorunlu olmadığıdır. Atak esnasında immünopatolojik olarak sitokinlerin tetiklediği inflamasyon, ödem ve demyelinizasyon belirgin hale gelmekte, serum ve BOS'da adezyon molekülleri, sitokin, kemokin, metaloproteazlar (MMP), oksijen radikalleri, endotelinler, lenfositler, otoantikörlerde immünodisregülasyon gözlenmekte, bu değişimler klinik bulguların, motor, görsel, duysal, beyinsapı, serebellar, otonomik, hareket, kognitif sistem bozuklukları olarak yansımaktadır(97). Atak esnasında yükselen ve nöroinflamasyonda pirimer rol oynayan sitokin ve kemokinlerde (98) intravenöz metil prednizolon (IVMP) tedavisinden sonra düşüş görülmektedir(99).

Steroid tedavisinde IVMP 5 gün boyunca 1000mg/gün dozunda 150 ml dekstroza veya serum fizyolojik içinde yaklaşık 1-2 saat içinde verilir. Steroid kullanımı sırasında yan etkilere karşı dikkatli olunmalıdır.

2. Multipl sklerozda immün modölatör tedavi

İnterferon tedavisi: İnterferonların (IFN), antiviral etkilerinin yanı sıra immünmodölatör ve antiproliferatif etkileri de olduğu bilinmektedir. İnterferonun MS hastalarında etki mekanizmaları çok yönlü olmaktadır. T lenfositlerin lenfoid dokuya sekestrasyonu, endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin inhibe edilerek T lenfositlerin kan-beyin bariyerini geçişinin engellenmesi, T lenfositlerden gama interferon da dahil sitokin salınımının azalması, makrofajlardan TNF- α üretiminin azaltılması ve IL-6 üretiminin artması gibi etkileri belirlenmiştir(100).

IFN β - 1b(Betaferon), IFN β -1a(Avonex ve Rebif) ve glatiramer asetatın atak sıklığını ve beyin MRG'de saptanan yeni lezyonları azalttığı ortaya konmuştur.

IFN β -1b yineleyici MS için kuzey Amerika'da ilk onaylanan ajandır. Günaşırı 8 milyon ünite (MİÜ) olarak cilt altı enjeksiyon şeklinde uygulanır. IFN β -1a (30 μ g) haftalık tek intramusküler enjeksiyon şeklinde uygulanır. Bazı veriler etkinliğin doza bağlı olduğunu öne sürer. Yapılan bir çalışmada günaşırı uygulanan IFN β -1b'nin, haftada bir kez uygulanan IFN β -1a'dan daha etkili olduğunu öne sürmüştür(101). Diğer başka bir çalışmada ise 6 ay süreyle haftada 3 kez cilt altı enjeksiyon şeklinde uygulanan IFN β -1a'nın, atak sıklığı ve MRG bulguları üzerine etkisinin haftada bir kez intramusküler olarak uygulanan IFN β -1a'dan daha iyi olduğunu bildirmiştir (102).

IFN β tedavisi sırasında hafif ve orta derecede yan etkilerle karşılaşılır. En sık karşılaşılan yan etkiler grip benzeri belirtilerdir ve her bir enjeksiyondan 6-12 saat sonra görülür. İlk 3 aydan sonra azalması beklenir.

IFN β tedavisi var olan depresyonu arttırabilir veya depresyonu başlatabilir. IFN β tedavisi sırasında lökopeni, otoimmün hepatit, hipo-hiper troidizm görülebilir. IFN β tedavisi abortusa neden olabileceğinden, gebelik sırasında kullanımı onaylanmamıştır.

Glatiramer asetatın aktif T hücrelerinin yüzey alıcılarıyla, varsayılan MS antijenine bağlanmasını bloke ederek etkili olduğuna ilişkin ipuçları vardır. Glatiramer asetat hergün 20 μ g ciltaltı enjeksiyon şeklinde uygulanır. IFN β 'lara benzer şekilde atak sıklığını etkiler, MRG bulgularını tedavinin 6. ayında etkilediği bildirilmiştir.

Glatiramer asetat genellikle iyi tolere edilir, ancak enjeksiyon yeri ağrısı, lenfadenopati, geçici göğüs ağrısı ve anksiyete bildirilmiştir.

Kabul edilen diğer bir ajan natalizumab (Tysabri), T hücre adezyon molekülü α 4 integrine karşı geliştirilmiş bir antikordur. Aylık natalizumab infüzyonu alan hastaların yıllık atak sayısında belirgin azalma görüldüğü, bu azalma oranının β interferon preparatlarına göre daha belirgin olduğu gözlenmesine karşın karşılaştırılmalı çalışmalar yoktur. IFN β -1a (Avonex) kullanmakta olan hastaların tedavisine natalizumab eklenmesi yıllık atak sıklığını azaltmaktadır.

Sekonder Progresif MS: Başlangıçtaki yineleyici seyirden bir süre sonra (ortalama 10 yıl) yineleyici MS'lu olguların ortalama %20'si ataklardan bağımsız ilerleyici bir seyir gösterir. SPMS' da tedavi yaklaşımları tartışmalıdır. İlk yapılan, Avrupa SPMS faz 3 çalışmasında IFN β -1b'nin özürllülüğün ilerlemesini orta derecede yavaşlattığı bildirilmiştir.

Beta- interferon başlama kriterleri:

- RRMS hastalarında son iki yıl içinde 2 ya da daha fazla sayıda, 24 saatten daha uzun süren, ateş olmaksızın izlenen yeni semptomların oluşması.
- 18-50 yaş arası hastalar
- Özürllülük skoru (EDSS) 5.5< olması

Beta-interferon kesme kriterleri:

- Hastalık seyrinde 6 aydır aralıksız ilerleme
- Tedavi altında iken ağır depresyon ya da intihar düşüncesinin varlığı

- Ciddi ilaç yan etkilerinin görülmesi
- İnterferon tedavisine rağmen bir yıllık periyod boyunca en az 3 defa kortikosteroid tedavisine ihtiyaç duyması
- Hastanın ilaç kullanımına uyum gösterememesi

3. İmmüsupresif tedavi

Uzun dönem immüsupresif tedavi MS'li hastalarda relapsların sıklığını azaltabilir.

Azotiopürin bu kategoride en güvenli ilaçtır. Üç yıl içinde relapsı %70 azaltır. (103). Uzun süre kullanımda malignite riskini arttırabileceğinden özellikle genç hastalarda dikkatli kullanılması önerilmektedir.

Mitoksantron (Novantrone), T ve B lenfosit aktivitesi üzerine güçlü bir immüsupresan ajandır(104). RPMS ve SPMS'da atak sıklığını ve hastalık progresyon hızını azalttığı gösterilmiştir. Ne yazık ki yoğun mitoksantron alan hastalarda kardiyotoksisite görüldüğü için bu ilaçla MS tedavisi 3 yıla sınırlandırılmıştır. Sonuç olarak genelde ilk basamak tedavi olarak kabul edilen bir ilaç değildir.

4. Semptomatik tedavi:

Spastisitede; yapısal olarak GABA analogu olan baklofen 5mg/gün başlanıp 60-80 mg/güne kadar çıkılabilir.

$\alpha 2$ adrenerjik reseptör agonisti olan tizanidin, 2-4 mg/gün şeklinde başlanabilir.

Yorgunluk: Amantidin (2x100 mg), modafinil (2x100mg), fluoksetin, venlafaksin kullanılabilir.

Cinsel disfonksiyon: Sildenafil erkeklerde erektil disfonksiyonda yararlı bulunmuştur.

Mesane disfonksiyonu: MS'de depolama fonksiyonuna ait sorunlar inkontinans, sık tuvalete çıkma, noktüri gibi semptomlarla karakterize olup sıklıkla detrusör hiperaktivite ve azalmış mesane hacminden kaynaklanır.

Boşaltım bozuklukları idrar retansiyonu, zor boşaltım, taşma inkontinansı gibi semptomlarla karakterize olup geniş atonik mesaneden kaynaklanır. Depolama ve boşaltım problemlerinin birlikte olmasına da detrusör-sfinkter dissinerjisi denir.

Tanının konulmasında rutin idrar tetkiki, işeme sonrası mesanedeki residünün saptanması (100ml üzerindeki miktar yüksek olarak tanımlanır ve boşaltım problemlerini gerektirir), ürodinamik çalışmalar kullanılır.

Tam olmayan mesane boşalımının tedavisinde; steril ve efektif yapılacak kendi kendine sonda yoluyla boşaltma (24 saat içinde duruma bağlı olarak 3-6 kez), ayrıca fenoksibenzamin, prazosin, terazosin gibi α adrenerjik blokerler, dantrolen gibi kas relaksanları önerilebilir. Detrüsör hiperrefleksi söz konusu ise oksibütin, imipramin, flovaksat gibi antikolinergikler kullanılmaktadır.

2.14. PROGNOZ

MS'da özürlülük durumu genişletilmiş özürlülük durumu ölçeği (Expanded Disability Status Scale [EDSS] ve "Multiple Sclerosis Functional Composite [MSFC] " ile değerlendirilir.

EDSS her bir basamağındaki artış ile işlevlerde kötüleşmeyi gösteren 10 basamaklı bir ölçektir. Puan, her 6 sistemdeki puanlarla ifade edilen, yürüyebilirlik ve çalışma yeteneğinin ölçülmesine dayanır.

Sıfırın anlamı belirti ve bulgu yok demektir.

1-3; hafif özürlülük ile ona hiç bulgu eşlik etmemesi ya da yürümede minimal bozulma ile birlikte.

3.5-5.5; orta derecede bir özürlülüğü gösterir ve yürümede bir bozukluk tabloya eşlik eder.

6.0; 100 metre yürümek için bastona ihtiyaç gösterir.

8.0; tekerlekli sandalyeye mutlak bağımlılığı gösterir.

10; MS'e bağlı ölümü ifade eder.

MULTİPL SKLEROZ'DA ÖZÜRLÜLÜK DURUM ÖLÇEĞİ (105)

0.0 Normal nörolojik muayene(Bütün fonksiyonel sistemlerde[FS]grade 0

1.0 Özürlülük yok, bir FS'de minimal belirtiler (grade 1)

1.5 Özürlülük olmaksızın birden fazla FS'de minimal bulgular(birden fazla FS'de grade 1)

2.0 Bir FS'de minimal özürlülük (Bir FS grade 2, diğerleri 0 veya 1)

2.5 İki FS'de minimal özürlülük (iki FS grade 2, diğerleri 0 veya 1)

3.0 Bir FS'de orta derecede özürlülük (Bir FS grade 3 diğerleri 0 veya 1 ya da üç veya dört FS'de hafif özürlülük (Üç/ dört FS grade 2, diğerleri 0 veya 1)

3.5 Tam ambulator hasta, bir FS'de orta derecede özürlülük (Bir FS grade 3) ve bir veya iki FS grade 2 veya iki FS grade 3 veya beş FS grade 2 (diğerleri 0 veya 1)

4.0 Tam ambulatuar hasta, bir FS'de grade 4 (diğerleri 0 veya 1)'den oluşan göreceli şiddetli özörlölük. Hasta günün önemli bir bölümünde yardıma ihtiyaç duymaz. Geri kalan bölümünde hafif bir desteğe gereksinim duyar. 500 metreden daha uzun mesafeyi yardım almadan ve dinlenmeden yürüyebilir.

4.5 Günün önemli bir bölümünde yardımsız olarak tam ambulatuar, geri kalan kısmında minimal düzeyde yardıma gereksinim duyar. Nisbeten şiddetli özörlölük söz konusudur. Genellikle bir FS'de grade 4 (diğerleri 0 veya 1) veya önceki basamakların limitlerini aşan daha küçük derecelerin kombinasyonları. Yardım almadan ve dinlenmeden 300 metre yürüyebilir.

5.0 Yardımsız en az 200 metre yürüyebilir. Özörlölük tam günlük aktivitesini bozacak kadar şiddetli (özel önlem olmaksızın tam gün çalışabilme gibi) Genel olarak FS eşdeğerleri tek başına bir FS'de grade 5, diğerleri 0 veya 1 ya da genellikle 4. basamağın özelliklerini aşan daha küçük grade'lerin kombinasyonları

5.5 Yardımsız veya dinlenmeden 100 metre yürüyebilir. Özörlölük tam günlük aktiviteleri engel olabilecek kadar şiddetli (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS'de tek başına grade 5, (diğerleri 0 veya 1) ya da daha önceki basamağın limitlerini aşan daha küçük derecelerin kombinasyonları

6.0 Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı veya tek taraflı sürekli yardım (Koltuk değneği, baston vb) gerektirir. (Genel FS eşdeğerleri birden çok FS'de grade 3 veya daha fazla grade kombinasyonları)

6.5 Dinlenmeden yaklaşık 20 metre yürümek için sabit iki taraflı destek (koltuk değneği, baston vb) gerekir. (Genel FS eşdeğerleri ikiden çok FS'de 3 veya daha fazla grade'de bozukluk kombinasyonları)

7.0 Yardımla bile 5 metrenin üzerinde yürüyemez, esasen tekerlekli sandalyeye muhtaç; standart tekerlekli sandalyeyi sürebilir, veya tek başına yer değıştirebilir; günde 12 saatini tekerlekli sandalyede geçirir. (genel FS eşdeğerleri birden fazla FS'de grade 4+ kombinasyonlarıdır. (çok nadiren, tek başına piramidal grade 5)

7.5 Birkaç adımdan fazlasını atamaz, tekerlekli sandalyeye bağımlı; yer değıştirmek için yardıma ihtiyaç olabilir; sandalyeyi sürebilir, fakat standart tekerlekli sandalyede tüm gününü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalyeye ihtiyaç duyabilir (genel FS eşdeğerleri birden fazla FS'de grade 4)

8.0 Esas olarak yatak veya sandalyeye bağımlı ya da tekerlekli sandalye ile hareket edebilir, fakat günün çoğunu yatak dışında geçirebilir, birçok işini kendisi görebilir,

genellikle kollarını etkin kullanabilir. (Genel FS eşdeğerleri birden çok sistemde 4+ grade'lerin kombinasyonları)

8.5 Günün büyük kısmında yatağa bağımlıdır, kollarını bir miktar etkin kullanabilir, bazı kendine bakma fonksiyonlarını devam ettirebilir, (genel FS eşdeğerleri birçok sistemde genellikle grade 4+ kombinasyonları)

9.0 Ümitsizce yatağa bağımlı; iletişim kurabilir ve yemek yiyebilir. (Genel FS eşdeğerlerinin çoğu 4+ kombinasyonları)

9.5 Tamamen çaresiz, yatalak; etkin iletişim kurulamaz ya da yiyemez, yutamaz. (Genel FS eşdeğerlerinin hemen hepsi grade 4+ kombinasyonları)

10. MS'e bağlı ölüm.

FONKSİYONEL SİSTEMLER

Piramidal fonksiyonlar

0. Normal

1. Yetersizlik (Malüliyet olmaksızın anormal belirtiler)

2. Minimal özürlülük

3. Hafif ya da orta derecede paraparezi ya da hemiparezi ya da şiddetli monoparezi

4. Belirgin paraparezi ya da hemiparezi; orta derecede quadriparezi ya da monopleji

5. Parapleji, hemipleji veya belirgin quadriparezi

6. Bilinmeyen

Serebellar Fonksiyonlar

0. Normal

1. Özürlülük olmaksızın anormal belirtiler

2. Hafif ataksi

3. Orta derecede gövde veya ekstremitate ataksisi

4. Tüm ekstremitelerde şiddetli ataksi

5. Ataksi nedeniyle koordineli hareketleri yerine getirmede beceriksizlik

6. Bilinmeyen

Beyinsapı Fonksiyonları

0. Normal

1. Yalnızca belirti var

2. Orta derecede nistagmus ya da diğer hafif yetersizlikler

3. Şiddetli nistagmus, belirgin ekstraokuler kuvvetsizlik ya da orta derecede diğer kranyal sinirlerin yetersizliği
4. Belirgin dizatri ya da diğer belirgin yetersizlikler
5. Yutma ya da konuşmada beceriksizlik
6. Bilinmeyen

Duyusal fonksiyonlar

0. Normal
1. Bir ya da iki ekstremitede vibrasyon ya da grafestezi duyusunda azalma
2. Bir ya da iki ekstremitede dokunma veya ağrı ya da pozisyon duyusunda hafif azalma ve/veya orta derecede vibrasyon duyusunda azalma veya üç ya da dört ekstremitede tek başına vibrasyon duyusunda azalma
3. Bir ya da iki ekstremitede dokunma veya ağrı ya da pozisyon duyusunda orta derecede azalma ve/veya bir ya da iki ekstremitede vibrasyon duyusu kaybı veya dokunma ve ağrı duyusunda hafif azalma ve/veya 4 ekstremiteden 3 tanesinde orta derecede propriyoseptif duyu azalması
4. Bir ya da iki ekstremitede, tek başına veya kombine, dokunma veya ağrı duyusunda belirgin azalma ve derin duyu kaybı; veya iki ekstremiteden fazlasında dokunma veya ağrı duyusunda orta derecede azalma ve/veya derin duyuda ileri derecede azalma
5. Bir veya iki ekstremitede duyu kaybı; veya baş altındaki vücudun hemen tamamında dokunma veya ağrı duyusunda orta derecede azalma ve/veya derin duyu kaybı
6. Baş altında duyu kaybı
7. Bilinmeyen

Barsak ve Mesane fonksiyonları

0. Normal
1. Hafif üriner tutukluk, aciliyet veya retansiyon
2. Barsak veya mesanede orta derecede tutukluk, aciliyet, retansiyon ya da nadir üriner inkontinans
3. Sık üriner inkontinans
4. Hemen daima kateterizasyon ihtiyacı içinde olma

5. Mesane fonksiyon kaybı
6. Barsak ve mesane fonksiyonlarının kaybı
7. Bilinmeyen

Görsel (Optik)Fonksiyonlar

0. Normal
1. Skotom ile düzeltilmiş görme keskinliği 20/30 veya daha iyi
2. Daha kötü gözde skotom ile maksimal düzeltilmiş görme keskinliği 20/30 ile 20/59 arası
3. Daha kötü gözde geniş skotom, görme alanlarında orta derecede azalma, fakat maksimal düzeltilmiş görme keskinliği 20/60 ile 20/99 arası
4. Daha kötü gözde görme alanlarında belirgin derecede azalma ve maksimal düzeltilmiş görme keskinliği 20/10 ile 20/200 arasında, üçüncü dereceye ek olarak daha iyi gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az
5. Daha kötü gözde düzeltilmiş maksimal görme keskinliği 20/200'den daha az, dördüncü dereceye ek olarak daha iyi gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az
6. Beşinci dereceye ek olarak daha iyi gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az
7. Bilinmeyen

Serebral Fonksiyonlar

0. Normal
1. Sadece duygulanımda değişiklik
2. Zihinsel aktivitede hafif azalma
3. Zihinsel aktivitede orta derecede azalma
4. Zihinsel aktivitede belirgin derecede azalma (orta derecede kronik beyin sendromu)
5. Demans ya da şiddetli veya yetersiz kronik beyin sendromu
6. Bilinmeyen

Diğer fonksiyonlar

a) Spastisite

0. Yok
1. Hafif

2. Orta derecede

3. Şiddetli

4. Bilinmeyen

b) Diğer

1. Yok

2. MS'e bağlanabilen diğer nörolojik bulgulardan herhangi biri

3. Bilinmeyen

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma Grubu

Multipl Skleroz (MS) polikliniğine başvuran en az 2 yıllık, 50 MS hastası (33 kadın, 17 erkek) alınmıştır. Hastaların ortalama yaşı 32.9 ± 9.8 idi. Kontrol grubu nörolojik muayenesi normal 30 sağlıklı gönüllüden (20 kadın ve 10 erkek) oluşmuştur ve bunların ortalama yaşları 30.53 ± 3.66 idi.

Her vakada klinik MS tanısı Mc Donald tanı kriterlerine dayanıyordu. Özürlülük düzeyi Kurtzke EDSS'ye göre remisyon döneminde incelenmiş, hastalık şiddeti olarak tanımlanan Progresyon İndeksi (PI): $(EDSS / \text{Hastalık süresi})$ olarak hesaplanmıştır. MS klinik formları [relapslarla seyreden MS (RRMS), relapsing progresif MS (RPMS), primer progresif MS (PPMS), sekonder progresif MS (SPMS)], olarak sınıflandırılmıştır. Hastaların cinsiyet, MS başlangıç yaşı, başlangıç semptomları, hastalık süresi, ataksız dönemde son EDSS skoru, PI, MS klinik formları, serum apoE düzeyleri kaydedilmiş; hastalar APO E $\epsilon 4$ allel taşıyan ve taşımayan olarak iki gruba ayrılarak klinik ve demografik verileri APO E genotipi ilişkilendirilmiştir. MS hastalarının APO E genotipiyle, 30 sağlıklı kontrol grubunun APO E genotipleri karşılaştırılmıştır.

MS'in ilk evrelerinde hastalık şiddeti değişken olup; uzun vadedeki seyrini yansıtmayabilir. Bu yüzden hastalık süresi 5 yıl ve üzerinde olan 28 hasta, tek taraflı yardım olmadan 100 metre yürüyememe (EDSS 6) kriteri kullanılarak iki gruba ayrıldı ve yine hastalık süresi 5 yıl ve üzerinde olan 28 hastanın hastalık şiddetini gösteren PI değerleri medyan değerimizin altında veya üstünde olmasına göre iki gruba ayrılmış olup $\epsilon 4$ allel taşıyıcılığı ile ilişkilendirildi.

Çalışmaya alınma kriterleri

- 1- MS ile uyumlu, inflamatuvar demyelinizan hastalık tanısı almak.
- 2-Neoplazi, enfeksiyon, vasküler ya da non demyelinizan proinflamatuvar bir etyolojiye ait klinik, radyolojik, serolojik ya da patolojik bir bulgunun saptanmaması.

3.2. APO E Genotip Tayini

Prensip: Tam kandaki eritrositler hipotonik lizis çözeltisi ile patlatıldıktan sonra santrifüj edilerek lökositler ayrıştırıldı. Sodyum klorür-tris-EDTA (STE) çözeltisi ile lökosit pelleti süspanse edildi. Sodyum dodesil sülfat (SDS) ve proteinaz K eklenerek,

hücre zarlarının ve proteinlerin hidrolizisi gerçekleştirildi. Bir gece inkübasyondan sonra protein ve hücre artıkları fenol-kloroform ile uzaklaştırıldı. Pürifiye edile DNA soğuk saf etanolde çöktürülerek, genomik DNA elde edildi.

APO E mutasyon bulgulama kiti, kodon 112 ve 158, Light-Cycler enstrümanı için geliştirildiği şekliyle kullanılarak APO E genotipi belirlenmiştir. Kısacası APO E geninin 112 ve 158 kodonlarını içeren 265 bp (baz çiftlik) fragmanı PCR ile insan genom DNA'sından yükseltgenmiştir. Amplikon genotipi spesifik florofofor etiketli problemlerle hibridizasyon sonrası erime eğri analizi elde edilen floresan sinyal ile belirlenmiştir. Daha sonra data analiz değerleri kullanılarak allel analizi yapıldı ve hastaların allel tipi ortaya çıkarıldı.

Kodon 112	Kodon 158	Allelik tanımlama
Genotipi	Genotipi	
TGC	TGC	$\epsilon 2/\epsilon 2$
TGC	CGC	$\epsilon 3/\epsilon 3$
CGC	CGC	$\epsilon 4/\epsilon 4$
TGC	CGC/TGC	$\epsilon 2/\epsilon 3$
CGC/TGC	CGC/TGC	$\epsilon 2/\epsilon 4$
CGC/TGC	CGC	$\epsilon 3/\epsilon 4$

Serum apo E düzeyi, serumdan Beckman-Coulter cihazı ile nefelometrik yöntemle çalışılmıştır.

3.3. İstatistiksel değerlendirme

Hasta ve kontrol grupları arasındaki ve grupların kendi içindeki analizleri EpiInfo 2000 (CDC-Atlanta) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Ortalamalar arası farklılık değerlendirilirken student-t testi, frekans dağılımları karşılaştırılırken ki-kare analiz yöntemleri kullanılmıştır. $P < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya MS tanısı kesinleşmiş ve hastalık süresi en az 2 yıl olan 50 hasta (33 kadın, 17 erkek) alınmıştır. Hastaların ortalama yaşı 32.9 ± 9.8 (19-53) idi. Sağlıklı kontrol grubunun ortalama yaşı 30.5 ± 3.6 (24-41) idi. Hastalarda EDSS remisyon döneminde bakılmış ortalama 2.23 ± 2.32 (0.00-9.00) idi. En az 2 yıllık hastalık dönemi sonunda 50 hastanın PI ortalama (median) 0.30 ± 0.30 (0.00-1.08) idi. Vakaların bu yüzden hastalık şiddeti hafif derecedeydi. Hastalarda remisyon döneminde serum apo E düzeyi bakılmış olup (N:23-63 mg/L) hasta ve kontrol grubu arasında fark yoktu ($p=0.988$). APO E genotip dağılımı hastalarda sırayla $\epsilon 3/\epsilon 3$ (%82.0), $\epsilon 3/\epsilon 4$ (%12.0), $\epsilon 2/\epsilon 3$ (%6.0) idi. Hiçbir hastada homozigot $\epsilon 2$ ve $\epsilon 4$ alleli yoktu.

Kontrol grubunda da en sık izlenen genotipler hasta grubuna benzerdi. Bir tanesinde homozigot $\epsilon 4$ alleli saptandı. Hasta ve kontrol grupta $\epsilon 2/\epsilon 2$ alleleline rastlanmadı.

Hasta ve kontrol grubunun klinik ve demografik verileri ve APO E genotip dağılımı Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun klinik/demografik verileri ve APO E genotipleri

	Kontrol	MS
N	30	50
Cinsiyet(K/E)	20/10	33/17
Yaş(yıl ort+ SD)	30.5 ± 3.6	32.9 ± 9.8 ($p=0.21$)
Hastalık süresi(yıl)	—	6.7 ± 5.7
Hastalık başlangıç yaşı	—	26.2 ± 6.5
EDSS	—	2.23 ± 2.32
Progresyon indeksi	—	0.30 ± 0.30
$\epsilon 3/\epsilon 3$ (n%)	25(%83.3)	41(%82.0)
$\epsilon 3/\epsilon 4$	2(%6.6)	6(%12.0)
$\epsilon 2/\epsilon 3$	1(%3.3)	3(%6.0)
$\epsilon 2/\epsilon 2$	—	—
$\epsilon 2/\epsilon 4$	1	—
$\epsilon 4/\epsilon 4$	1	—
Serum apo E(mg/L)	52.29 ± 12.5	52.25 ± 16.38 ($p=0.988$)

MS hastalarında cinsiyetin prognoza etkisi bilinmektedir. Kadın ve erkek hastalar; başlangıç yaşı, hastalık süresi, EDSS ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da başlangıç yaşı daha küçük olmasına rağmen erkek hastalarda hastalık süresi daha kısa, EDSS daha yüksek ve serum apo E düzeyi daha düşük olma eğilimindeydi. Ancak zaman içinde yetmezlik birikim oranını gösteren PI (EDSS/yıl), erkek hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.031$).

Kadın ve erkek MS hastalarında klinik/demografik veriler tablo 2’de verilmiştir.

Tablo.2. Kadın ve erkek MS hastalarının klinik ve demografik verileri

	Kadın	Erkek	P
N	33	17	
Başlangıç yaşı	27.1± 6.6	24.5± 6.0	0.094
Hastalık süresi	7.2± 6.1	5.7± 2.6	0.331
EDSS	2.0± 2.3	2.6± 2.3	0.336
PI (EDSS/yıl)	0.23± 0.2	0.43± 0.3	0.031
Serum apo E(mg/L)	52.5 13.6	51.5±17.5	0.766

Kadın ve erkek MS hastalarında APO E genotip dağılımına bakıldığında her iki grupta da homozigot $\epsilon 3$ alleli sık genotipti, ancak erkek hastalarda $\epsilon 4$ allel taşıyıcılığı anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.007$). ($\epsilon 4$ alleleline sahip 6 hasta vardı ve bunların 5’i erkekti.)

Bilgiler tablo 3’te verilmiştir.

Tablo.3. APO E Genotipinin Erkek ve Kadın Hastalardaki ilişkisi

	$\epsilon 3\epsilon 3(n\%)$	$\epsilon 2\epsilon 3 (\%)$	$\epsilon 3\epsilon 4 (n\%)$
Kadın	31 (%93.9)	1 (%3.0)	1 (%3.0)
Erkek	10 (%58.8)	2 (%11.8)	5 (%29.4)
Toplam	41 (%82.0)	3 (% 6.0)	6 (%12.0)

$\epsilon 3\epsilon 4$ genotipi erkek MS hastalarında anlamlı olarak yüksek bulundu.

($\chi^2= 0.62$ $p= 0.007$)

Tablo 4’te $\epsilon 4$ allel taşıyıcılığının hasta-kontrol grup arasındaki ilişkisi, Tablo 5’de kontrol grubunda $\epsilon 4$ allel taşıyıcılığının cinsiyetle ilişkisi verilmiştir.

Hasta ve kontrol grubunda $\epsilon 4$ allel taşıyıcılığı cinsiyet ayırımı yapılmadan incelendiğinde anlamlı fark bulunmazken; kontrol grubunda hiçbir erkek hastada $\epsilon 4$ allel taşıyıcılığına rastlanmadı.

Tablo.4. Hasta ve kontrol grubu arasında $\epsilon 4$ allelini taşıyan ve taşımayanlar arasındaki ilişki

	$\epsilon 2/\epsilon 3$ ve $\epsilon 3/\epsilon 3$	$\epsilon 3\epsilon 4$	total
Hasta grubu	44 (%88.0)	6 (%12.0)	50 (%100)
Kontrol grubu	26 (%86.7)	4 (%13.3)	30 (%100)
Total	70 (%87.5)	10 (%12.5)	80 (%100)

$\chi^2= 0.86$ ve $P = 0.56$

Tablo 5. Kontrollerde ε4 allelinin taşıyıcılığının cinsiyetle ilişkisi

	Allel 1 ε2/ε3, ε3/ε3	Allel 2 ε3/ε4	Toplam
Kadın	16 (%80.0)	4 (%20.0)	20 (%100.0)
Erkek	10 (%100.0)	-	10 (%100.0)
Toplam	26 (%86.7)	4 (%13.3)	30 (%100.0)

Fisher exact test p= 0.12

Tablo 6'da ε4 pozitif ve negatif gruptaki hastaların klinik verileri ve PI, serum apo E düzeyleri verilmiştir.

Gruplar arasında başlangıç yaşı, hastalık süresi, EDSS, PI, serum apo E düzeyleri bakımından farklılık yoktu. Ancak APO E ε4 taşıyanlarda hastalık süresi daha kısa, PI daha yüksek ve apo E düzeyleri daha düşük olma eğilimindeydi.

Tablo 6. MS Hastalarında; Cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, son EDSS skoru, progresyon indeksi (PI), serum apo E düzeyi ile ε4 alleli taşıyan hastalar ile ε4 alleli taşımayanlar arasındaki ilişki

	ε2/ε3 ε3/ε3	ε3/ε4	P
Cins (n,K/E)	32 /12	1/ 5	0.007
Başlangıç yaşı	26.36±7.5	25.16±7.1	0.714
Hastalık süresi	6.93±5.4	5.16±2.6	0.444
EDSS	2.21±2.3	2.33±2.1	0.909
PI	0.28±0.3	0.44±0.2	0.216
apo E(mg/L)	52.70 16.4	48.95 16.7	0.604

MS klinik tipleri ve bu klinik subtiplerde ε4 allel taşıyıcılığının dağılımı tablo 7'de verilmiştir.

Hastalık klinik seyri 38 (%76) RRMS, 10 (%20) SPMS, 1 (%2) PPMS, 1 (%2) PRMS olarak gözlenmiştir. RRMS ve SPMS hastalarının çoğu ε4 negatif grupta idi. PPMS ve PRMS hastalar sayıca az olmakla beraber ε4 negatif grupta idi.

Tablo 7. MS klinik tipleri ile APO E ε4 allel taşıyıcılığı dağılımı

	Allel 1 ε2/ε3 ve ε3/ε3	Allel 2 ε3/ε4	Total
RRMS	34	4	38
PRMS	1	-	1
PPMS	1	-	1
SPMS	8	2	10
Total	44	6	50

PPMS ve PRMS klinik tiplerinin sayısı yeterli olmadığından RRMS ile SPMS grupları birleştirilerek analiz yapıldı.

Tablo 8'de en çok görülen iki grubun klinik ve demografik verileri verilmiştir.

RRMS ve SPMS hastalarında başlangıç yaşı ve hastalık süresi benzerdi. Ancak SPMS hastalarında EDSS skoru ($p=0.000$) ve progresyon indeksi (0.002) anlamlı olarak daha yüksekti.

Tablo 8. MS subtiplerinin klinik/demografik verileri

	RRMS	SPMS	<i>P</i>
Başlangıç yaşı(yıl)	25.25±7.4	30.19±6.2	0.63
Hastalık süresi(yıl)	5.97±5.3	9.7±3.6	0.43
EDSS	1.45±1.7	5.3±1.6	0.000
PI(EDSS/yıl)	0.22±0.26	0.6±0.27	0.002

SPMS hastalarında EDSS skoru ve PI anlamlı olarak RRMS hastalarından yüksek bulunmasına rağmen bu iki grup arasında kötü prognozla ilişkilendirilen ε4 taşıyıcılığı arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.42$).

Bilgiler tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. En çok görülen iki grup (RRMS ve SPMS) ile ε4 alleli taşıyıcılığı arasındaki korelasyon

	Allel 1 ε2/ε3 ve ε3/ε3	Allel 2 ε 3/ε4	Total
RRMS	34 (89.5 %)	4 (10.5%)	38 (100%)
SPMS	8 (80.0%)	2 (20.0%)	10 (100%)
Total	42 (87.5%)	6 (12.5%)	48 (100%)
$\chi^2= 0.65$ $p= 0.42$			

Hastalarımızda en yaygın başlangıç semptomları 24 (%48) hastada tek taraflı görsel kayıp ya da görme bulanıklığı, 14 (%28) hastada kol-bacak, yüz veya çeşitli bölgelerdeki hissizlik veya parestezi, 7 (%14) hastada kol ve bacakta güçsüzlük, 5 (%10) hastada vertigo ve dengesizlik idi. Başlangıç semptomlarından iyi prognozla ilişkilendirilen görsel başlangıç $\epsilon 4$ pozitif grupta yoktu. Yine iyi prognozla ilişkilendirilen duyuşsal başlangıç $\epsilon 4$ allel taşıyıcılarında daha azdı. Başlangıç semptomları ve $\epsilon 4$ alleli dağılımı tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Hastalık başlangıç semptomlarının APO E $\epsilon 4$ taşıyan ve $\epsilon 4$ taşımayan grupta dağılımı

	$\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 3$	$\epsilon 3/\epsilon 4$	Total
Görsel(n%)	24 (%100)	-	24 (%100)
Duyuşsal	12 (%85.7)	2 (%14.3)	14 (%100)
Motor	4 (%57.1)	3 (%42.9)	7 (%100)
Vertigo/Dengesizlik	4 (%80.0)	1 (%20.0)	5 (%100)
Total	44 (%88.0)	6 (%12.0)	50(%100)

Hastalık süresi 5 yıl ve üzerinde olan 28 hastamız, tek taraflı yardım olmadan 100 metre yürüyememe kriterine (EDSS 6) göre iki gruba ayrılmış olup bu gruplar arasında $\epsilon 4$ allel taşıyıcılığı kıyaslandığında; 5 yıl sonunda $\epsilon 4$ negatif grubun %76'sı ve $\epsilon 4$ pozitif grubun %66'sı hala EDSS 6'ya ulaşmamıştı. EDSS skoru ile $\epsilon 4$ allel taşıyıcılığı arasındaki korelasyon anlamlı değildi ($p=0.74$).

Bu hastaların verileri tablo 11'da verilmiştir.

Tablo 11. Hastalık süresi ≥ 5 yıl üzerinde olan hastaların EDSS skoru ile $\epsilon 3/\epsilon 4$ genotipinde olanlar ve olmayanlar arasındaki ilişki

	EDSS		Total
	<6	6-10	
$\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 3$ (n)	19 (%76.0)	6 (%24.0)	25
$\epsilon 3/\epsilon 4$ (n)	2 (%66.7)	1 (%33.3)	3
Total(n)	21 (% 75.0)	7 (%25.0)	28
P= 0.74			

Hastalık süresi 5 yıl ve üzerindeki 28 hastada zaman içinde yetmezlik birikim oranını gösteren özürölülük şiddeti (PI) incelendiğinde PI ile $\epsilon 4$ pozitifliği arasındaki korelasyon anlamlı değildi ($p=0.52$). $\epsilon 4$ negatif grubun % 80'i ve $\epsilon 4$ pozitif grubun %66.7'si medyan değerin (0.30 ± 0.30) altında bulundu.

Bu hastaların verileri tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12. Hastalık süresi ≥ 5 yıl olan hastaların progresyon indeksi (medyan değer $[0.30 \pm 0.30]$ ile $\epsilon 3/\epsilon 4$ genotipinde olan ve olmayanlar arasındaki ilişki

	Progresyon indeksi		Total
	$\leq 0.30 \pm 0.30$	$\geq 0.30 \pm 0.30$	
$\epsilon 2/\epsilon 3$ $\epsilon 3/\epsilon 3$	20 (%80)	5 (%20)	25 (%100.0)
$\epsilon 3/\epsilon 4$	2 (%66.7)	1 (%33.3)	3 (%100.0)
Total	22 (%78.6)	6 (%21.4)	28 (%100.0)

P= 0.52

Hastalarda remisyon döneminde bakılan serum apo E düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da $\epsilon 4$ allel taşıyıcılarında daha düşük olma eğilimindeydi (Tablo 13).

.

Tablo 13. Hastalarda serum apo E düzeyinin $\epsilon 4$ taşıyan ve taşımayanlar arasındaki ilişkisi

	$\epsilon 2/\epsilon 3$ $\epsilon 3/\epsilon 3$	$\epsilon 3/\epsilon 4$	P
Hasta sayısı	44	6	
Serum apo E (mg/L)	52.7 $\pm$ 16.4	48.95 $\pm$ 16.7	0.604

5. TARTIŞMA

Son zamanlarda ilgi MS'in prognozunu etkileyebilecek genetik faktörlere yönelmiştir. Hastalığa karışan gen sayısı bilinmemekle beraber büyük ihtimalle polijeniktir(106). Yüksek konkordans hızı (monozigotlarda %25, dizigot ikizlerde (%3) oranında görülmesi genetik faktörlerin bu hastalığın etyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Ancak hastalığa karışan gen sayısı ve diğer mekanizmalar açık değildir (107-109). JR Oksenberg'in 700 üzerinde familial MS hastalarında yaptığı genetik çalışmada en güçlü ilişki 6. kromozomda yer alan MHC Clas II antijenleri ile rapor edilmiştir (110). İngiltere, Kanada ve MS genetik çalışma grubunun yaptığı genetik çalışmada sonuçlar 3q21-25, 6p21,19q13 kromozomlar üzerinde örtüşmektedir (111-114). APO E kromozom 19'da lokalize olup, bu bölgenin MS'le ilişkisi gösterilmiştir(112,115,116). Her bir APO E izoform sıklığı coğrafi, ırk ve etnik yapıya göre değişmekte ve APO E polimorfizmi ile hastalık arasındaki ilişki her zaman açık olmamaktadır(56,118).

Bizim çalışmamıza 33'ü (%66) kadın ve 17 (%34) erkek hasta katılmıştır. Kontrol grubumuz ise 20 (%66.6) kadın ve 10 (%33.3) erkek sağlıklı gönüllüden oluşmaktaydı. Hasta grubunun ortalama yaşı 32.9 ± 9.8 olup, kontrol grubunun ise ortalama yaşı 30.5 ± 3.6 idi. Hasta grubunda ortalama hastalık başlangıç yaşı 26.2 ± 6.5 olup, kadın hastalarda 27.1 ± 6.1 ve erkek hastalarda 24.5 ± 6 idi.

Bauer ve Hanefeld'in 660 kişilik serisinde hastaların %70'inde başlangıç yaşı 21-40 arasında bulunmuştur. Bizim hastalarımızda da ortalama başlangıç yaşı 26.23 ± 6.54 olup, Bauer ve Hanefeld'in rakamlarıyla uyumludur. Kadın/erkek oranı yaklaşık 2/1 olup (11,34) bizim hastalarımızda da benzer olarak 1.9/1 bulunmuştur. APO E geninin çoklu allelerden oluşması, sık görülen üç APO E izoformunun ortaya çıkmasından sorumludur. Genel popülasyonda $\epsilon 3$;%74, $\epsilon 4$;%16 ve $\epsilon 2$;%10 sıklığındadır(117).

Hem genel popülasyon hem de MS ile APO E ilişkisinde yapılan değişik çalışmalarda APO E3 izoformu en sık görülen form olduğundan normal tip, E2, E4 ise varyant tipler olarak değerlendirilmektedir.(51-56, 58-66, 85). Türkiye'de multipl skleroz prevelansı, sık görülen Avrupa ülkeleri ile daha az görülen Asya ülkeleri arasında yer almaktadır. Bizim çalışmamız da MS hastalığının sık görüldüğü Avrupa ülkeleri ile kıyaslandığında en sık görülen genotipler açısından benzerlik göstermekle

birlikte $\epsilon 3/\epsilon 3$ genotipi diğer ülkelerden daha fazla görülmüştür. $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 4/\epsilon 4$ genotipinin bizim hastalarımızda görülmemesi hasta sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir. Kuveyt ise $\epsilon 4/\epsilon 4$ genotipi açısından diğer ülkelerden farklılık göstermektedir (118). MS'de APO E genotipinin hastalığa olan yatkınlığını araştırmak üzere yaptığımız incelemede hasta ve kontrol grubunun en sık görülen genotipler açısından birbirine benzer olduğunu tespit ettik.

Bu konuda yapılan metanalizde 26 vaka-kontrol çalışması ele alınmış (119); bu çalışmalara 36-428 hasta katılmış, genotip dağılımı tespit edilerek sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış; tek farklı sonuç Hógh ve arkadaşlarının(51) (yaptığı 240 MS hastasında homozigot $\epsilon 4/\epsilon 4$ frekansının sağlıklı kontrollerden (n=361) daha yüksek olduğunu, ancak diğer genotip dağılımının kontrollerden farklı olmadığını gözlemlemiştir. Diğer çalışmaların hiçbiri MS'le homozigot veya heterozigot APO E $\epsilon 4$ alleliyle bağlantı göstermemiştir (52,53,55,56,58,59,62,66,86,120-125,128,129). Bazı çalışmalarda rölatif olarak yüksek $\epsilon 4/\epsilon 4$ genotip frekansı gözlemişler ancak belirgin ilişki kanıtlanamamıştır (53,59,118,120,123). Bizim bulgularımızda bu konuda tek farklı çalışma olan Hógh ve arkadaşlarının yaptığı çalışma dışında literatürdeki çalışmalara benzerdi. Literatürde olduğu gibi hasta ve kontrol grubu arasında genotip sıklıkları benzer bulunmuş ve APO E genotipinin hastalığa yatkınlık oluşturmadığı düşünülmüştür.

APO E genotipinin cinsiyetle olan ilişkisini incelediğimizde; cinsiyet ayırımı yapılmadan hasta-kontrol grubu incelendiğinde $\epsilon 4$ pozitifliği açısından iki grup arasında fark olmamakla birlikte; erkek ve kadın MS hastaları kendi içinde değerlendirildiğinde; $\epsilon 3/\epsilon 4$ genotipi erkek hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0.007). Buna karşılık kontrol grubu $\epsilon 4$ taşıyıcılığı açısından incelendiğinde hiçbir erkek kontrol grubunda $\epsilon 4$ pozitifliği saptanmamıştır. Bu konuda yapılan çalışmalarda (53,55,56,58,86,120-122,125,127-129) APO E $\epsilon 4$ alleli ile cinsiyet arasında ilişki gösterilmemiştir. Bu konuda tek farklı çalışma Al-Shammri ve arkadaşlarının(118) 39 MS hastasında yaptığı çalışmadır; hastaları $\epsilon 4$ pozitif(n=8) ve negatif (n=31) iki gruba ayırmış, APO E $\epsilon 4$ alleli kadın hastalarda belirgin yüksek bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak APO E $\epsilon 4$ alleli erkek hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu daha geniş popülasyonda araştırılması gereken daha önce bildirilmemiş bir gözlemdir. Bilindiği üzere MS'da erkek cinsiyet kötü prognostik faktörler arasında yer almakta ve $\epsilon 4$ allelinin de hastalığın hızlı

progresyonu ile ilişkisi olması yönünde bir eğilim vardır. $\epsilon 4$ allel taşıyan hastaların sayısı az olmakla birlikte erkek hastalarımızda PI, kadınlardan anlamlı olarak daha yüksek, girişteki hastalık süresi daha kısa ve EDSS skoru daha yüksek olma eğilimindeydi.

Hastalık başlangıç yaşı çalışmamızda; ortalama 26.2 ± 6.5 olup, kadın hastalarda 27.1 ± 6.6 , erkek hastalarda 24.5 ± 6.0 idi ($p=0.094$). $\epsilon 4$ negatif grup hastalarda 26.36 ± 7.5 , $\epsilon 4$ pozitif grup hastalarda 25.16 ± 7.1 olup iki grup benzerdi ($p=0.714$). Bu konuda yapılan çalışmaların çoğunda başlangıç yaşı ile APO E $\epsilon 4$ pozitifliği arasında ilişki gösterilmemiştir (51,53,55,56,58,59,86,120,125,126). Tek farklı çalışma olan Chapman ve arkadaşlarının 2001 de 205 hastada yaptığı çalışmada; $\epsilon 4$ pozitif ($n= 41$) grupta, $\epsilon 4$ negatif ($n= 164$) gruptan daha erken yaşta başladığını göstermiştir (122). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer olarak $\epsilon 4$ pozitif ve $\epsilon 4$ negatif grup arasında başlangıç yaşı açısından anlamlı fark gözlenmemiş; $\epsilon 4$ allel taşıyıcılığının başlangıç yaşına etkisi olmadığı düşünülmüştür. MS klinik tipleri ile APO E $\epsilon 4$ ilişkisi incelendiğinde; çalışmamızda ve yapılan çalışmaların çoğunda; APO E genotip ve subgruplar arasında anlamlı ilişki gösterilmezken; (52,53,55,56,59,120,121,128) Ballerini ve arkadaşlarının 66 hastada yaptığı çalışmada hastaları RR ($n= 34$) ve kronik progresif ($n= 32$) form olarak ikiye ayırmış ve $\epsilon 2$ allel taşıyıcılarının diğerlerinden yaş, cinsiyet, hastalık süresi bakımından farklı olmamakla birlikte, $\epsilon 2$ allel taşıyıcılarının, $\epsilon 2$ ($\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$) taşımayanlara göre sekonder progresyona daha uzun sürede ulaştıklarını gözlemlemiştir ve $\epsilon 2$ allelinin progresif forma dönüşmede protektif bir rolünün olabileceğini düşündürmüştür (58) .

Pirtilla ve arkadaşlarının (2000'de) 105 MS hastasında yaptığı çalışmada; hastaları RRMS, SPMS, PPMS gruplarına ayırmış. Hastalar arasında genotip dağılımı açısından fark olmamakla birlikte $\epsilon 4$ taşıyıcılığı istatistiksel önemi olmayarak PPMS hastalarında daha yüksek olma eğiliminde olarak gözlemiştir (66) .Pinholt ve arkadaşları $\epsilon 4$ pozitif RRMS hastalarında $\epsilon 4$ taşımayanlara göre progresyonun daha hızlı olduğunu gözlemlemiştir (120).

Bizim çalışmamızda da literatürdeki birçok çalışmaya benzer olarak RRMS ve SPMS hastaları arasında $\epsilon 4$ taşıyıcılığı açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ancak progresif seyirli hasta sayımızın az olmasının, hastaların genellikle benign seyirli olmasının, homozigot $\epsilon 4$ allel taşıyıcı hastamızın olmamasının sonuçlarımızı değiştirebileceği düşünülmüştür. Başlangıç semptomları ile APO E $\epsilon 4$ taşıyıcılığı

arasındaki ilişki incelendiğinde çalışmamızda; başlangıç semptomları %48 görsel, %28 duyuşal, %14 motor, %10 vertigo ve dengesizlik idi. Kötü prognostik faktör olarak bilinen motor başlangıç $\epsilon 4$ negatif grupta 4 hastada, $\epsilon 4$ pozitif grupta 3 hastada izlenmiştir. Her ne kadar hasta sayısının az olmasından dolayı istatistiksel analiz yapılamasa da iyi prognostik faktör olarak bilinen görsel başlangıç $\epsilon 4$ pozitif grupta yoktu ve duyuşal başlangıç azdı.

MS'da rölatif olarak iyi prognoz kriterleri başlangıç yaşının 35 ve daha küçük olması, monosemptomatik başlangıç, semptomların ani ortaya çıkması, semptomlarda 1 ayda remisyon gelişmesi veya 2 aydan kısa sürmesi, her ekserbasyondan sonra defisit olmaması veya minimal defisitle iyileşmesi, başlangıçta ekstansör plantar yanıt veya serebellar işaretlerin olmaması, monosemptomatik optik nörit veya duyuşal semptomlarla başlangıç, başlangıçta motor semptomların olmaması ve piramidal ve serebellar bulguların başlangıçtan 5 yıl veya daha uzun sürede oluşması olarak rapor edilmiştir (137-139). Literatürde başlangıç semptomu ve APO E genotip ilişkisi ile çalışmaya rastlanmamıştır.

Hastalık süresi, EDSS, PI ile APO E $\epsilon 4$ taşıyıcılığı arasındaki ilişki incelendiğinde çalışmamızda: Kadın ve erkek hastaların ortalama hastalık süresi benzer ($p=0.331$) olmakla beraber erkek hastalarda daha kısa olma eğiliminde ve $\epsilon 4$ allel taşıyıcılığı ise hastalık süresine etkili değildi.

Hastalarımızda ortalama EDSS 2.23 ± 2.32 olup, kadın ve erkek hastalar arasında farklılık olmamakla ($p=0.336$) birlikte erkek hastalarda daha yüksek olma eğilimindeydi. $\epsilon 4$ allel taşıyıcılığı ise EDSS skoruna etkili değildi ($p=0.218$). 5 yıl ve daha fazla hastalık süresinde EDSS 6'ya ulaşma ile $\epsilon 4$ pozitifliği arasında bir ilişki yoktu ($p=0.74$). PI ortalama 0.30 ± 0.30 olup, erkek hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0.031$). $\epsilon 4$ allel taşıyıcılarında ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek olma eğilimindeydi. 5 yıl ve daha fazla hastalık süresinde $\epsilon 4$ pozitifliği ile PI arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0.52$).

APO E genotipinin hastalığın progresyonu üzerine olan etkileri çelişkili olmakla beraber $\epsilon 4$ allelinin kötü prognostik faktör olması üzerine bir eğilim vardır. Bu konuda yapılan bazı çalışmalar APO E $\epsilon 4$ allelinin hastalığın daha kötü, daha hızlı seyirle ilişkili olduğunu ortaya koyarken (51,53,63,86,120-122,127,128) diğer bazı çalışmalar $\epsilon 4$ alleli ile EDSS ve hastalık şiddeti arasında hiçbir ilişki göstermemiştir (52,55,56,118,124,126,129-131). Bizim çalışmamızda homozigot $\epsilon 4$ pozitif hasta yoktu, hastaların ortalama EDSS skoru düşüktü. Hastalarımızın çoğu prognozu

etkileyebilecek immüsupresif ve/veya immunmodülatör tedavi almakta idi. Hem olgu sayısı artırılarak hem de homozigot $\epsilon 4$ pozitif hastalar incelenerek daha anlamlı sonuçlar çıkabileceği düşünöldü.

Çalışmamızda atak dışı dönemde bakılan ve normal değeri 23-63mg/l olan serum apo E düzeyi incelendiğinde; hastalarda ortalama 52.25 ± 16.38 olup, kontrollerle benzerdi ($p=0.988$). Kadın ve erkek hastalar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.766$). Hastalarda serum apo E düzeyi $\epsilon 4$ pozitif grupta 48.95 ± 16 , $\epsilon 4$ negatif grupta 52.7 ± 16 ($p=0.200$) olup, istatiksel olarak anlamlı olmasa da $\epsilon 4$ pozitif grupta daha düşük olma eğilimindeydi.

Oliver Gaillard ve arkadaşlarının(65) 1998'de MS, Guillain-Barre (GBS), Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) ve diğer nörolojik hastalıklarda serum ve BOS apo E düzeyleri ile ilgili yaptığı çalışmada; MS grubu ve diğer nörolojik hastalıklarda serum apo E düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmadığını, ancak BOS apo E düzeyinin MS hastalarında kontrol ve diğer nörolojik hastalıklardan daha düşük olduğunu gözlemlemiştir. APO E allelerinin serum ve BOS'daki apo E düzeylerine olan etkisi araştırıldığında çalışmaya katılan tüm hastalarda $\epsilon 4$ alleli taşıyanların, $\epsilon 4$ alleli taşımayanlara göre daha düşük serum apo E düzeyi gösterdikleri ancak bu allelere sahip hastalarda BOS düzeyinin farklılık göstermediğini gözlemlemiş ve APO E polimorfizminin serum apo E konsantrasyonunu regüle ettiğı ancak, BOS düzeylerine etkisi olmadığını düşünmüştür(65). Carlsson J , Gelman BB, Rifai N'nin yaptıkları çalışmalarda da remisyonda MS hastalarının serumlarında apo E düzeylerinin düştüğünü, BOS apo E düzeyinde belirgin değişiklik olmadığını gözlemlemişler fakat bu çalışmalarda APO E genotipi bakılmamıştır (140-142).

Pirtilla ve arkadaşları remisyonda bakılan immünsupresif ve β IFN almayan MS hastalarında bakılan serum ve BOS apo E düzeyinin hasta ve kontrol grubunda farklı olmadığını, hastalık subtipi, hastalık süresi ve genotiple ilgili olmadığını, RRMS, SPMS, PPMS hastalarında farklı zamanlarda bakılan serum ve BOS apo E düzeylerinin stabil olduğunu; bunların MS'de hastalık aktivite markırı olarak faydalı olmayacağını düşünmüştür(66). Bizim çalışmamızda da T.Pirtilla ve Oliver Gaillard'ın sonuçlarına benzer olarak hastalarla-kontroller arasında serum apo E düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Oliver Gaillard'ın çalışmasına benzer olarak ta APO E $\epsilon 4$ pozitif hastalarda daha düşük olma eğilimi vardı. Hastalarımızda homozigot $\epsilon 4$ taşıyıcılığının bulunmaması, remisyon döneminde iken bakılmış olması çalışmamızın sonucunu etkileyebilir gözükmektedir.

APO E lipit transportu ve kolesterol homeostazında, beyin gelişimi, sinaps onarımı ve nöronal hasara yanıtta rol oynamaktadır. Ayrıca MS'de demyelinizasyon patolojisinde rol oynayan mikrogial aktivasyonu baskıladığı(132), hidrojen peroksit toksisitesinin yanı sıra nitrik oksit yoluyla serbest oksijen radikal hasarı üzerinde etkili olduğu (133,134), lenfosit aktivasyonunu baskıladığı (135), TNF alfa salınımını baskıladığı kanıtlanmıştır (136). MS'de apo E'nin BOS'daki yoğunluğunun ve intratekal sentezinin azaldığı, APO E ε4'ün çok daha hızlı yetmezlik ilerleyişi ile ilgili olduğu ve daha yoğun doku yıkımı, daha az etkin doku tamiri ile ilişkili olduğu son raporlarda belirtilmektedir (65). Remyelinizasyon sırasında fazla miktarda apo E'ye ihtiyaç olduğu gösterilmiştir (143). Bu yüzden glial sentezde herhangi bir bozulma yavaş remyelinizasyona, daha fazla ve daha hızlı nöron dejenerasyonuna yol açabilir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada elde edilen başlıca sonuçlar şunlardır.

1- 50 MS hastası ve 30 kontrol grubundan oluşan 80 olgunun APO E genotipi, serum apo E düzeyleri incelenmiştir.

2- Hastalardaki APO E genotip frekansları $\epsilon 3/\epsilon 3$ (%82), $\epsilon 3/\epsilon 4$ (%12), $\epsilon 2/\epsilon 3$ (%6) olarak tespit edilmiş ve sıklık açısından genel popülasyonla uygunluk göstermiştir.

3- Hastalarda ve kontrol grubunda genel popülasyona uygun olarak $\epsilon 3/\epsilon 3$ genotipinin yüksek olması sebebiyle (hastalarda %82.0, kontrol grubunda %83.33) APO E genotipinin MS geliştirmede risk faktörü olmadığı sonucuna varılmıştır.

4- Hastalarda APO E alleleri ile cinsiyet arasındaki korelasyon anlamlı bulunmuş ve APOE $\epsilon 3/\epsilon 4$ genotipi erkek hastalarda daha yüksek oranda bulunmuş, hiçbir kontrol erkekte $\epsilon 4$ allel taşıyıcılığına rastlanmamıştır. Erkek hastalarda PI daha yüksek bulunmuştur.

5- APO E $\epsilon 4$ pozitif ve negatif hasta grubu, hastalık başlama yaşı, hastalık süresi, MS klinik tipleri, EDSS ile ilişkilendirildiğinde bu iki grup arasında belirgin fark bulunmazken, progresyon indeksi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da $\epsilon 4$ pozitif grupta daha yüksek olma eğiliminde bulunmuştur. Ayrıca $\epsilon 4$ pozitif grupta iyi prognostik faktör olarak bilinen görsel başlangıç yok ve duyuşsal başlangıç daha az olma eğilimindeydi. Ancak olgu sayısı arttırılarak daha anlamlı sonuçlar alınacağı görüşüne varılmıştır.

6- Hasta ve kontrol grubunda serum apo E düzeyleri benzer düzeyde bulunmuştur. Hastalarda serum apo E düzeyi $\epsilon 4$ pozitif grupta daha düşük olma eğilimindeydi.

7- Bu çalışma

- APO E genotipinin MS'da hastalık yatkınlığı ile ilişkili olmadığı,
- $\epsilon 4$ taşıyıcılığının hastalık progresyonu ile ilişkili olabileceği,
- Birkaç kötü prognostik faktörü birlikte taşıyan hastaların tedaviye daha dirençli alt grup oluşturup oluşturmayacağını,
- Tedavide genetik öykü farklılıklarının dikkate alınmasını açıklama ihtiyacını vurgulamaktadır.

7. ÖZET

MULTİPL SKLEROZ'DA APO E POLİMORFİZMİ VE PROGNOZA ETKİSİ

Amaç: MS genetik özelliklerin eşlik ettiği kompleks etyolojiye sahip kronik inflamatuvar bir hastalıktır. APO E genetik polimorfizmi ile MS dahil çeşitli nörodejeneratif hastalıklar arasındaki patojenik ilişki tartışmalıdır. $\epsilon 4$ allelinin varlığının daha agresif bir hastalık süreciyle ilişkili olabileceği vurgulanmıştır. Bu veriler bizi MS hasta grubunda APO E allellerinin hastalık seyrini etkilediği iddiasını incelemeye sevk etmiştir. MS'li hastalardaki belirli APO E genotiplerini sağlıklı kontrol popülasyonu ile karşılaştırdık ve APO E $\epsilon 4$ allelini hastalığın belirli bulgulanabilir klinik özellikleriyle ilişkilendirdik.

Materyal ve Metod: Klinik olarak MS tanısı almış 33'ü kadın ve 17'si erkek 50 hasta ve sağlıklı 30 kişi çalışmaya alınmıştır. Apo E genotipi PCR yöntemiyle, total apo E nefelometrik yöntemle belirlenmiştir. Başlangıç yaşı, cinsiyet, hastalık süresi, MS klinik subtipi, başlangıç semptomları kaydedilmiştir. EDSS Kurtzke Genişletilmiş Yetmezlik Durum skoru yardımıyla ölçülmüştür. Hastalık şiddeti (progresyon indeksi) EDSS/ hastalık süresi olarak hesaplanmıştır. Belirli allellerin klinik özelliklerle ilişkileri ve APO E genotiplerinin sıklıklarındaki farklılıklar incelenmiştir.

Bulgular: Hastalarla kontroller arasında genotip sıklığında belirgin farklılıklar yoktu. Hasta ve kontrol grubu arasında $\epsilon 4$ taşıyıcılığı açısından anlamlı fark yoktu ($p=0.56$). Ancak erkek MS hastalarında $\epsilon 4$ taşıyıcılığı anlamlı olarak yüksekti ($p=0.007$) ve erkek MS hastalarında girişte hastalık süresi daha kısa, EDSS daha yüksek, serum total Apo E düzeyi daha düşük olma eğiliminde ve PI anlamlı olarak yüksekti ($p=0.031$). Başlangıç yaşı, MS klinik tipleri, EDSS, PI ile APO E $\epsilon 4$ taşıyıcılığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. İyi prognostik faktör olarak bilinen görsel başlangıç $\epsilon 4$ pozitif grupta yok ve duyuşal başlangıç azdı. Remisyonunda bakılan serum Apo E düzeyi ise $\epsilon 4$ pozitif hastalarda istatistiksel olarak önemsiz olmakla birlikte daha düşük olma eğilimindeydi.

Sonuç: Bu sonuçlar APO E genotipinin MS'a yatkınlık üzerinde etkisinin olmadığını göstermektedir. Fakat erkek hastalarda artmış APO E $\epsilon 4$ frekansı ile birlikte, artmış hastalık şiddeti ve azalmış serum Apo E düzeyi yönünde bir eğilim tespit edilmiştir. Olgu sayısının arttırılmasıyla tüm genotipleri kapsayacak şekilde çalışmanın genişletilmesi gerektiği düşünüldü.

Anahtar Sözcükler: Multipl Skleroz, APO-E, genetik, genotip, nöroloji, prognoz

8. SUMMARY

APO E POLYMORPHISM IN MULTIPLE SCLEROSIS AND ITS EFFECTS ON PROGNOSIS

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease with genetic features. The pathogenic relationship between APO E polymorphism and various neurodegenerative diseases including MS is a controversial subject. It has been suggested that the $\epsilon 4$ allele may be associated with a more aggressive disease course. Based on these data we investigated the thesis that APO E alleles may be affecting the disease progress in MS population. We have investigated certain APO E genotypes in MS patients and healthy population and correlated APO E $\epsilon 4$ allele distributions with clinical symptomatic characteristics.

Method: We included 50 patients (33 female and 17 male patient) diagnosed clinically as MS and 30 healthy people in to our study. APO E genotype and total APO E were studied with PCR and nephelometric method, respectively. Demographic data including age at onset, sexuality, duration of the disease, clinical subtype of MS and the presenting symptoms were recorded. EDSS is determined by using Kurtzke expanded disability state score. The severity of the disease (progression index/PI) is measured by EDSS/duration of the disease. The relationship between specific alleles, clinical characteristics and the frequency of APO E genotypes were investigated.

Results: The genotypes were not statistically significant different between the patients and the control group. There was no significant difference in $\epsilon 4$ allele frequency between patients and the controls ($p=0,56$). The $\epsilon 4$ allele was found to be significantly higher in male MS patients ($p=0,007$). In these patients the duration of the disease at the presentation time was shorter, EDSS was measured higher, serum total APO E levels were lower and PI was significantly higher ($p=0,031$). No significant difference in APO E $\epsilon 4$ allele distribution was found in respect to the age at onset, MS clinical subtypes, EDSS, and PI. Presentation with visual symptomatology known as a good prognosis factor was not found in $\epsilon 4$ positive group and the presentation with sensory symptoms was

low. Serum APO E levels in $\epsilon 4$ positive patients investigated in the remission period were found to be lower but statistically insignificant.

Conclusion: These results suggest that APO E genotype has no effect on the tendency to develop MS. But in male patients, an increased APO E $\epsilon 4$ frequency, increased disease severity and a tendency to decrease in serum APO E levels were detected. We thought that the subject number and the genotypes of the study should be increased.

Keywords: Multiple sclerosis, APO-E, genetics, genotype, neurology

9. KAYNAKLAR

- 1-Lefebvre JA, Vartanian T, Molecular basis of myelination; Disorders of myelin in the central and peripheral nervous system. (Dangong F, eds) Woburn MA, Butterworth-Heinemann, 2002; 49-56
- 2-Edgar JM, Gaerber J. The myelination axon is dependent on the myelinating cell for support and maintenance: molecules involved. J. Neurosci Res 2004; 76: 593-598
- 3- Adams RD, Victor M, Ropper AH. Principles of neurology, 6th edition. Mc Graw Hill, New York, 1997
- 4-Compston A, Ebers G, Lassman H, McDonald I, Matthews B, Wekerle H, Mc Alpine's Multiple sclerosis, 3rd. Churchill Livingstone, London, 1998
- 5-McDonald W. The history of multiple sclerosis. Handbook. Ed by Cook SD. Marcel Dekker. Third ed. New York 2001; 1
- 6- Imitola J, Makhlof, Khoury SJ. Role of neural stem and oligodendrocyte progenitor cells in demyelinating diseases: insights into disease mechanisms and therapeutic potential; Disorders of myelin in the central and peripheral system. (Dangong F, eds) Woburn MA, Butterworth-Heinemann 2002; 57-81
- 7-Imitola J, Snyder EY, Khoury SJ. Genetic programs and responses of neural stem/progenitor cells during demyelination: Potential insights into repair mechanism in multiple sclerosis. Physiol genomics 2003; 14: 171-197
- 8- Edgar JM, Gaerber J. The myelinated axons are dependent on the myelinating cell for support and maintenance: molecules involved. J Neurosci Res 2004; 76: 593-598
- 9- Blakemore WF, Gilson JM, Crang AJ. The presence of astrocytes in areas of demyelination influences remyelination following transplantation of oligodendrocyte progenitors. Exp Neurol: 2003; 184: 955-963
- 10- Francis GS, Duquette P, Antel JP. Inflammatory demyelinating disease of central nervous system. In Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (ed). Neurology in clinical practice. The neurological disorders. Second ed. Boston, Butterworth-Heinemann, 1996: pp 1307-1343
- 11- Sadiq SA, Mille J. Demyelinating disease. Multiple sclerosis. In Rowland LP (ed): Merritt's Textbook of Neurology. 9th Ed. New York, Williams and Wilkins, 1995: pp 804-825

- 12-Kurland LT. The frequency and geographical distribution of multiple sclerosis as indicated by mortality statics and morbidity surveys in the United States and Canada . American Journal of Hygiene1952;55;457
- 13-Hallerworden J, Die zentralen ent markungserkrankungen. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde 1940;150:201-239
- 14-Traugott U, Reinherz EL, Raine cS,.Multiple sclerosis. Distribution of T cells , T cells subsets and I a positive macrophages in lesions of different ages. Journal of Neuroimmunology 1983;4:201-221
- 15- Sanders V, Conrad AJ,Tourtellotte WW. On classification of pos-mortem multiple sclerosis plaques for neuroscientisits.Journal of Neuroimmunology 1993;46;207-216
- 16- Sobel RA, Mittchel ME, Fonder GIintracellular adhesion molecule-I(ICAM) in cellular immune reactions in the human central nervous system. American Jornal of pathology1990;136; 1309-1316
- 17- Raine CS, Lee SC, Sheinberg LC,Dujvestin AM,Cross AH.Adhesion molecules on endothelial cells in the central nervous system: an emerging area in the neuroimmunology of multiple sclerosis.Clinical immunology and imuunopathology1990;57:173-187
- 18- Esiri MM, Reading MC. Macrophage populations associated with multiple scleorsisplaques.Nueropahology and Applied Neurobiology1987: 13;451-465
- 19- Lİ H, Newcombe J, Groome NP, Cuzner ML. Characterization and distrubution of pathologic macrophages in multiple sclerosis pşagues. Neuropathology and Applied Neurobiology 1993;19;214-223
- 20- Ozawaga K, Suchanec G, Breitschopf H, Bruck W,Budka H, Jellinger K, Lassman H. Patterns of oligodendroglia pathology in multiple sclerosis. Brain: 1994;117;1311-1322
- 21- Brück W, Porada P,Poser S, Rieckman P, Hanefeld F, Lassmann H. Monocyte/ macrophage differantation in early multiple sclerosis lesions. Annals of neurology1995: 38;778-796
- 22- Compston DAS, Ebers G, Lassmann H, Mc Donald I. Mc Alpine's multiple sclerosis3 rd edition. Churchill Livingstone 1999S:328
- 23- Kurtzke JF, Dean G, Botha DJP. A method for estimating the age at iigration of white iimigrants to South Africa, with an example of its importance. South African Medical Journal 1970: 44; 663-669

- 24- Alter M, Okihiro M, Rowley W. Multiple sclerosis among Orientals and Caucasians in Hawaii. *Neurology* 1971;21: 122-130
- 25- Kurtzke JF, Bebe GW, Norman JE. Migration and multiple sclerosis in the United States. *Neurology* 1971;21;1030-1036
- 26- Adams JM, Imagawa DT. Measles antibodies in multiple sclerosis. *Proceeding of the Society for Experimental Biology and medicine*. 1962;111;532-536
- 27- Norby E, Link H, Olsson J. Comparison of antibodies against different viruses in cerebrospinal fluids and serum samples from patients with multiple sclerosis. *Infection and Immunity* 1974;10;688-694
- 28- Goswami KKA, Randal RA, Lange SE. Antibodies against the paramyxovirus SV5 in the cerebrospinal fluids of some multiple sclerosis patients. *Nature* 1987;327; 244-247
- 29- Brankin B, Wisdom GG, Hawkins SA. Antibodies to simian virus 5 in patient multiple sclerosis and other neurological disorders *Journal of the Neurological sciences* 1989; 89; 181-187
- 30- Johnston RT, Viral aspect of multiple sclerosis. *Handbook of clinical neurology* .Vol 3 Elsevier Amsterdam S:319-336
- 31- Allen IV, Kirk J. Demyelinating disease , *Greenfield's Neurology*. Oxford University Press S:494-495
- 32- Palffy G,. MS in Hungary , including the GYPSY population . *Multiple sclerosis East and West*. Kyushu University Press 1982;S:149-157
- 33- Lauer K, Firnhaber W. Descriptive and analytical epidemiological data on multiple sclerosis from a long term study in southern Hesse, Germany. In Firnhaber W, Lauer K, eds. *Multiple sclerosis in Europe: an epidemiological update: Alsbach/ Bergstrasse: LTV Press* 1994 S: 147-158
- 34- Dean G, Aksoy H, Akalin T, Middleton L. Multiple sclerosis in the Turkish- and Greek speaking communities of Cyprus. A United Nations (UNHCR) Bicomunal Project: *J Neurol Sci*, 1997;145(2);163-168
- 35- Kuroiwa Y, Shibasaki H Ikeda M. Prevalence of multiple sclerosis and its North to South gradient in Japan. *Neuroepidemiology* 1983;2: 62-69
- 36- McDonald WI, The mystery of the origin of the multiple sclerosis. *Journal of Neurol*. 1986;49:113-123
- 37- Duquette P. The increased susceptibility of women to multiple sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Science* 1992;19;466-471

- 38- Hensiek AE, Sawce SJ, Feakes R. HLA-DR15 is associated with female sex and younger age at diagnosis in multiple sclerosis. *J. of Nuerol. Neurosurgery and Psychiatry* 2002;72;184-187
- 39- Dean G. Annual incidance , prevalence and mortality of MS in White South African-born and white immigrants to South Africa . *British Medical Journal* 1967;2; 724-730
- 40- Dean G, Kutzke JF. On the risk of the Saccording to age at immigration to South Africa . *British Medical Journal*1971: 3; 725-729
- 41- Sadovnick AD, Baird PA. Multiple sclerosis; update risk for relatives. *American Journal of medical genetics*.1988: 29; 533-541
- 42- Compston DAS, Sadovnick AD,Epidemyology and genetics of multiple sclerosis .*Currnet opinion in Neurology and Neurosurgery* 1992: 5; 175-181
- 43- Eraksoy M, Akman-Demir G, and Kiyat-Atamer A, Yapıcı Z, Ozcan H, Demographic and clinical findings in familial mutiple sclerosis: a hospital base study. *J. of neurology* 2002;249; (1);113
- 44- Haegert DG, Marrosu MG. Genetic susceptibility to multiple sclerosis.*Annals of Neurology*1994;36 (S): S204-210
- 45- Serjeantson SW, Hawkins BR, Higgins DA. Novel HLA-DR2 related haplotypes in Hong Kong. *Europen journal of immunugenetics* 192;19;11-19
- 46- Saruhan-Direskeneli G, Esin S, Baykan-Kurt B, Örnek İ, Vaughan R, Eraksoy M. HLA DR and DQ associations with multiple sclerosis in Turkey. *Huma immunology* 1997: 55; 59-65
- 47- Sadbrink R, Hartmann T, Mastres CL. Genes contributing to Alzheimer's disease *Mol Psyciatry* 1996: 1; 27-40
- 48- Miata M, Smith JD. Apolipoprotein E allele specific antioxidant activity and effects on cytotoxicity by oxidative insults and beta amyloid peptides. *Nat Genet* 1996: 14;55-61
- 49- Sheng H, Laskowitz DT, Bennet E. Apolipoprotein E isoform spesific differnces in outcome from focal ischemia in transgenic mice. *J Creb Blood Flow Metab* 1998: 18;361-66
- 50- Smith AD, Jhonston JSim E, Nagy Z. Protective effect of APO E2 in Alzheimer disease .*Oxford Project yo investigete memory and ageging (OPTİMA)*.*Lancet* 1994: 344; 473-74

- 51- Høgh P, Oturai A, Schreiber K. Apolipoprotein E in multiple sclerosis: impact of epsilon 4 allele on the susceptibility, clinical type, and progression rate. *Mult Scler*2000;6;226-30
- 52- Feri C, Sciacca FL, Veglia F, Martinelli F. Et al. APO E epsilon 2-4 and 491 polymorphisms are not associated with MS. *Neurology* 1999;53;888-889
- 53- Evangelou N, Jackson M, Beeson D. Association of the APO E epsilon 4 allele with disease activity in multiple sclerosis. *J Neuro. Neurosurg Psychiatry*1999;67;203-205
- 54- Hamilton AJ, Graham CA, Kirk CW. APO E gen variants and disease progression index in multiple sclerosis. *Mult Scler*.1999; 5 S34
- 55- Weatherby SC, Mann CL, Davies MB. Polymorphism of apolipoprotein E: outcome and susceptibility in multiple sclerosis. *Mult Scler*2000;6; 32-36
- 56- Weatherby SJ, Mann CL, Fryer AA. No association between the APO E epsilon 4 allele and outcome and susceptibility in primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol. Neurosurg Psychiatry*2000;68;532
- 57- Austrian Genetics in MS study group. The impact of the APO E genotype on the course of MS revisited: a multicenter study. *Rev Neurolo* 2000;156;3;29
- 58- Ballerini C, Campani D, Rombola G. Association of apolipoprotein E polymorphism to clinical heterogeneity of multiple sclerosis. *Neurosci Lett*2000;296;174-76
- 59- JNP Zwemmer, Van Veen T, L van Winsen, GJ van Kamp, F Barkhof. No major association of APO E genotype with disease characteristics and MRI findings in multiple sclerosis. *Mult Scler*.2004; 10; 272-277
- 60- Kantarci OH, Hebrink DD, Atkinson EJ, de Andrade M, Mc Murray CT, Weinshenker BG. A population based association study of apolipoprotein E variants with multiple sclerosis. *Ann Neurology*2000; 48;450
- 61- Schmidt S, Barcellos LF, De Sombre K. Association of polymorphisms in the apolipoprotein E region with susceptibility to and progression of multiple sclerosis. *Am J Hum Genet*. 2002; 70;708-17
- 62- Carlin C, Murray L, Graham D, Doyle D. Involvement of the APO E in multiple sclerosis; absence of remyelination associated with progression of the APO E epsilon 2 allele. *J Neuropath Exp Neurol*2000;59;361-67
- 63- Stefano N, Bartolozzi LM, Nacmias B. Influence of APO E epsilon 4 Genotype on Brain Tissue Integrity Relapsing Remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol*.2004;61;536-540

- 64- Fazekas F, Strasser-Fuchs S, Schmidt H. APO E genotype related differences in brain lesions of multiple sclerosis. J Neurol, Neurosurg: Psychiatry. 2000; 69;25-28
- 65-Gaillard O, Gervais A, Meillet D, Plassart E, Fontaine B. Apolipoprotein E and multiple sclerosis: A biochemical and genetic investigation. Journal of Neurol: 1998; 158; 180-186
- 66- Pirtilla T, Haanpää M, Lehtimäki T. Apolipoprotein E phenotype and apo E concentrations in multiple sclerosis and acute herpes zoster. Acta Neurol Scand 2000; 102; 94-98
- 67- Havel RJ, Kane JP. Introduction: Structure and Metabolism of plasma lipoprotein in Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Vale D: The metabolic and molecular bases of inherited disease USA: McGraw-Hill. 1995-; ed 7 p1841-1851
- 68- Mayes PA, Lipid transport and storage in Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell W (eds) Harpers Biochemistry, USA Prentice Hall International inc 1993; ed 23 p250-265
- 69- Boerwinkle E, Sing CF. The use of measured genotype information in the analysis of quantitative phenotypes in man. III Simultaneous estimation of the frequencies and effect on cholesterol, beta lipoprotein and triglyceride levels. Ann Hum Genet 1987; 51; 211-226
- 70- Mahley RW: APO E cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. Science 1988; 240; 622-630
- 71- Richard P, Thomas G, Pascual de Zulueta M, Luc de Gennes J, Thomas M, Cassaigne A, Bereziat G, Iron A. Common and rare genotype of human APO E determined by specific restriction profiles of polymerase chain reaction – Amplified DNA. Clin Chem 1994; 40(1); 24-29
- 72- Walden CC, and Hegele RA: APO E in hyperlipidemia. Ann Intern Med 1994; 120: 1026-1036
- 73- McLean JW, Fukasawa C, Taylor JM: Rat APO E mRNA Cloning and sequencing of double-stranded cDNA. J Biol Chem 1983; 258; 8993-9000
- 74- Siest G, Pilot T, Regis-Bailly A, Leininger-Müller B, Steinmetz J, Galteau M: APO E: an important gene and protein to follow in laboratory medicine. Clin Chem 1994; 41(8); 1068-1086
- 75- Zhao SP, Van Den Maagdenberg MJM, Vroom TFFP, Hooft FMV. Lipoprotein profiles in family with two mutants of apolipoprotein E. Clin Sci 1994; 86; 323-329

- 76- Louis, Missouri, The role of Apolipoprotein E in lipid metabolism in the central nervous system. Cellular and molecular life Sciences. 2004(61); 1896-1906
- 77- Breslow JL: Apolipoprotein genetics variation and human diseases. Physiol Rev 1998; 65:85-132
- 78- Innerarity TL, Friedlander EJ, Rall SC, Weisgraber KH, Mahley RW. The receptor binding domain of human Apolipoprotein E: binding of apolipoprotein E fragments. J Biol Chem 1983; 258: 12341-12347
- 79- Mahley RW: APO E cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. Science 1988; 240: 622-630
- 80- Paik YK, Chang DJ, Reardon CA, Davies GE, Mahley RW, and Taylor JM. Nucleotide sequence and structure of the human apolipoprotein E gene. Proc Natl Acad Sci 1985; 82: 3445-3449
- 81- Reed GR: Detecting APO E variants The fats of life 1994; VII/1, 10-11
- 82- Weisgraber KH; Innerarity TL, Harder KJ, Mahley RW, Milne RW, Marcel YL. The receptor binding domain of human apolipoprotein E: monoclonal antibody inhibition of binding J Biol Chem 1983; 258: 12348-12354
- 83- Westerlund JA, Weisgraber KH: Discrete carboxy-terminal segments of apolipoprotein E mediate lipoprotein association and protein oligomerization. J Biol Chem. 1993; 268: 15745-15750
- 84- Gillard O, Gervais A, Meillet D, Plasart E, Fontaine B. Apolipoprotein E and multiple sclerosis: A biochemical and genetic investigation. 1998; 180-186
- 85- Dallinga-Thie GM, Trip ML-S, Kock LAW, De Bruin TWA: Apolipoprotein E2/E3/E4 genotyping with agarose gels. Clin Chem 1995; 41/1: 73-75
- 86- Fazekas F, Strasser-Fuchs MD, Kolleger MD, Berger T. Apolipoprotein E epsilon 4 is associated with rapid progression of multiple sclerosis. Neurology 2001; 57: 853-857
- 87- Louis ST, Missouri. The role of apolipoprotein E in lipid metabolism in the central nervous system. Cellular and molecular life sciences 2004(61); 1896-1906
- 88- Davignon J, Gregg RE, and Sing JF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. Atherosclerosis 1988; 8: 1-21
- 89- Gronset GS, Ashman EJ, Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinical silent lesions in patients with suspected, multiple sclerosis. Neurology 2000; 54: 1720-5

- 90- Patty DW, OgerJJ, Kastrokof LF. MRI in the diagnosis of MS. Prospective study with comperison of clinical evelation ,evoked potantials, oligoclonal banding.Neurology1988;38;180-5
- 91- Offenbacher H, Fazekas F. Assesment of MRI criteria for diagnosis fo MS. Neurology 1993;43;2625-2631
- 92- Mc Donald WI, Compston A, Edan G et al. Recommended diagnostic criteria for MS.Guidelinesfrom the international Panel on the diagnosisof multiple sclerosis.Annals of Neurology 2001;50;121-7
- 93- Barkof F, Flippi M. Comparison of mRI imaging criteria at firt presentation to predict conversion to clinicallydefinite multiple sclerosis. Brain 1997: 120;2059-69
- 94- Tinnore M, rokira A. Isolated demyelinating syndroms Comparison of different MRI imaging criteria conversion to clinical definite multiple sclerosis.Am J Neuroradiol2000;21;702-6
- 95- Sadownic AD, Dymment D. Multiple sclerosis and other demyelinating disease Oxford Uni. Pres Contemporary Neurology Series 2000:S:374
- 96- Mc Donald WI, Barnes D,How many kinds of multiple sclerosis are there?. Tompson AD, Polman C . Multiple sclerosis:Clinical callenges and contraversies. London, Martin Dunitz 1997:pp35-42
- 97- Ucelli A, Pedemonte E.Biological meakers of the iinflamattory phase of multiple sclerosis.Neurology Sci:2003;S:5271-4
- 98- Philippe J, Debruyne J. In vitro TNF alfa ,IL2, IFN gama production as markers of relaps in multiple sclerosis.Clin Neurol Neurosurg1996;98;286
- 99- Martinez-Caceres EM, Barrau MA. Treatment of methylprednizolonein relaps of MS Clin Exp imunol2002;127(1); 165-171
- 100- Moss P, Rosenberg W. The human T cell receptor in health and disease.Annual Reviews in immunology 1992: 304;71-96
- 101- Durelli L, Ferraro Bet al. The independent comparisonof interferon trial: a multicenter randomized trial comparing clinical and MRI efficacy of IFN beta 1a and beta 1b in multiple sclerosis.Neurology 2001;56; 148
- 102- Coyle PK,.Result of comprative efficacy trial using two formulations of interferon beta 1ain RRMS J Neurol Sci:2001; 187;436
- 103- Yudkin PL Ellison GW.Owervieof azothioprinetreatment of multiple sclerosis.Lancet 1991;338; 1051-5

- 104- Van de Wyngaert FA, Beguin C. A double blind clinical trial of mitoxantrone versus methylprednisolone in relapsing , seconder progressive multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg*2001;22(2) ;210-6
 - 105- Kutzke JF, Rating neurological impairment in multiple sclerosis:An Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 1983;33; 1114-452
 - 106- Baranzini SE, Oksenberg JR. Role of genomics in studying MS. *The international MS Journal* 2001;9/3:91-99
 - 107- Ebers GC, Bulman DE, Paty DW, Warren S,Hader W et al. Apopulation based study of multiple sclerosis in twins. *N Engl J Med* 1986;315:1638-42
 - 108- Mumford CJ, Wood NW, Kellar Wood H, Thorpe JW,Miller DH,Comston DA. The British isles survey of MS in twins. *Neurology*1994;44:11-15
 - 109- Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GP.A population based study of MS in twins:update.*Ann Neurology*1993;33:281-85
 - 110-Oksenberg JR and Barcellos LF. Multiple sclerosis genetics: leaving no stone unturned. *Genes and Immunity* 2005; 6:375-387
 - 111- Sawcer S, Jones HB, Feakes R. A genome screen in multiple sclerosis reveals susceptibility locion chromosome 6p21and 17q22.*Nat Genet* 1996;13:464-68
 - 112- Chataway J, Feakes R,Coraddu F, Gray C. The genetics of multiple sclerosis: principles, backround and updated results of the United Kingdom systematic genome screen. *Brain*1998;121:1869-87
 - 113- Ebers GC, Kukay K, Bulman DE, Sadwnick AD, Rice G, Anderson C et al. A full genom search in multiple sclerosis.*Nat Genet.*1996;13:472-76
 - 114- Haines C, Pericak –Vance M, Seboun E,Hauser S and the multiple sclerosis Genetics Group. A complete genomic screen for MS underscores a role for the major histocompatibility complex.*Nat Genet* 1996;13:469-71
 - 115- Dymnt DA, Sadnovich AD, Ebers GC (1997)Genetics of MS. *Human Molecular Genetics* 6:1693-1698
 - 116- Hogancamp WE, Rodriguez M,Weinshenker BG(1997). The epidemiology of multiple sclerosis.*Mayo clinic Proceedings* 72:871-878
 - 117- Teunissen C, Dijkstra C, Polman C. Biological markers in CSF and blood for axonal degeneration in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005 Jan;4(1):32-41.
- Review

- 118-Al-Shammri S, Fatania H, Al-Radvan R, Akanji AO. The relationship of genetic polymorphism with susceptibility to multiple sclerosis and its clinical phenotypes in Kuwaiti Arab subject. *Clinical Chemistry Acta* 2005;351:226-230
- 119- Pinhold M, Frederiksen JL, Christansen M. The association between apolipoprotein E and multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 2006;13:573-580 Review
- 120-Pinholt M, Frederiksen JL, Andersen PS, Christiansen M. Apo E in multiple sclerosis and optic neuritis: the APO E ϵ 4 allele is associated with progression of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2005;11:511-515.
- 121-Chapman J, Sylantiev C, Nisipeanu P, Korezyn AD. Preliminary observations on APO E ϵ 4 allele and progression of disability in multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 1999;56:1484-1487
- 122-Chapman J, Vinokurov S, Achiron A, et al. APO E genotype is a major predictor of longterm progression of disability in Multiple sclerosis. *Neurology* 2001;56:312-316
- 123-Zakrzewska-Pniewska B, Styczynska M, Podlecka A, et al. Association of APO E and myeloperoxidase genotypes to clinical course of familial and sporadic multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* 2004;10:266-271
- 124-Dousset V, Gayou A, Brochet B, Iron A. APO E polymorphism in multiple sclerosis 1998; 4(Suppl 1):P(2090)
- 125- Enzinger C, Ropele S, Strasser Fuchs S, et al. Lower levels of N-acetylaspartate in multiple sclerosis patients with the apolipoprotein E ϵ 4 allele. *Acta Neurologica* 2003;60:65-70
- 126- Guerre AL, Bueno V, Hernandez MT, et al. Apolipoprotein E polymorphism as a predictor of progression of multiple sclerosis. *Neurologia* 2003;18:146-148
- 127-Kantarci OH, Hebrink DD, Achenbach SJ, et al. Association of APO E polymorphisms with disease severity in MS is limited to women *Neurology* 2004;62:811-814
- 128- Santos M, Costa MDC, Rio ME, et al. Genotypes at the APO E and SCA2 loci do not predict the course of multiple sclerosis in patients of Portuguese origin. *Multiple Sclerosis* 2004;10:153-157
- 129-Oliver RL, Cittadella R, Sibilia G, et al. APO E and risk cognitive impairment in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica* 1999;100:290-295
- 130- Masterman T, Zhang Z, Hellgren D, et al. APO E genotypes and disease severity in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2002;8:98-103

- 131- Savettieri G, Andreoli V, Bonavita S, et al. Apolipoprotein E genotype does not influence the progression of multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 2003;250: 1094-1098.
- 132- Sriram S, Rodriguez M. Indictment of the microglia as the villain in multiple sclerosis. *Neurol* 1997;48:464-470
- 133- Smith K, Kapoor R, Felts P. Demyelination the role of reactive oxygen and nitrogen species. *Brain Pathol.* 1999;9:615-618
- 134- Lascowitz D, Matthew W, Benet E, et al. Endogenous Apolipoprotein E suppresses LPS stimulated microglial stimulated microglial nitric oxide production. *Neuroreport* 1998;9:615-618
- 135- Machy M, Okano Y, Cardin A, Harmony J. Suppression of lymphocyte activation of plasma lipoproteins. *Cancer Res* 1983; 43:2496-2502
- 136- Lascowitz D, Goel S, Bennet E, Matthew W. Apolipoprotein E suppresses glial cell secretion of TNF alpha. *J Neuroimmunol* 1997; 76:70-74
- 137- Kraft GH, Freal JE, Coryel JK, Hanan CL, Chinitis N. Multiple sclerosis: early prognostic guidelines. *Arch Phys Med Rehabil.* 1981;Feb;62(2):54-58
- 138- Potemkowski A. Optic neuritis as the initial manifestation of multiple sclerosis. *Klin Oczna.* 2000;102(2):95-98
- 139- Wikstrom J, Poser S, Ritter G. Optic neuritis as an initial symptom in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 1980 Mar;61(3):178-185
- 140- Carlsson J, Armstrong VW, Reieber H. Clinical relevance of the quantification of apolipoprotein E in cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta* 1991;196:167-76
- 141- Gelman BB, Rifai N, Christenson RH. Cerebrospinal and plasma apolipoproteins in patients with multiple sclerosis. *Am Clin Lab. Sci.* 1988;18:46-52
- 142- Rifai N, Christenson R, Gelman B et al. Change in cerebrospinal fluid IgG and apolipoprotein E indices in patient with multiple sclerosis during demyelination and remyelination. *Clin Chem* 1987;33:1155-7
- 143- Boyles JK, Notterpek LM, Anderson L. Accumulation of apolipoproteins in the regenerating and remyelinating mammalian peripheral nerve. *J Biol Chem* 1990; 265:17: 805-15