



T. C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**RELAPSİNG REMİTTİNG MULTİPL SKLEROZ
HASTALARINDA MARESİN 1 DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. MANSUR ALA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2021



T. C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**RELAPSİNG REMİTTİNG MULTİPL SKLEROZ
HASTALARINDA MARESİN 1 DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. MANSUR ALA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. ADALET ARIKANOĞLU

DİYARBAKIR-2021

TEŞEKKÜR

İhtisasım süresince her zaman bilgi ve deneyimleri ile yol gösterici olan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Mehmet Ufuk Aluçlu ve tez danışmanım olan Doç.Dr. Adalet Arıkanoglu başta olmak üzere tüm değerli bölüm hocalarıma, değerli katkılarından dolayı Doç. Dr. İbrahim Kaplan hocama,

Beraber büyük keyifle çalıştığım sevgili Asım Taşkın, Berna Düzel Arslan, Gülsüme Çelik Uysal, Halil Serhat Demir ve adını sayamadığım tüm hekim arkadaşlarıma, ihtisasım süresince birlikte çalıştığım nöroloji servisimizin sevgili hemşire ve personellerine,

Bugünlere gelmeme vesile olan, destekleri ile her zaman yanımda olduklarını hissettiren annem, babam ve kardeşlerim olmak üzere aileme ve sevgili eşim Dilgeş Ala'ya sonsuz teşekkürler.

Mansur ALA

ÖZET

RELAPSİNG REMİTTİNG MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA MARESİN 1 DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Amaç: Multipl skleroz (MS), merkezi sinir sisteminin (MSS) demiyelinizasyon ve geç dönemde aksonal hasar ile giden kronik, inflamatuvar ve otoimmün hastalığıdır. Daha çok beyaz cevher hastalığı olmakla beraber korteks ve derin gri madde yapılarını da etkileyebilmektedir(1). Daha çok 20-40 yaş aralığında görülebilmesine rağmen daha erken ve geç yaşlarda da başlayabilir. Bu yaşlarda travmadan sonra özürüllüğün en sık sebebidir(2). MS hastalığının etyolojisi ve kesin mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir(3). Mevcut bilgiler ışığında, bağışıklık sisteminin T hücrelerinin aksonlara karşı miyelin kılıfını hedef alan anormal aktivasyonunu içeren otoimmün bir süreç olduğunu göstermiştir(4). MS hastalığının şiddetli bir inflamatuvar hastalık olduğu uzun süredir bilinmektedir. Buna karşın hala MS santral sinir sistemine zarar verdikten sonra uzun dönemde iyileşmeyi etkili bir şekilde sağlayacak tedavi seçeneklerinden yoksunuz(5, 6). MaRs (inflamasyon rezolüsyonunda makrofaj mediatörlerinden) SPM'lerin dokosaheksaenoik asit (DHA) türevi dördüncü ailesidir. Maresin 1 (MaR1) direkt şekilde makrofaj M1'den M2 fenotipine geçiş sağlayarak doğal yanıtı etkilemeden nötrofil infiltrasyonunu inhibe eder ve inflamasyon kalıntılarını süpürmek için fagositoz ve efferositozu anti-inflamatuvar ve pro-rezolüsyon aktiviteleri destekleyerek yapar(7, 8). Bu inflamasyon rezolüsyonundaki belirgin özelliklerini ve bu konuda yeterli çalışma olmadığını göz önüne alarak MaR1'in MS patogenezinde rolünün olup olmadığı, MS hastalığında gelişen otoimmün inflamasyonun rezolüsyon sürecinde öneminin belirlenmesi, MS için tanısal bir belirteç olarak değerinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Katılımcılar Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Kliniği'nce takipli daha önce 2017 Modifiye Mc Donald kriterlerine göre kesin RRMS tanısı alan 50 remisyon dönemindeki hasta ile yaş ve cinsiyet açısından bu grupla uyumlu 40 sağlıklı gönüllüden oluşmaktadır.

Çalışılan parametre ile olguların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, sigara içme, kan örneği alındığı sırada belirlenen özürllük (EDSS) skorları, son 1 yıldaki atak sayısı, MRG'de toplam tutulan bölge sayısı ve aldıkları tedaviler değerlendirildi. Ayrıca hasta ve sağlıklı kontrol grubunda WBC, sedimentasyon ve CRP düzeyleri ve Maresin 1 ile ilişkisi de incelendi.

Bulgular: Çalışmanın birincil parametresi olarak incelenen Maresin-1 düzeyi gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Buna göre hasta grubunda ortalama Maresin-1 düzeyi 2.13 ng/mL iken, kontrol grubunda ise 1.98 ng/mL olarak saptanmıştır. İki grup arasında, hasta grubu lehine anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir (p: 0.017). Ayrıca hasta olan grupta CRP düzeyi ve vücut kitle indeksi ortalaması anlamlı olarak anlamlı olarak düşüktür (sırasıyla p: 0,029 ve p: 0,012). Diğer klinik, laboratuvar ve demografik özellikler ile anlamlı bir korelasyon izlenmedi. Maresin-1 düzeylerinin cut-off değeri 1.185 olarak alındığında sensitivitesi %72, spesifitesi %60 olarak hesaplandı. Bu sonuçlar ile MS hastalığını öngördüğü belirlenmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda bir pro-resolving lipid mediator olan MaR1 RRMS hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Fakat klinik ve demografik özellikler ile anlamlı bir korelasyon izlenmemiştir. Çalışmamız MaR1'in, MS patogenezi üzerine etkisi olduğu hipotezini desteklemektedir. Aynı zamanda MaR1 orta derecede bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini öne sürmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Relapsing-Remitting Multiple Skleroz, Maresin 1, SPM

ABSTRACT

EVELUATION OF MARESİN 1 LEVELS IN PATIENT WITH RELAPSING REMITTING MULTIPLE SCLEROSİS

Objectives: Multiple sclerosis (MS) is a chronic, inflammatory and autoimmune disease of the central nervous system with demyelination and late axonal damage. Although it is mostly white matter disease, it can also affect the cortex and deep gray matter structures(1). Although it can be seen mostly between the ages of 20-40, it can also start at earlier and later ages. It is the most common cause of disability after trauma at this age(2). The etiology and exact mechanisms of MS disease are not fully understood yet(3). In the light of current knowledge, it has shown that the immune system is an autoimmune process that involves the abnormal activation of T cells against axons targeting the myelin sheath(4). It has long been known that MS disease is a severe inflammatory disease. However, there are still no treatment options that will provide effective long-term recovery after MS damages the central nervous system(5, 6). MaRs (one of the macrophage mediators in inflammation resolution) is the fourth family of docosahexaenoic acid (DHA) derivative of SPMs. Maresin 1 (MaR1) inhibits neutrophil infiltration without affecting the natural response by directly transitioning from macrophage M1 to M2 phenotype and does phagocytosis and efferocytosis by promoting anti-inflammatory and pro-resolution activities to scavenge inflammation residues(7, 8). It was aimed to determine whether MaR1 has a role in the pathogenesis of MS, the importance of autoimmune inflammation in the resolution process of MS disease, and to investigate its value as a diagnostic marker for MS, considering its distinct features in this inflammation resolution and the lack of sufficient studies on this subject.

Material and Methods: Participants consist of 50 patients in remission period who were followed up by Dicle University Medical Faculty Hospital Neurology Clinic and previously diagnosed with RRMS according to the 2017 Modified Mc Donald criteria and 40 healthy volunteers who are compatible with this group in terms of age and gender. Age, gender, body mass index, smoking, disability (EDSS) scores determined at the time of taking blood sample, the number of attacks in the last 1 year, the total number of areas involved in MRI and the treatments they received were evaluated with the parameters studied.



Results: Maresin-1 level, which was examined as the primary parameter of the study, was compared between the groups. Accordingly, the mean level of Maresin-1 was 2.13 ng / mL in the patient group and 1.98 ng / mL in the control group. It was determined that there was a significant difference between the two groups in favor of the patient group (p: 0.017). In addition, the CRP level and mean body mass index were significantly lower in the patient group (p: 0.029 and p: 0.012, respectively). There was no significant correlation with other clinical, laboratory and demographic characteristics. When the cut-off value of Maresin-1 levels was taken as 1.185, its sensitivity was calculated as 72% and specificity as 60%. With these results, it was determined that it predicts MS disease.

Conclusion: In our study, MaR1, a pro-resolving lipid mediator, was found to be significantly higher in RRMS patients compared to the healthy control group. However, no significant correlation was observed with clinical and demographic characteristics. Our study supports the hypothesis that MaR1 has an effect on MS pathogenesis. We also suggest that MaR1 can be used as a moderate biomarker.

Key Words: Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, Maresin 1, SPM

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET	II
ABSTRACT	IV
İÇİNDEKİLER.....	VI
ŞEKİL LİSTESİ	VIII
TABLO LİSTESİ.....	IX
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. MULTIPLE SKLEROZ.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji	4
2.1.4. Etiyoloji	6
2.1.5. İmmünopatogenez	8
2.1.6. Klinik özellikler.....	13
2.1.7. Prognoz.....	17
2.1.8. Multiple skleroz klinik tipleri	18
2.1.9. Radyolojik izole sendrom (RİS)	20
2.1.10. MS değerlendirme ölçekleri	21
2.1.11. Tanı.....	22
2.1.12. MS tanısında yardımcı tetkikler	25
2.1.13. Ayırıcı tanı.....	28
2.1.14. Tedavi	33

2.2. SPESIALIZE PRO-RESOLVING MEDIATÖRLER VE MS	40
2.2.1. İnflamasyon Ve İnflamasyonun Çözülmesi	40
2.2.2. MS'te Pro-rezolving Lipit Mediatörler	48
2.3. MARESİNLER	52
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	56
3.1. KATILIMCILARIN SEÇİMİ.....	56
3.2. ÇALIŞMA METODU.....	57
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	58
4. BULGULAR	59
4.1. HASTA VE KONTROL GRUPLARININ TEMEL ÖZELLİKLERİNİN TANIMLANMASI VE KARŞILAŞTIRILMASI	59
4.2. HASTA GRUBUNUN TEMEL ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	61
4.3. HASTA VE KONTROL GRUBUNUN MARESİN 1 DÜZEYLERİNİN VE DİĞER PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI	65
4.4. MARESİN 1'İN DİĞER PARAMETRELER İLE KORELASYONUNUN İNCELENMESİ.....	67
4.5. MARESİN 1'İN ROC EĞRİSİ ANALİZİ	70
5. TARTIŞMA.....	71
6. SONUÇ	78
7. KAYNAKLAR.....	79
8. EKLER	102
8.1. EK 1: EDSS SKALASI.....	102

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1: 2013 Dünya DSÖ MS prevalansı	5
Şekil 2: Üstte normal altta demiyelinize bir segmentte sinir iletimi	6
Şekil 3: MS 'te immün mekanizmalar	10
Şekil 4: MS'in immünopatogenezi	12
Şekil 5: MS klinik fenotipik sınıflandırma	20
Şekil 6: Tipik MS plakları.....	26
Şekil 7: Balo'nun konsantrik sklerozu MRG görüntüler	29
Şekil 8: ADEM MRG görüntüleme	30
Şekil 9: Marburg tipi MS	30
Şekil 10: Akut inflamasyon.....	41
Şekil 11: İnflamasyonun çözülmesi	42
Şekil 12: Akut inflamasyonda ve rezolüsyonda hücresel olaylar	43
Şekil 13: Prorezolving mediatörlerin biyosentezinin basit şematik şekli	44
Şekil 14: MS'te inflamasyon bazlı patofizyolojinin basit şematizasyonu	49
Şekil 15: MaR1'in biyosentezinin şeması.....	52
Şekil 16: Makrofaj polarizasyonu ve fonksiyonları	54
Şekil 17: MS Hastalarında Toplam Tutulan Bölge Sayısı	62
Şekil 18: MS hastalarının aldığı tedaviler.....	64
Şekil 19: MS hastalarının son 1 yılda geçirmiş oldukları atak sayısı	65
Şekil 20: Hasta ve kontrol gruplarında Maresin-1 düzeylerine ait grafikleri.....	66
Şekil 21: MS'i öngörmede Maresin-1 düzeylerine ait ROC eğrisi.....	70

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1: Modifiye McDonald's 2017 Kriterleri	24
Tablo 2: SPM'ler ve ilişkili reseptörlerin biyolojik özellikleri	46
Tablo 3: SPM'ler ve MS üzerine olan çalışmalara genel bakış.....	51
Tablo 4: Çalışmanın hasta ve kontrol gruplarının temel özelliklerinin karşılaştırılması.....	59
Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunda cinsiyetin karşılaştırılması	60
Tablo 6: Hasta ve kontrol grubunda sigara içme durumunun karşılaştırılması	60
Tablo 7: Çalışmada MS hastalarının özellikleri	61
Tablo 8: MS hastalarında toplam tutulan bölge sayısı.....	62
Tablo 9: MS hastalarının aldığı tedavilerin değerlendirilmesi	63
Tablo 10: MS hastalarının son 1 yılda geçirmiş oldukları atak sayısı.....	64
Tablo 11: Hasta ve kontrol gruplarının temel parametrelerinin karşılaştırılması.....	67
Tablo 12: Maresin-1 düzeyleri ile beyaz küre, sedimantasyon, CRP, EDSS skoru ve vücut kitle indeksi (VKİ) korelasyonu	68
Tablo 13: Çalışma katılımcılarında Maresin 1 düzeyi ile diğer parametrelerin ilişkisi	69
Tablo 14: MS'i öngörmede Maresin-1 düzeylerinin ROC eğrisi analizi	70

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

AA	Araşidonik Asit
ADA	Adenozin Deaminaz
ADEM	Akut Demiyelinizan Ensefalopati
AH	Alzheimer Hastalığı
AIDP	Akut İnflamatuvar Demiyelinizan Poliradikülopati
ALS	Amyotrofik Lateral Skleroz
APC	Antijen Sunan Hücreler
AQP4	Aquaporin 4
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CADASIL	Serebral Otozomal Dominant Arteriopati Subkortikal Ensefalit ve Lökoensefalopati
CCR7	C-C Kemokin Resptör Tip 7
Cd-ATP	Kladribin Trifosfat
COX 2	Siklooksijenaz 2
CRP	C-Reaktif Protein
CXCL	C-X-C Motifli Kemokin Ligand
ÇDYA	Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
DHA	Dokosaheksaenoik Asit
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DPA	Dokosapentaenoik Asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EAE	Deneyisel Otoimmün Ensefalit
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EPA	Eikosapentaenoik Asit
FPR2	Formil Peptid Reseptör 2
GM-CSF	Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
GPCR	G-protein Çiftli Reseptör
HEPE	Hidroksieikosapentaenoik Asit
HLA	Human Lökosit Antijen
HO-1	Hem Oksijenaz 1
ICAM	Hücre İçi Adezyon Molekülü
IgG	İmmün Globulin G

IL	İnterlökin
IMT	İmmünmodulator Tedavi
INF	İnterferon
IV	İntravenöz
IVIG	İntravenöz İmmünglobulin
JCV	John Cunningham Virus
KBB	Kan Beyin Bariyeri
KCFT	Karaciğer Fonksiyon Testleri
KİS	Klinik İzole Sendrom
LA	Linoleik Asit
LFA	Lenfosit Fonksiyonu İle İlişkili Antijen
LGR6	Lösinden Zengin Tekrar İçerikli G Protein Çifti Resptör 6
LOX	Lipooksijenaz Enzimi
LT	Lökotrien
LX	Lipoksin
MAG	Miyelin İlişkili Glikoprotein
MAPK	Mitojen-aktive Protein Kinaz
MaRs	Maresinler
MaR1	Maresin 1
MCP	Monosit Kemoatraktan Protein
MMP	Matriks Metalloproteinaz
MOG	Miyelin Oligodentrosit Glikoprotein
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	Multiple Skleroz
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
NF-κB	Nükleer Faktör-κB
NMO	Nöromyelitis Optika
NMOSD	Nöromyelitis Optika Spektrum Bozuklukları
NO	Nitrik Oksit
NPD1	Nöroprotektin D1
OD	Optik Dansite
OKB	Oligoklonal Bant

oxLDL	Okside Düşük Dansiteli Lipoprotein
Pael-R	Parkin İlişkili Edotelin Benzeri Reseptör
PASAT	Paced Auditory Serial Additional Test
PD	Protektin
PG	Prostoglandin
PML	Progresif Multifokal Lökoensefalopati
PMNL	Polimorf Nüveli Lökosit
PPD	Purified Protein Derivate
PPMS	Primer Progresif Multiple Skleroz
RİS	Radyolojik İzole Sendrom
RRMS	Relapsing-Remitting Multiple Skleroz
Rv	Rezolvin
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SMA	Spinal Muskuler Atrofi
SOD1	Süperoksit Dismutaz 1
SPMS	Sekonder Progresif Multiple Skleroz
SPM	Spezialize Pro-resolving Mediatörler
STAT	Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivatörü
S1P	Sfingozin 1-Fosfat
TDP	Transkripsiyon Yanıtlı DNA Bağlı Protein
TLR	Toll-like Reseptör
TGF	Transforming Growth Factor
TNF	Tümör Nekroz Faktör
TRPV1	Transient Reseptör Potansiyel V1
TX	Tromboksan
VCAM	Vasküler Hücre Adezyonu
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VLA	Very Late Antigen
VEP	Vizuel Uyandırılmış Potansiyel
YA	Yağ Asidi
WBC	Beyaz Küre

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl skleroz (MS), merkezi sinir sisteminin (MSS) demiyelinizasyon ve geç dönemde aksonal hasar ile giden kronik, inflamatuvar ve otoimmün hastalığıdır. Daha çok beyaz cevher hastalığı olmakla beraber korteks ve derin gri madde yapılarını da etkileyebilmektedir(1). Daha çok 20-40 yaş aralığında görülebilmesine rağmen daha erken ve geç yaşlarda da başlayabilir. Bu yaşlarda travmadan sonra özürüllüğün en sık sebebidir(2). MS hastalığının etyolojisi ve kesin mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir(3). Mevcut bilgiler ışığında, bağışıklık sisteminin T hücrelerinin aksonlara karşı miyelin kılıfını hedef alan anormal aktivasyonunu içeren otoimmün bir süreç olduğunu göstermiştir(4). MS'in en sık izlenen ve en önemli özelliği ataklar ile seyretmesi ve sonrasında tam veya tama yakın iyileşmelerin olmasıdır. Klinik bulgular anatomik yerleşime göre farklılık gösterse de, hastalarda bazı bulgular daha sık izlenmektedir(9).

MS hastalığının şiddetli bir inflamatuvar hastalık olduğu uzun süredir bilinmektedir. Buna karşın hala MS santral sinir sistemine zarar verdikten sonra uzun dönemde iyileşmeyi etkili bir şekilde sağlayacak tedavi seçeneklerinden yoksunuz(5, 6). Sonuç olarak araştırmaların çoğu erken teşhis ve zamanında tedavi için yeni bir tanısal biyomarker olması umuduyla endojen kontrol noktalarına (metabolitler ve ilişkili yollar) odaklanmıştır(10). Yirmibirinci yüzyılın başlarında çığır açan keşifleri ile birlikte inflamasyonun rezolüsyonunda görevli spesitalize pro-resolving mediatörlerin (SPM) periferik ve santral birçok inflamatuvar hastalıkların patogenezindeki rolü kanıtlanmışken, çoğunlukla kronik inflamatuvar bir hastalık kabul edilen MS hastalığındaki rolünün yeterince araştırılmamış olması ilginçtir. Bu yönde MS ile ilgili birkaç yayın dışında bir eksiklik bulunmaktadır(10).

MaRs (inflamasyon rezolüsyonunda makrofaj mediatörlerinden) SPM'lerin dokosaheksaenoik asit (DHA) türevi dördüncü ailesidir. Maresin 1 (MaR1) direkt şekilde makrofaj M1'den M2 fenotipine geçiş sağlayarak doğal yanıtı etkilemeden

nötrofil infiltrasyonunu inhibe eder ve inflamasyon kalıntılarını süpürmek için fagositoz ve efferositozu anti-inflamatuar ve pro-rezolüsyon aktiviteleri destekleyerek yapar(7, 8). Bu inflamasyon rezolüsyonundaki belirgin özelliklerini ve bu konuda yeterli çalışma olmadığını göz önüne alarak MaR1'in MS patogenezinde rolünün olup olmadığı, MS hastalığında gelişen otoimmün inflamasyonun rezolüsyon sürecinde öneminin belirlenmesi, MS için tanısal bir belirteç olarak değerinin araştırılması amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multiple Skleroz

2.1.1. Tanım

Multipl skleroz (MS), merkezi sinir sisteminin (MSS) demiyelinizasyon ve geç dönemde aksonal hasar ile giden kronik, inflamatuvar ve otoimmün hastalığıdır. Daha çok beyaz cevher hastalığı olmakla beraber korteks ve derin gri madde yapılarını da etkileyebilmektedir(1). Her yaşta görülebilmeye rağmen en sık genç erişkin yaşlarda başlar. Bu yaşlarda travmadan sonra özürllülüğün en sık sebebidir(2).

2.1.2. Tarihçe

Multipl skleroz ile ilgili muhtemel en eski kayıt Hollanda'nın Schidam kentinde yaşamış Azize Lidwina vakasıdır. 1395'te 16 yaşında iken Lidwina ani bir hastalığa yakalandı. Sonradan donmuş bir kanal üzerinde buz pateni yaparken düştü. Daha sonra gelişen semptomlar arasında bir gözde körlük, güçsüzlük ve ağrı vardı. 1433'te öldü(11). 1830'larda MS için birden fazla düzensizliğe sebep olan, nöroaks boyunca solukluk ve büzülme odakları şeklinde tasvir edilen iki açıklama yayınlandı. Cruveilhier en az 10 yıl hastanede yatan ve daha önce de aynı durumdan muzdarip olan 54 yaşında bir kadın tarif etti. Vaka geçmişine eşlik eden tablo bugün kolaylıkla MS olarak tanımlanacaktır. Bu yazar ayrıca uzun süredir devam eden MS plaklarından gelişen, nihayetinde gliosis olarak değerlendirilecek lezyonlu dokunun belirgin yoğunluğuna dikkat çekti. Carswell Paris'te çalışırken, neredeyse aynı zamanda (1838), omuriliği etkileyen bir atrofi vakasının makroskopik patolojisini çizdi. Frerichs 1849 yılında MS olarak değerlendirilebilecek bir hastalık "Hirnsklerose" tanımlamıştır. Fransız nörolog Jean-Martin Charcot 1868 yılında, multipl sklerozu günümüz anlamıyla ilk olarak klinik ve patolojik özellikleri ile tanımlamıştır. Charcot, ayrıca hastalığın histolojik görünümünü tanımlamış; inflamasyon ve miyelin hasarının temel histopatolojik görünüm olduğunu belirtmiştir. 1933 yılında Thomas Rivers, MS'in bir hayvan modeli olan 'Deneyisel Otoimmün Ensefalomyelit' (Experimental Autoimmune

Encephalomyelits, EAE) deneyi ile MS'in immünpatogenezi ile ilgili önemli katkı yapmıştır (12).

Schumacher, 1965 yılında ilk defa hastalığın tanı kriterlerini yayınlamış. 1980'li yıllarda immünsüpresif ilaçlar tedavi için seçenek olarak gündeme gelmiştir. 1981 yılında da Grossman ve arkadaşları, manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) aktif plakların hastalığın kliniği ile anatomik olarak uyumlu olduğunu göstermişlerdir(13, 14).

2.1.3. Epidemiyoloji

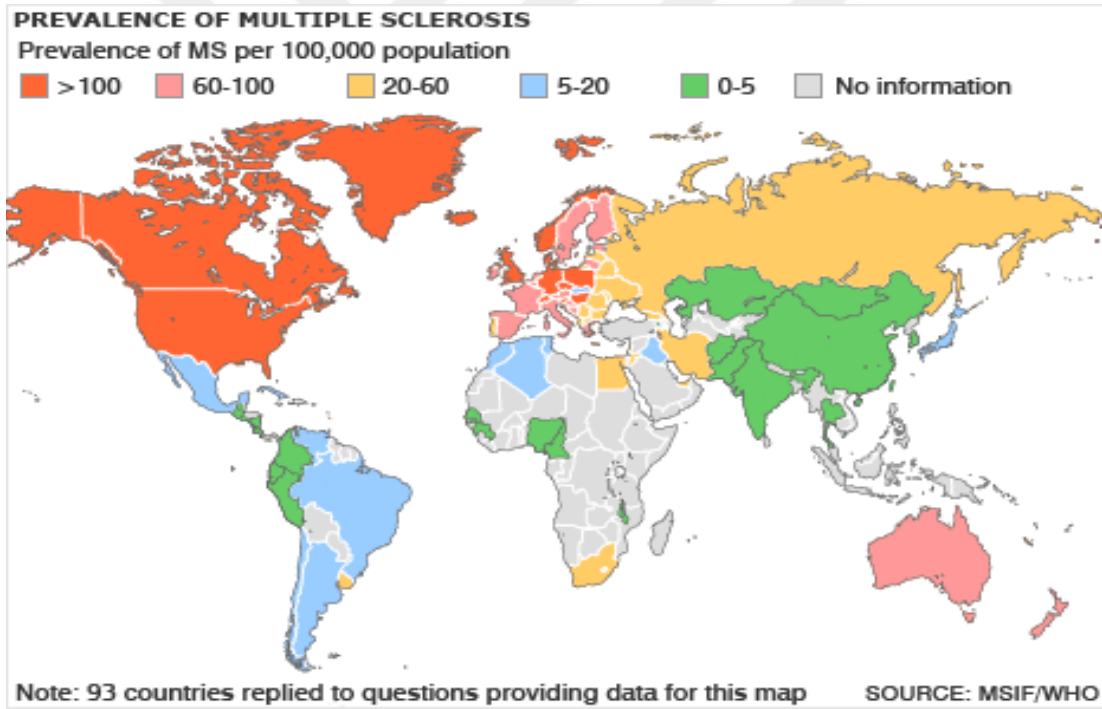
MS hastalarının büyük çoğunluğunda ilk belirtileri 20-40 yaş arasında görülür. Bu yaş aralığı dışında nadiren 15 yaşından önce ve 50 yaşından sonra da görülebilir. Kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 2.5 kat daha sık izlenmekte olup nedeni tam olarak bilinmemektedir(15).

MS prevalansı dünyada bölgesel olarak farklılık göstermektedir. 1991 yılında Kurtzke bu farklılığı baz alarak bölgesel bir sınıflama yapmıştır. Bu hastalığın 10.000' de 30'un üzerinde görüldüğü bölgeler yüksek, 30-5 arasında görüldüğü bölgeler orta, 5' in altında görüldüğü bölgeler düşük prevalanslı bölgeler olarak sınıflandırılmıştır. Bu sınıflamaya göre Uzak Doğu ve ekvatora yakın Sahra Altı ülkeler düşük, Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Orta ve Kuzay Avrupa ve Avustralya yüksek prevalanslı bölgelerdir(16). Dünyada MS prevalansı artmaktadır. Tanı tetkiklerinin gelişmesi de bunda rol aldığı düşünülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde prevalans 500.000 civarında iken, yıllık insidans yaklaşık 10.000'dir(17).

MS yüksek rakımlarda ve yıllık sıcaklık ortalamalarının düşük olduğu yerlerde daha sık görülmektedir. Hastalık kırsalda ve düşük sosyoekonomik kesimlerde daha az izlenmektedir. MS'in dünya üzerindeki insidans ve prevalansın bu kadar farklı olmasında genetik ve çevresel faktörlerin önemli etkisi bulunmaktadır. Yüksek prevalans bölgesinden düşük prevalansın olduğu bir bölgeye göç eden insanlarda, riskin geldiği bölgeye bağlı olarak çok değişmediği görülmüştür. Fakat bunda daha çok göç

edilen yaş çok önemlidir. Ergenlikten sonra göç edilmiş ise yaşamın ileri yıllarında risk değişmemekle beraber , ergenlikten önce göç edilirse göç ettiği yerin ortalama riskini taşır(18).

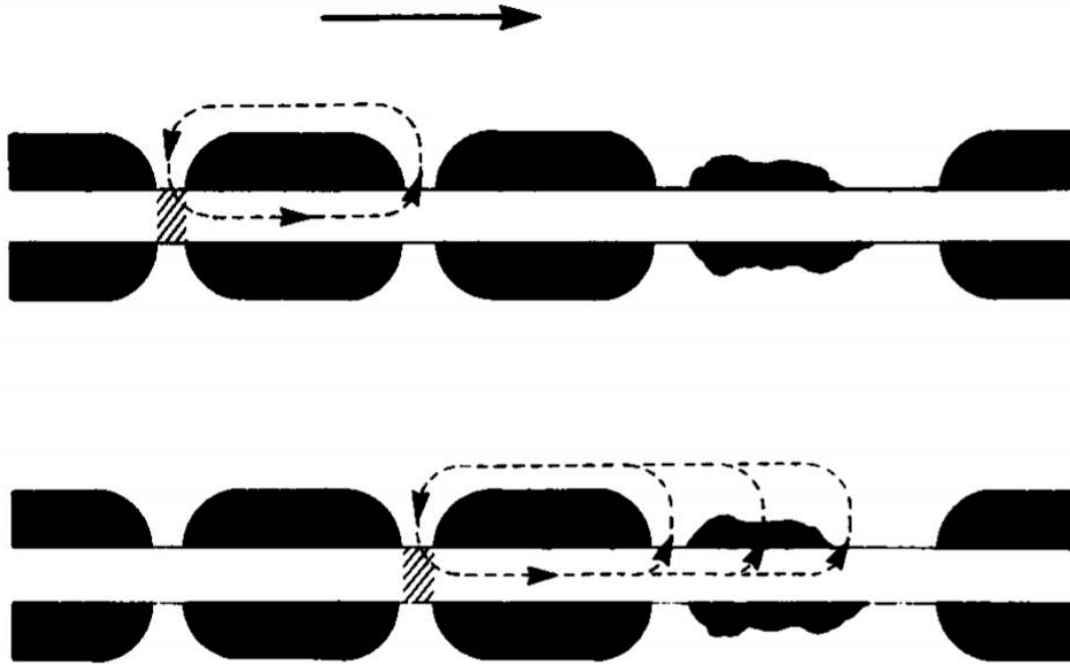
Türkiye’de ulusal çapta geniş bir epidemiyolojik çalışma yapılmamış olup daha çok küçük lokal insidans ve prevelans çalışmaları mevcuttur. Dünya’da orta prevelans bölgesinde yer almaktadır. Yukarı Fırat bölgesinde yapılan bir çalışmada hastaların %30,6’sı erkek ve %69,4’ü kadın, ortalama başlangıç yaşı 30,41 olarak tespit edilmiş. Ayrıca ailesel MS sıklığı %11,5 olarak bulunmuş(19). Kars ilimizde yapılmış bir çalışmada MS prevelansı 68,97/100000, kadın erkek oranı 4/1, hastaların yaş ortalaması 35,1 olarak hesaplandı(20) Kapı kapı dolaşarak yapılmış bir prevelans çalışmasında Maltepe/İstanbul’da sıklık 101,4/100,000, komşusu Edirne’de ise 33,9/100,000 olarak bulunmuştur(21).



Şekil 1: 2013 Dünya DSÖ MS prevalansı(22)

2.1.4. Etiyoloji

MS hastalığının etyolojisi ve kesin mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir(3). Mevcut bilgiler ışığında, bağışıklık sisteminin T hücrelerinin aksonlara karşı miyelin kılıfını hedef alan anormal aktivasyonunu içeren otoimmün bir süreç olduğunu göstermiştir(4). Miyelin kılıfı aksonları saran lipid bazlı bir oluşumdur. Temel görevi beyinden vücudun geri kalanına ve vücuttan beyine omurilik vasıtasıyla elektriksel uyarılarının iletimini kolaylaştırmaktır(23). Miyelin kılıfı yok edildiğinde yahut hasara uğradığında bu elektriksel uyarılar etkili bir şekilde iletilmez. Bu hasara uğrayan miyelin kılıfı parçalarının yerini sertleşmiş skar dokusu alır(24). Lezyonlar ve plakların artması sinir iletiminin daha da yavaşlamasına neden olur. İletimin yavaşlaması neredeyse her fiziksel, duysal, mental ve duygusal aktivite üzerinde yıkıcı bir etkisi vardır(23).



Şekil 2: Üstte normal altta demiyelinize bir segmentte sinir iletimi(25)

MS'in kesin nedeni bilinmemekle birlikte, genetik ve çevresel faktörlerin her ikisinin de hastalığın gelişmesinde etkili olduğu görülmüştür. Son araştırmalar genel popülasyonda MS gelişme riskinin yaklaşık %0,1 olduğunu gösteriyor. Ebeveynlerinden bir tanesi MS olan bir çocuk için bu rakam %2, ikinci ve üçüncü derece (dede ve nineler, amca, hala, dayı, teyze, yeğen, torun, kuzen) akrabalarda ise %1 izlenmiştir. MS gelişme riskine genetik faktörler çevresel faktörler ile karmaşık bir etkileşime girerek etki gösterir(26, 27). Genetik ve çevresel faktörlerin her ikisi de ciddi bir şekilde araştırılmaktadır. Ortaya atılan çevresel risk faktörleri arasında Epstein-Barr virüsü, ultraviyole ışığı ve D vitamin düzeyleri, sigara ile ilgili çok güçlü destekleyici kanıtlar elde edilmiştir(28).

Epidemiyolojik araştırmalar MS prevelansının Kuzey Avrupa kökenlilerin yaşadığı coğrafi bölgeler ile ılıman bölgelerde daha yüksek olduğunu ortaya çıkarmıştır. MS görülme sıklığı özellikle Birleşik Krallık, Kanada, Almanya, Danimarka, Norveç, İsveç, Finlandiya ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yüksektir(29). Buna karşın Asya ve tropikal bölgelerde daha nadir görülür(26). İlginç bir şekilde bir coğrafi bölgeden diğerine göç etmek MS gelişme riskini değiştirir. Araştırmalar göçmenlerin ve onların soyundan gelenlerin göç ettikleri bölgenin risk oranına uyum sağladıkları izlendi. Fakat bu risk değişimi yaşa bağlıdır. Çocukluk döneminden sonra göç edenlerin riski göç ettikleri bölgenin riskini korur. Bu bulgular genetik olarak duyarlı bireylerde çevresel riskin etkili olduğunu gösterir(30).

Ailesel MS vakaları ve epidemiyolojik çalışmalar ışığında MS'in poligenetik kalıtımı olduğunu düşündürmektedir. Multiple skleroz tanısı konulan bir hastanın akrabalarında MS gelişme riski en az %20 olarak görülmüştür. Risk en fazla birinci dereceden akrabalarda yüksektir. Tek yumurta ikizlerinde yaklaşık %25, çift yumurta ikizlerinde ise %4, birinci dereceden akrabalarında %4-5, ikinci derece akrabalarında %2 oranında MS hastalığı izlendiği ifade edilmiştir. MS'in geniş genom çalışmalarında 6. kromozomun HLA bölgesi hastalık ile güçlü bir ilişkisi olduğu ortaya çıkmıştır. Daha sonraki çalışmalar HLA haplotiplerinden HLA DR2 (Human Leukocyte Antigen-antigen D Related), DR3, B7 ve A3 ün de MS hastalığı geliştirme riskini anlamlı arttırdığı izlenmiştir. Bu haplotiplerden herhangi birisinin var olması hastalık oluşturma

riskini 3-5 kat daha fazla arttırır. Bu genlerin çoğunluğu T hücrelerin çoğalması, farklılaşma ve olgunlaşma gibi aşamalarda rol oynadığı düşünülmektedir. HLA-DR-DQ14 haplotiplerinden DR15, DQ6, DW2'nin de MS' in gelişmesinde rolü olduğu bildirilmiştir(31, 32).

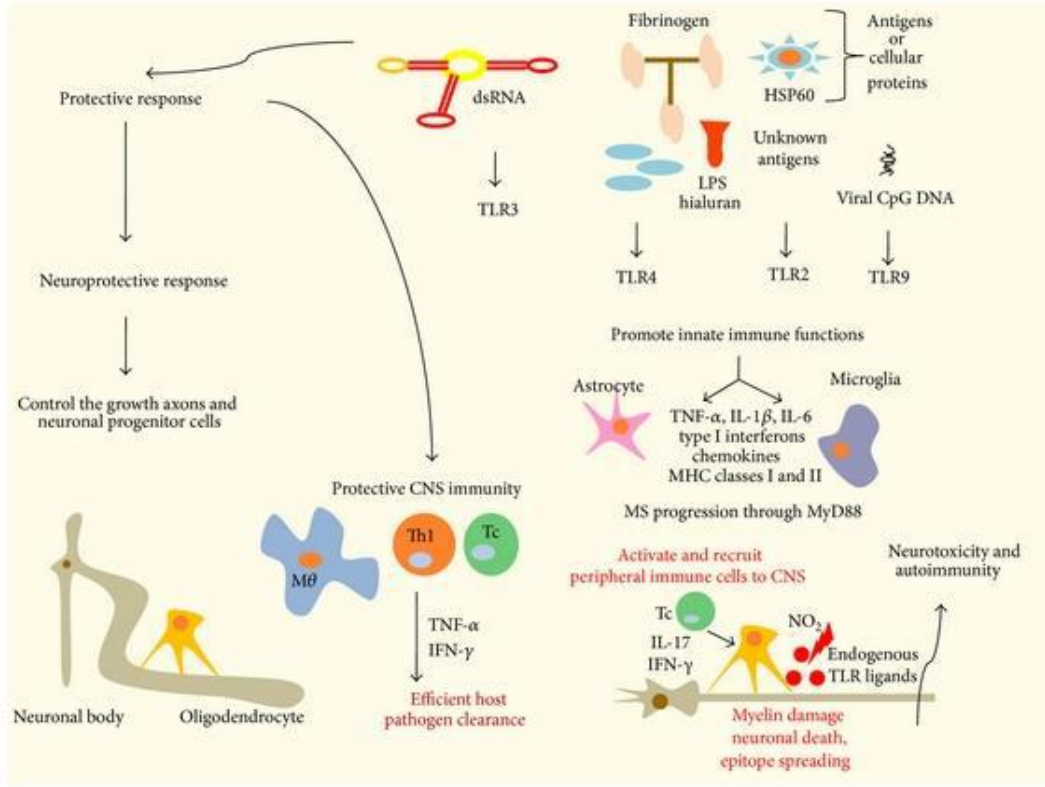
Ülkemizde DRB1-1501, DQA1-0102, DQB1-0602 ve Akdeniz'e kıyısı olan ülkelerde karşılaşılan DRB1-04 DQA1-03 ve DQB1-0302 haplotipleri MS ile ilişkili bulunmuştur. IL-2RA ve IL-7RA bölgelerinin de hastalığın patogenezi ile alakalı olduğu tahmin edilmektedir(33, 34).

2.1.5. İmmünopatogenez

Etyolojisi tam olarak ortaya çıkarılamamış olmasına karşın, son yıllarda yayınlanan araştırmalar farklı immün mekanizmalar, myelin ve akson hasarından sorumlu tutulmuştur. Ortak görüş; MS'in, akut inflamasyon ve kan-beyin bariyeri (KBB) harabiyetinin sonucu olduğudur. MS'te demiyelinizan plakların patolojik incelemesinde santralde izlenen kan damarları bu görüş lehine değerlendirilmiştir(35-37).

İmmün mekanizmalara bakıldığında antijene özgün yanıtta Th hücreleri ana rol oynuyor. Th hücrelerinin Th1, Th2, Th17 ve CD8 sitotoksik gibi çeşitli alttipleri bulunmaktadır. Th1 ve Th17 hücreleri inflamasyonu başlatmada, Th2 hücresi ise çözmede rol alır. Atak dönemlerinde bu denge inflamasyon lehine iken remisyon dönemlerinde inflamasyon aleyhinedir. Th1 hücreleri hücrel immün cevabında temel rolü olup, tümör ve hücre içi patojenlere karşı bağışıklıkta görev alır. Bu hücreler interferonlar, interlökin-2 (IL-2) ve TNF- α mediatörlerini salarlar. Otoimmün hastalıklarda ise Th1 hücreleri kendi vücut proteinlerine saldırır. MS bu şekilde Th1 hücreleri aracılığı ile oluşan otoimmün bir hastalıktır. Th2 hücreleri ise antikor aracılıklı immün yanıtta görev alırlar ve IL-4 ve IL-10, TGF β salgırlar. Bakteri ve parazit gibi hücre dışı patojenlere vücutun immün yanıtında Th2 hücreleri olması gerekir(38). İnterlökin-1 (IL-1) ve IL-6 tarafından uyarılan ve daha sonra antijen sunan hücreler (APC) tarafından salgılanan, IL-23 tarafından geliştirilen üçüncü bir yol olarak Th17

tanımlanmıştır. Bu hücre IL17 salgılamakta olup ve aralarında TNF- α , Granülosit-Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktörün (GM-CSF) olduğu birçok sitokin üretir, bunlar deneysel otoimmün ensefalit gelişiminde önemli rol oynar. Genetik olarak yatkın bireylerde çevresel risk faktörlerinin tetiklemesi ile APC'ler aktive olarak CD4+ T lenfosit hücrelerine antijenleri sunarak inflamasyonu başlatırlar. Bu aktivasyon dengesi inflamasyon yönüne çevirerek Th ve alt tiplerinin üretimini arttırır. KBB'nin özgün ve özel yapısı nedeniyle sistemik inflamasyonun santral sinir sistemindeki mekanizması ve etkisi periferik etkisinden farklıdır. Bu yapının en önemli yapısal farkları periferik endotele göre daha az geçirgen olmasını sağlayan sıkı bağlantılar, düşük oranda pinositik kesecikler ve astrositlerin ayaksı çıkıntılarına sahip olmasıdır. Bu yapı mitokondriden zengin olup perivasküler alanda bol makrofaj barındırır. MS patogeneğinde lökositler işte bu KBB'yi aşarak perivasküler alana geçerler(35, 39). Aktive olmuş T lenfositler bozulan KBB'yi MSS venüllerinin endotelial yüzeydeki adezyon molekülleri, proteazlar ve kemokinler yardımıyla geçerler. Lökositlerin endotelden geçişi selektinler ve onların ligandları, integrinler, endotelial hücre adezyon molekülleri, kemokinler ve matriks metalloproteinazların (MMP) etkisiyle gerçekleşir. Lökositlerin yuvarlanması, adezyonu ve diapedezi, VCAM-1 ile çok geç aktivasyon molekülü-4 (VLA-4) ve ICAM-1 ile lenfosit fonksiyonu ilişkili antijen-1 (LFA-1)'in etkileşimleri aracılığıyla gerçekleşir. Lökositler endotelial bariyerden geçtikten sonra bazal membranların degradasyonuna ve yeniden biçimlendirilmesine aracılık eden proteazlara eksprese olurlar. Bu süreçte MMP (özellikle MMP-9) rol oynar. MMP'lerin ayrıca myelin komponentlerinin proteolizi ve sitokin üretiminin regülasyonu gibi başka fonksiyonları da bulunmaktadır. MSS'ne geçen aktive T lenfositler antikor sunan hücreler olan mikrogliya ile etkileşir. MSS'de hedef antijenlerin myelin bazik protein, proteolipid protein, myelin ile ilişkili glikoprotein, myelinoligodendrosit, glikoprotein ve S-100 proteini olduğu tahmin edilmektedir. APC yüzeylerinde, Human Leukosit Antijen Class II (HLA-II) molekülü bulundurulur. Th reseptörü, antijen ve HLA-II moleküllerini içeren kompleks oluştuğu zaman, CD4 Th1 hücrelerini aktive ederler. CD4 Th1 hücreleri ise IFN- γ , TNF- α , IL-1, IL-2, IL-12, IL-23 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini sağlar. Bu immün hücreler; inflamatuvar sitokinler, proteazlar, serbest radikaller, antikorlar, nitrik oksit, glutamat ve diğer stresörleri oluşturur ki bunlar toplu halde myelin ve oligodendrositlerdeki hasardan sorumludur(39, 40).



Şekil 3: MS 'te immün mekanizmalar(41)

MS patogeneğinde hümmoral immünite ile ilgili yapılan çalışmalarda B hücrelerinin önemli rolüne dikkat çekilmiştir. İlk olarak 1950 yılında Kabat intratekal immünglobulin varlığını ortaya koymuştur. MS hastalığına özgü olmamakla beraber MS hastalarının %90 üzerinde pozitif izlenmiştir. B hücrelerinin; antijeni yakalama ve T hücrelerine sunumu, sitokin sentezi, antikor salgılanması, demiyelinizasyon, doku hasarı ve remiyelinizasyon üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir(42, 43). Bu otoimmün mekanizmalar makroskopik patoloji açısından oldukça zengin bir çeşitlilik gösterir. MS'in patolojik işareti MSS'de bulunan plaklardır. Makroskopik incelemede beyinde atrofi, ventriküllerde genişleme görülürken, omurilikte plaklar izlenir. Serebral kesitlerde aktif yeni plaklar pembe renkte, kronik plaklar ise kirli gri renkte izlenmiştir. Bu plaklar uzun süren hastalık neticesinde birleşme eğilimi gösterip geniş plaklara dönüşür. Plakların sıklıkla bulunduğu ana bölgeler periventriküler beyaz cevher,

posterior fossa, beyin sapı ve medulla spinalistir. Ayrıca kortikal ve jukstakortikal alanda çok sayıda küçük demiyelinizan plak izlenebilir(41).

Akut MS plağı: Akut MS plağı venüllerin etrafına yerleşir. Bu plak bölgesinde makrofaj, lenfosit, immünglobulin ve plazma hücrelerinin bulunduğu yoğun inflamatuvar yanıtla ödem eşlik eder. Yıkılan miyelin artıklarını temizlemek için makrofajlar merkezde yoğunlaşmıştır. Şayet bu inflamasyon devam ederse yıkım miyelin kılıfları ile sınırlı kalmaz, aksonlar da hasarlanır. Bir süre sonra akut MS plaklarında yetersiz bir remiyelinizasyon kendini gösterir. Akut MS plaklarının diğer bulgusu MRG ile izlenen kontrast tutan lezyonlardır. Bu aktif lezyonların kontrast tutması KBB'nin bozulduğunu gösteren diğer bir bulgudur. Lucinetti öncülüğünde yapılan bir araştırmada aktif lezyonlar immünopatolojik olarak 4 sınıfa ayrılmıştır.

Tip 1: Makrofajla ilişkili demiyelinizasyon

Tip 2: Makrofajla ilişkili demiyelinizasyon ve aktif miyelin yıkım alanlarında gözlenen immünglobulin ve kompleman birikimi

Tip 3: Makrofajla ilişkili demiyelinizasyon, miyelin ilişkili glikoprotein (MAG) kaybı ve oligodendrosit apoptozu

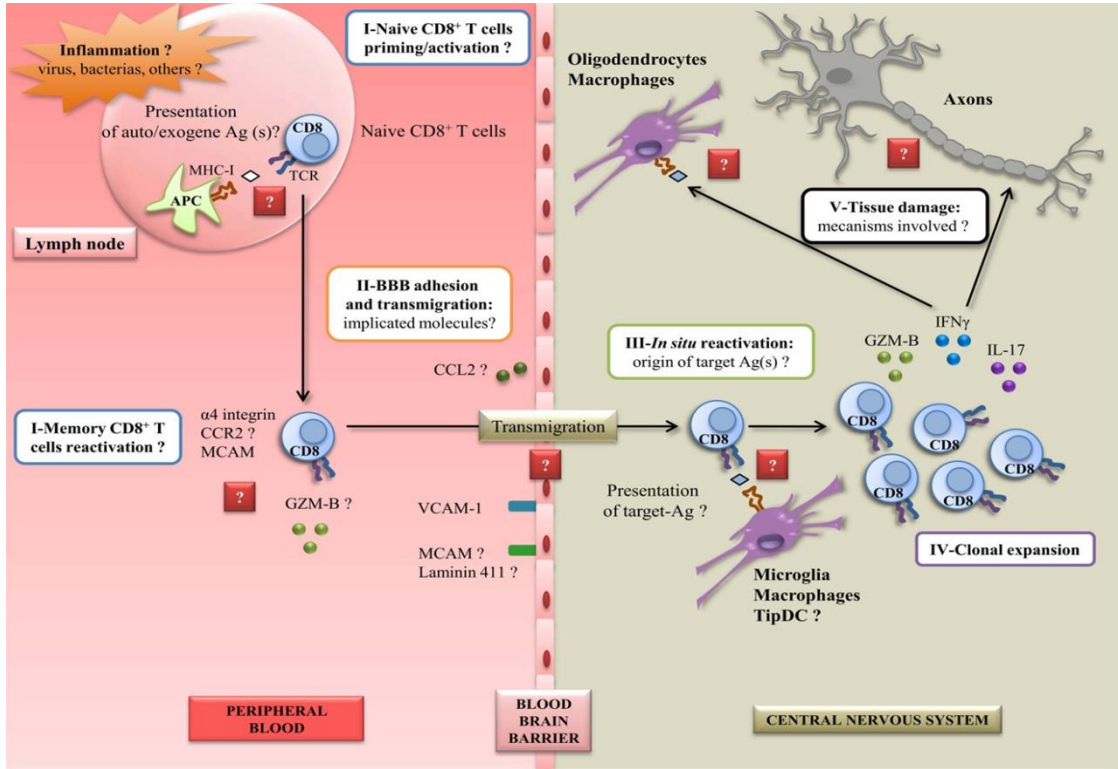
Tip 4: Makrofaj ilişkili demiyelinizasyon ve beraberinde plak, ak maddede oligodendrosit dejenerasyonu

Tüm bu MS tipleri içerisinde en sık izlenen alt tip kompleman ve IgG birikimi ağırlıklı inflamatuvar infiltrasyonun görüldüğü tip 2'dir. RRMS ve Sekonder Progresif MS hastaları arasında tip-2'nin yanında aynı zamanda tip-1 ve tip-3 de izlenmektedir. Tip-4 ise sadece Primer Progresif MS' te görülür. Bu çalışmada; hastalar arasında lezyonlar farklılık göstermekle beraber aynı hastadaki tüm lezyonların aynı immünolojik alt tipte görülmüştür(43, 44).

Kronik aktif MS plağı: Plağın merkezinde kronik değişiklikler izlenirken plak çevresinde aktif demiyelinizasyon-remiyelinizasyon aktivitesi mevcuttur.

Kronik sessiz MS plağı: Plakta aktif demiyelinizasyon olayı izlenmez. Fibriler gliozis ve demiyelinize aksonlar mevcuttur. Astrositik proliferasyon eşlik eder.

Yeni patolojik çalışmalar ise MS'te gri maddenin de etkilendiğini göstermiştir. Korteks ile derin gri madde yapılarında çok sayıda lezyon saptanmıştır. Bu bölgedeki plakların yapısı ak maddede görülenlerden farklı olup inflamasyonun daha az olduğu ancak reaktif mikrogliozisin fazla olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular bugüne kadar ak madde hastalığı olarak bilinen MS'in aynı zamanda bir gri madde hastalığı olduğunu göstermiş ve yeni çalışmaları da beraberinde getirmiştir (30,38).



Şekil 4: MS'in immünopatogenezi (45)

2.1.6. Klinik özellikler

MS'in en sık izlenen ve en önemli özelliği ataklar ile seyretmesi ve sonrasında tam veya tama yakın iyileşmelerin olmasıdır. Klinik bulgular anatomik yerleşime göre farklılık gösterse de, hastalarda bazı bulgular daha sık izlenmektedir(9). MS hastalığına özgü klinik belirtiler çıkmadan önce birkaç ay hastaların bir kısmında yorgunluk, halsizlik, kilo kaybı ve belli belirsiz iskelet kas sistemi ağrılarının olduğu gösterilmiştir(46).

Atak; akut veya subakut seyirli, günler ve haftalar içinde maksimum düzeye ulaşan ve devamında semptom ve bulgularda farklı düzeylerde düzelmenin olduğu nörolojik yeti kaybının olduğu süreçtir. Atak diyebilmemiz için nörolojik belirtinin 24 saat sürmesi ve iki atak arasında minimum bir aylık bir remisyon süresi olmalıdır. MS atak tanısı konulurken psödoatağın dışlanması çok önemlidir. Psödoatak; hastanın daha önce yaşamış olduğu atağın karakter ve anatomik olarak aynı semptomun enfeksiyon, yoğun stres, uykusuzluk, açlık, menstrasyon ve benzeri durumlarla tetiklenerek belirginleşmesi veya kötüleşmesidir(46).

Optik nörit hastaların büyük çoğunluğunda izlenen ve genellikle ilk izlenen bir bulgudur. Optik sinirin demiyelinize olması optik sinir başında ise papil ödeme, görme keskinliğinde azalmaya, bulanık görmeye, renkli görmede azalmaya, fotofobiye neden olur. Optik nörit tipik olarak ağrılı olması önemli bir bulgudur. Bu ağrı optik sinirin inflamasyonunun göz hareketi esnasında dural kılıfı girmesi ile oluştuğu düşünülmektedir. Lezyonun tutulumu şayet retrobulber ise fundoskopik muayene normal olup tek bulgu santral bir skotom olabilir. İlerleyici görsel şikayetlerin olduğu gözde yapılan görsel uyandırılmış potansiyel incelemesinde (VEP) dalga formunun büyük oranda korunmuş olduğu ve P100 latansının uzamış olduğu izlenir. Nadiren dalganın amplitüdünde hafif düşüklük izlenebilir. Kronik süreçte optik nörit bazen belirgin optik atrofiye döner. MS'te sık izlenen diğer görsel semptomlar; çift görme, nistagmus, internükleer oftalmopleji ve rölatif afferent pupil defekti olarak sıralanabilir(47).

İlk belirtisi optik nörit olan hastaların yarısının MS'e dönüştüğü izlenmiştir. MRG incelemelerinde MS'e dönüşüm oranlarının lezyon sayısı ile doğru orantılı olduğu

klirik çalışmalar ile gösterilmiştir. Akut optik nörit atağı geçiren hastaların %85-90'ında 2-6 ay arasında görme tamamen düzelmektedir(48).

Beyin sapı lezyonları sık ve erken lezyonlar olup en çok nistagmus ve diplopi şeklinde prezente olur. Diplopi çoğunlukla abducens sinir etkilenmesine bağlıdır. Vertigo bütün olguların %5'inde görülür. Trigeminal nevrojji sıktır, görüldüğü zaman genellikle ikinci ve dalını tutma eğilimindedir. Genellikle ağrılıdır. Fasiyal sinir paralizisi genellikle hafif olup muayeneyle periferik-santral ayrımı zor olabilir. Çoğunlukla santral fasiyal paralizisi görülmesine rağmen zaman zaman kök çıkış bölgesinin tutulması nedeniyle periferik fasiyal paralizisi de görülebilir. Bununla birlikte frontal ve orbikularis okuli kasları MS'de korunmuştur. İnternkleer oftalmopleji MS'in klasik bir bulgusu olup, medial longitüdinal fasikülün tutulduğuna işaret eder ve diplopinin en sık nedenlerinden biridir. İnternkleer oftalmoplejide lateral bakışta adduktor parezi ve abdüksiyon yapan gözde nistagmus meydana gelir. Konverjans korunmuş olabilir. Beyin sapı bulgularından en sık görüleni horizontal nistagmustur. Horizontal nistagmus lateral bakışta meydana gelir (49, 50).

Duyusal semptomlar MS'in erken döneminde ve sıklıkla ortaya çıkan bulgulardır. Hastaların yaklaşık %90'ında görülür. Hem pozitif duysal belirtiler hem de negatif duysal belirtiler izlenir. Bunlardan pozitif duysal belirtiler kendini daha çok nöropatik ağrı kliniğinde allodini, dizestezi, yanma, karıncalanma, elektriklenme şeklinde parasteziler şeklinde kendini gösterir. Negatif duysal belirti olarak daha çok hipostezi izlenir. Lhermitte bulgusu en sık izlenen medulla spinalisin parestetik semptomudur. Bu semptom boynun fleksyona getirilmesi ile uyarılan ve medulla spinaliste yukarıdan aşağıya, kollara yayılan ani, kısa sürelili elektrik şoku benzeri bir histir. Bu medulla spinaliste anatomik olarak arka kordan tutulumunu düşündürür. MS'te görülen diğer bir duysal fenomen Oppenheim'in kullanılmayan el sendromu olup neredeyse MS'egdr. Bu sendromda elde veya ayakta başlayan parestetik bulgular aynı tarafta yukarıya desenden yayıldıktan sonra karşı ekstremitelere de geçip yukarı yayılır. Bu hastaların gszlik ve motor apraksi benzeri şikayetleri de olur. MS' te izlenen diğer arka kordon bulguları vibrasyon ve pozisyon duyularında azalma ve muayenede romberg testi ile tespit edilen duysal ataksidir. Ayrıca kortikal duyulardan iki nokta diskriminasyonunu bozulması en sık ortaya çıkan kortikal duyu kaybıdır(51, 52).

Motor belirtiler kortikospinal ve kortikobulber yolları hasarlayan lezyonlar ile gelişen paraparezi, hemiparezi ya da monoparezi sık karşılaşılan belirtilerdir. Bu belirtiler alt ekstremitelerde daha sık izlenmektedir. Muayenede motor zaafa ek olarak bu yolların etkilenmesi ile derin tendon reflekslerinde artış, Babinski pozitifliği ve klonus gibi patolojik refleks bulguları saptanabilir. Motor yolları etkilene hastaların erken dönemde olmasa da kronik süreçte büyük çoğunluğunda spastisite gelişir. Spastisite sonucu gelişen kontraktürler hastanın hareket kabiliyetini kısıtlayarak ciddi maluliyete sebep olur(53, 54).

Serebellar semptomlar geliştiğinde hayat kalitesini en fazla olumsuz etkileyen MS hastalarının yaklaşık %40'ında izlenen semptomlardır. Serebellar bulgular tam düzelmeyle sekele bırakır. En sık rastlanan ve kötü prognoz göstergesi olan gövde ataksisinin yanında intansiyel tremor, dizatri, dismetri, disdiadokokinezi ve nistagmus görülür. Serebellar bulgular genellikle tam remisyona girmez(55).

Genitoüriner sistem ve seksüel semptomlar: Üriner sistem semptomları ilerleyen dönemlerde hastaların %78'inde ve özellikle kadınlarda izlenir. Yaşam kalitesini önemli ölçüde olumsuz etkilemektedir. Sık idrara çıkma, yetiştirememe, damlama şeklinde idrar inkontinası ve noktüri en sık olan bulgulardır. Üriner sistem enfeksiyonları, özellikle kadın hastalarda sık görülüyor olup mesane işlev bozukluğunun artmasına sebep olur. Detresör kas hiperaktivitesi pollaküri ve acil idrara sıkışmaya yol açarken; sfinkter dissinerjisi ise idrarı boşaltamamaya ve rezidüel idrar kalmasına sebep olur. Cinsel işlev bozukluğu her iki cinsiyette sık görülen semptomlardır. Erkeklerde erektil işlev bozukluğu, libido kaybı ve ejakülasyon problemleri izlenir. Kadınlarda da libido kaybı ile beraber vajinal kuruluk ve orgazm olamama görülebilir. Bu şikayetler genellikle sosyokültürel nedenlerden sık sorgulanmıyor olup depresyonu olan hastalarda mutlaka sorgulanmalıdır(56, 57).

Yorgunluk ve Uyku Bozuklukları: Yorgunluk en sık görülen belirtilerden biridir. Yorgunluk depresyon ve ilaç yan etkisi olarak karşımıza çıkabilmektedir. Aktivite ile ilişkilidir ve dinlenmekle azalır. Yorgunluk sıcak havalarda daha belirgindir.

Anemi ve hipotiroidi gibi bazı metabolik durumlar yorgunluğu şiddetlendirebilir. MS hastalarında uyku bozuklukları normal popülasyona göre 3 kat daha fazla görülür. MS hastalarında uyku kalitesi ve hijyeni noktüri ve spazmlar nedeniyle bozulmuştur. Depresyonun da uyku bozukluklarında ciddi etkisi vardır. MS hastalarında sık görülen huzursuz bacak sendromu uyku kalitesini düşürüp gündüz uykululuğuna da sebep olabilir(58-60).

Barsak problemleri alt ve üst motor nöron ve otonomik sistem tutulumuna bağlı olarak izlenir. Konstipasyondan gaita inkontinansına kadar geniş bir spektrumda semptomlar izlenir. Konstipasyon nedenleri arasında paradoksal puborektal kasılmalar, pelvik duvar kaslarında spasite gelişmesi, gastrokolik reflekslerin azalması, barsak hareketlerinde azalma ve medikal tedavi yan etkileri gösterilebilir(61, 62).

Ağrı MS hastalarında sık görülen bir semptomdur. Trigeminal nevralji ve Lhermitte bulgusu diğer ağrılara nazaran daha sık izlenir. Ağrılı kas spazmları, ekstremitte ağrıları, omurga ağrılarına rastlanır. Atipik yüz ağrıları, migren ve gerilim tipi baş ağrıları, pelvik ağrı sendromları ve nöropatik ağrı diğer sık ağrı sebepleridir(63).

Epilepsi MS' li hastalarda %5 ile %8 oranında görülür. Normal popülasyona göre epilepsi gelişme riski 3 kat daha fazla artmıştır. Nöbetler daha çok kortikal-jukstakortikal lezyonlardan kaynaklanır. En sık basit parsiyel nöbetler görülür(64).

Paroksizmal semptomlar MS hastalarında gün içinde tekrarlanabilen kısa süre sonra sonlanan nörolojik ataklardır. En sık görülenleri; trigeminal nevralji, tonik spazm, hemifasiyal spazm, distonik postür, paroksizmal dizatri, diplopi, ataksi ve paroksizmal ağrıdır(65, 66).

Kognitif Belirtiler: Nöropsikolojik testlerle yapılan değerlendirmeler MS'li hastaların %40-65'inde kognitif etkilenmenin varlığını göstermektedir. Son yarım asırda kognitif bozulukların sadece beyaz cevher patolojisi ile açıklanamayacağı öngörülmeye başlanmıştır. Günümüzde MS'in sadece beyaz cevher hastalığı olmadığı, kortikal tutulumun tüm hastaların %70-80'inde bulunduğunu biliyoruz. Yapılan çalışmalarda kognitif etkilenme ve hastalık süresi arasında ilişki olduğu ve kognitif bozulmanın hastalığın geç dönem semptomlarından olduğu, hastalık ilerledikçe, lezyon sayısı ve

atrofi arttıkça etkilenmenin artacağı ileri sürülmüştür. Kognitif bozukluk klinik izole sendrom-benign MS dahil hastalığın her aşamasında izlenebilir. Demiyelinizan plakların korteks ile subkortikal yapılar arasındaki bağlantıyı ve etkileşimi bozarak kognisyon bozukluğu geliştirdiği düşünülse de etyopatogenez tam olarak anlaşılabilmemiş değildir. Bu bozukluklar işitsel ve görsel dikkat, dikkati sürdürme, mental işlem hızı, hafıza, yürütücü frontal işlevler, öğrenme ve daha az sıklıkla demans şeklindedir(67, 68).

Psikiyatrik belirtiler MS hastalarında normal popülasyona göre daha sık izlenmektedir. MS’ de görülen psikiyatrik bozukluklar en sık depresyon olmak üzere, bipolar duygudurum bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu, öfori, intihar düşünceleri, antisosyal kişilik bozukluğu, psikoz ve sık duygusal değişkenliktir. Bu bulgular kişinin sosyal işlevselliğini ciddi şekilde bozmaktadır(69). MS atakları bazen sadece psikiyatrik bulgularla ya da eşlik eden hafif nörolojik bulgularla prezente olabilir. Hatta bir MS hastası ilk bulgusu psikiyatrik tablo olabilir(70).

2.1.7. Prognoz

MS’in prognozu kesin bir şekilde öngörülememekle birlikte, hastalıkla ilgili iyi ve kötü prognoz hakkında fikir verecek bazı faktörler bulunmaktadır. Bunlar başlangıç yaşı, cinsiyet, başlangıç semptomları, klinik form ve relaps süresidir(71). İleri yaş, erkek cinsiyet, hastalığın motor ve serebellar bulgularla başlaması, kısa sürede EDSS’nin 3 olması ve ilk 2 yılda relaps oranının yüksek olması hastalığın prognozunun kötü olabileceğine işaret etmektedir. Erken yaşta başlangıç, kadın cinsiyeti, optik nörit veya duygusal semptomlarla başlangıç, atak sonrasında minimal özürlülük kalması ve remisyon dönemlerinin uzun süreli stabil görülmesi iyi seyir ile ilişkilidir(72). Aynı zamanda radyolojik olarak MR’da atrofi, T1 sekanslarda hipointens lezyon sayısının ve erken dönemde lezyon yükünün fazla olması kötü prognostik göstergelerdendir(73).

Gebelik süresince özellikle son trimesterda atak sayısının azaldığı fakat postpartum dönemde ise arttığı bildirilmektedir. Gebelik ve doğumun uzun dönemde özürlülük üzerine olumsuz etkisi bulunmamıştır(74).

MS primer olarak ölümcül bir hastalık değildir fakat normal popülasyona göre ortalama yaşam beklentisi 5-10 yıl azalmıştır. Hastalığın ilerki süreçlerinde MS'e spesifik gelişen komplikasyonlar nedeniyle ölüm oranı yükselir. Ölüm sebepleri içinde MS'e bağlı sekonder komplikasyonlar (sepsis ve akciğer enfeksiyonları, pulmoner emboli, aspirasyon vb.), yatağa bağımlılığa bağlı sorunlar, MS'e bağlı olmayan sorunlar (kanserler, akut miyokard enfarktı, strok ve kazalar) ve intihar yer almaktadır. Hastalık süresi başlangıcından ölüme kadar yaklaşık 30-35 yıldır(75, 76).

2.1.8. Multiple skleroz klinik tipleri

MS klinik alt tipleri 2015 yılında yapılan son revizyon ile 4 ana başlıkta tanımlanmıştır.

1. Benign MS: Başlangıçta hafif duysal ve silik motor belirtiler veya optik nörit ile ortaya çıkıp tamamen iyileşen ve sekel oluşturmada 10-15 yıl dahi EDSS skoru 3'ün altında olan hastalardır. Benign MS retrospektif bir tanı olup artık relapsing remitting MS' in alt grubu olarak değerlendirilir(77).

2. Klinik izole sendrom (KİS): Optik nöropati, omuriliğin parsiyel tutulumu, beyin sapı/serebellar tutulum, daha nadir hemisferik tutulum şeklinde ortaya çıkan, MRG'de MS'i düşündürten semptomatik ya da asemptomatik lezyonların gözlemlendiği, diğer nöroinflamatuvar hastalıkların dışlandığı santral sinir sisteminin inflamatuvar demyelinizan tipte etkilendiği ilk nörolojik tablo klinik izole sendrom (KİS) olarak adlandırılmaktadır. Optik nörit diğer KİS'lere göre daha uzun sürede tekrarlar. Aslında primer progresif MS (PPMS) hariç diğer tüm MS tipleri KİS olarak başlar. Her KİS MS'e dönüşmemektedir. Yapılan çalışmalarda BOS ve MRG negatif ise 5 yıl içinde MS'e dönüşüm %30, BOS ve MRG'den biri pozitif ise %50, her ikisi de pozitif ise bu oran %80'e çıkmaktadır. Bu son grup MS dönüşme riski yüksek KİS olarak tanımlanmaktadır. Bu yüzden hastalara BOS ve MRG inceleme risk öngürmek için tetkik edilmesi önerilmektedir.

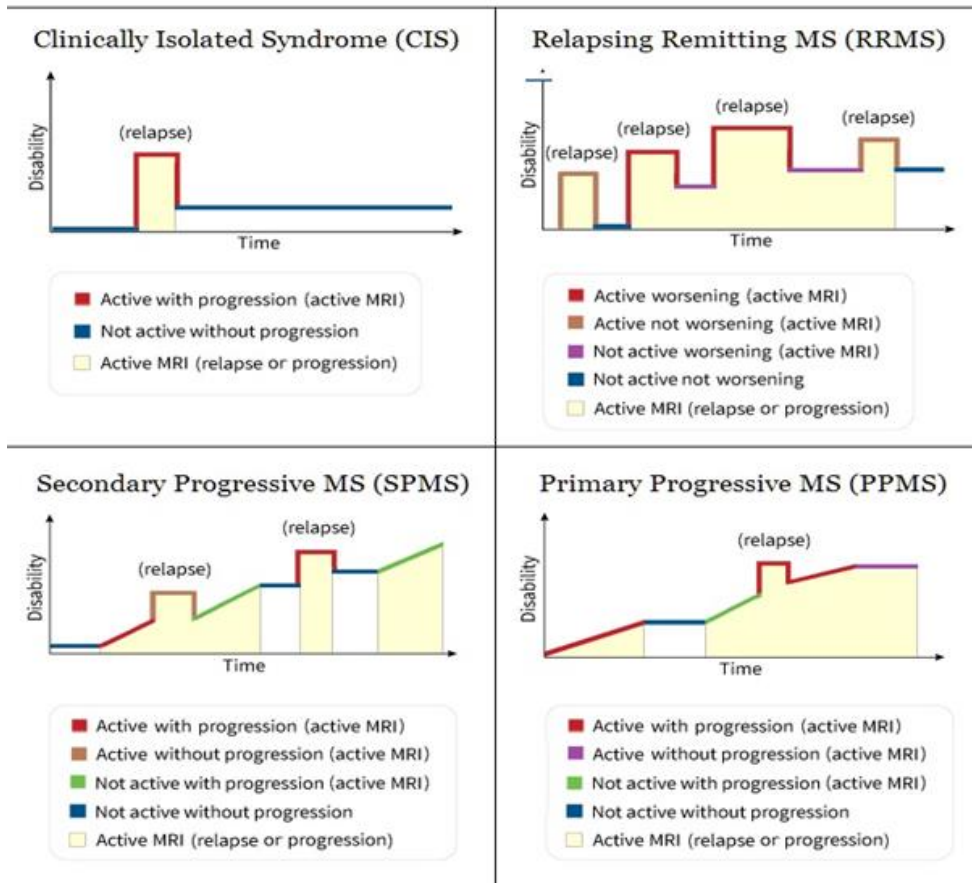
Cinsiyet dağılımı diğer MS formları gibi kadın baskındır. Sıklıkla 20 ile 45 yaş arası dönemde, akut veya subakut olarak başlayan ataklar tipik olarak 2-3 hafta içinde

semptomların şiddeti pik yapacak şekildedir. Bu tanıyı alan hastanın takiplerinde MS gelişirse bu durum ilk klinik olay adını alır. Günümüzde tedaviye tam olarak ne zaman başlanması gerektiği konusu tartışmalıdır(78, 79)

3. Relapsing-remitting MS (RRMS): En sık görülen MS klinik alt tipi olup multiple skleroz olgularının %85'ini oluşturur. Genellikle günler ve haftalar içerisinde (8-10 hafta) gelişen devamında tam ya da tama yakın düzelen ataklarla seyreder. Hastaların klinik durumu ataklar arasında stabildir. Atak dönemlerinde hastalık çok hafif ilerlebiliyorken çok nadiren ciddi yeti kaybı oluşabilir. İlerleyen dönemlerde sekonder progresif forma dönüşebilme özelliğine sahiptir. Relapsing-remitting MS hastalarının çoğu nihayetinde sekonder progresif faza girecektir. Çalışmalarda RRMS vakalarının %10-20'sinin PPMS'e ilerlediği, tedavisiz kalan hastaların çoğunluğunun 10-20 yıl içinde SPMS'e dönüştüğü izlenmiştir(80, 81).

4. Primer progressif MS (PPMS): Atak olmaksızın sürekli progresyon görülür. Bir yıl içinde sinsi başlangıçlı, ilerleyici bir süreç olur. Tüm MS'lilerin %15' ini oluşturur. Diğer MS tiplerinden çok farklı bir patogeneze sahiptir. Beyinde lezyonlar az olup medulla spinalis atrofi ve miyelopati ön plandadır. En yaygın görülen ve baskın olan klinik tablo spastik paraparezidir. Diğer klinik bulgular serebellar bozukluk, hemipleji, beyin sapı sendromları, görme kaybı ve kognitif bozukluklardır. Hastalık ortalama 40 yaşında başlar. Kadın ve erkeklerde eşit oranda izlenir. Bilinen mevcut tedavilere karşı dirençlidir(82, 83).

5. Sekonder progresif MS (SPMS): Relapsing-remitting MS gibi başlar, 2 ya da 3 ataktan sonra progresyon olur. Ataklar bu dönemde azalır. RRMS'li hastaların 25 yıllık takiplerinde hastaların yarısından fazlası sekonder progressif faza geçer. Sekonder progressif MS, relapsing remitting MS'e göre çok daha fazla miktarda kalıcı özrürlük sebebidir. Bazı araştırmacılar sekonder progressif MS'in relapsing remitting MS'in nihai sonu olduğunu ve relapsing-remitting MS'in devamı olduğunu düşünür, ayrı bir klinik antite olarak değerlendirmez(84).



Şekil 5: MS klinik fenotipik sınıflandırma(83)

2.1.9. Radyolojik izole sendrom (RİS)

MS'e ait herhangi bir yakınması ve klinik belirtisi ve muayene bulgusu olmayan, başka nedenlerle çekilen MRG'de yüksek oranda MS'i telkin eden lezyonları olan hastalara RİS denmektedir. Bu hastaların çoğunluğu baş ağrısı nedeniyle ayaktan başvuran hastalardır. Bu hastalar radyolojik olarak takip edilmelidir. Bu hastaların 5 yıl sonra MS tanısı konma oranı %30'dur. RİS'den klinik izole sendroma dönüş için geçen süre ortalama 2,3 yıldır. Asemptomik omurilik lezyonları, görsel uyarılmış potansiyel anormallikleri ve MRG'de kontrast tutan lezyonu olan hastaların MS'e dönme riski daha fazladır(85, 86).

2.1.10. MS değerlendirme lekleri

MS hastalarında yıllar içinde klinik kötüye gidiş izlenebilir. Bu klinik ilerlemeyi ve özürlülüğün gidişatını tanımlamak için en yaygın kullanılan skala genişletilmiş dizabilite durum skalasıdır (EDSS). EDSS'ye alternatif birçok skala bulunmakla beraber pratikte çok tercih edilmemektedirler. EDSS doğrusal olmayan bir değerlendirme olup normal nörolojik muayenenin 0, MS'e bağlı ölümün 10 olarak belirtildiği MS'in 0-10 arası değerlendirildiği bir skaladır. Bu skala ile sekiz farklı fonksiyonel sistemdeki nörolojik fonksiyon kayıpları ölçülür. Bu sistemler piramidal fonksiyonlar, serebellar fonksiyonlar, beyin sapı fonksiyonları, duysal fonksiyonlar, mesane-barsak fonksiyonları, görsel fonksiyonlar ve mental fonksiyonlar olarak sıralanabilir(87).

EDSS klinik çalışmalarda, hasta takiplerinde yaygın olarak kullanılsa da bazı kısıtlılıkları vardır. 1 puanlık artışlar her puan geçişinde farklı anlam taşımaktadır. Fonksiyonel sistemlerin değerlendirilmesi karmaşık ve subjektiftir. Bilişsel fonksiyonlar ve st ekstremitenin değerlendirilmesine duyarsız ve uzaktır. Kortikal fonksiyonların EDSS skorlarına katkısı sınırlıdır. Tam tersi piramidal ve serebellar fonksiyonların katkısı belirgindir(88).

Alternatif ölçeklerden özellikle MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) yaygın kullanım alanı bulmuştur. Amerika Birleşik Devleti MS derneği öncülüğünde geliştirilen bu ölçekte alt ekstremitte, st ekstremitte ve bilişsel işlevler test edilir. Alt ekstremitte işlevleri için 25 adım yürüme zamanı testi uygulanır. Bu testle hasta 2 defa yaklaşık 8 metre uzaklığa ne kadar sürede vardığına bakılır. Test 2 defa tekrarlanarak ortaması alınır. st ekstremitte işlevleri için 9 delik testi uygulanır. Bu test sağ ve sol eller için ikişer olmak üzere toplam dört defa tekrarlanan 9 tane çubuğun doğru eşleştiği deliklere mümkün olan en kısa sürede yerleştirilmesi esasına dayanır. Bilişsel işlevler için Paced Auditory Serial Additional Test (PASAT)'in 3 saniyelik versiyonu kullanılır (PASAT-3). Hastadan er saniye aralıklarla bir teypten duyduğu rakamlardan her defasında son iki rakamı toplaması istenir(89).

2.1.11. Tanı

Klinik bulguları oturmuş, MRG, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve uyarılmış potansiyeller tetkikleri tipik MS özelliğinde olan hastalarda MS tanısı koymak daha kolaydır. Ancak erken MS'te ve atipik durumlarda tanı koymal güçleşir(90). Jean Martin Charcot, nistagmus, tremor ve konuşma bozukluğu ile gelen bir hastaya klinik bulgularına dayanarak ilk defa MS tanısı koymuştur. Aynı zamanda hastalığın patolojik incelemesini de yapmıştır. Bugün MS için Charcot'un klinikopatolojik tanımı hala altın standarttır. Bu tanımda MS'in santral sinir sistemini multifokal olarak etkilemesi ve tekrarlayan veya progressif gidiş özelliği vurgulanmış; bir başka deyişle günümüzdeki mekanda ve zamanda yayılım özelliği vurgulanmıştır. MS tanısı hala klinik bir tanı olma özelliğini korumaktadır. Tanı daha çok öykü ve muayaneye dayanmaktadır. Bunun yanında MRG, BOS tetkiki ve uyarılmış potansiyeller özellikle VEP tanı için yardımcı tetkikler olarak kullanılmaktadır. Kesin tanıyı koyduracak bir laboratuvar tetkiki henüz yoktur(91).

Tanı için öncelikle MS'i telkin edecek SSS tutlumu ve klinik bulguların olması gerekir. Yardımcı tetkikler tanıyı desteklemek ve diğer tetkikler ayırıcı tanıyı yapmak için yapılır. Tanıyı desteklemek için kranial MRG tetkiki mutlaka, spinal MRG özellikle servikal MRG klinik gereklilik durumuna göre yapılır. BOS'ta oligoklonal bant (OKB) ve IgG indeksinin belirlenmesi MS tanısı için oldukça önemlidir. Uygun yöntemle bakılırsa MS hastalarının %90'ında BOS'ta OKB saptanır. Tanıyı desteklemek için VEP yapılarak optik sinir işlevi hakkında fikir edinilir(92).

MS tanısı için tüm dünya üzerinde bir ortak dil, konsensus oluşturmak adına 1950'lerden beri tanı kriterleri oluşturulmuştur. İlk geniş kabul gören Schumacher (1965), sonraları Poser kriterleri (1983) ve daha sonra 2001 de McDonald's kriterleri belirlenmiş, 2005, 2010 ve son olarak 2017'de McDonald's kriterleri bazı güncellemeler ile revize edilmiştir. 2001 yılında toplanan bir panelde McDonald kriterleri adında yeni tanı kriterleri geliştirilmiş ve panel sonunda bilimsel camiaya deklare edilmiştir. Bu tanı kriterlerinde MRG'nin tanı için artan değeri ve katkısı gözönüne alınarak ön plana çıkarılmış, uyandırılmış potansiyellerden VEP'in klinik önemi arttırılmış ve progresif MS tanı kriterleri eklenmiştir. BOS bulgularının tanıya katkısı korunmuş olup sadece

OKB pozitifliği değil immunglobulin G (IgG) indeks yüksekliği de destekleyici bulgular olarak kabul görmüştür. 2005'te BOS ile ilgili oluşan yanlış anlaşılma ve kafa karışıklığını ortadan kaldırmak için sadeleştirmeye gidilerek revizyona gidilmiştir(93, 94). 2010 yılında yapılan güncelleme ile 2001 ve 2005 McDonald kriterlerinin spesifitesi korunurken sensivite arttırılmış, zamanda ve mekanda yayılım kriterleri daha anlaşılır bir şekilde sadeleştirilmiştir ve 2017'de tekrar revizyona gidilmiştir. 2017 revizyonunda klinik kriterlerde değişiklik yapılmamış, zamanda yayılım kriterleri herhangi bir zamanda kontrast tutan ve tutmayan lezyonların birlikte olması veya önceki MRG ile karşılaştırıldığında yeni bir T2 veya kontrast tutan lezyon olarak belirlenmiştir. 2010 kriterlerinin aksine semptomatik/aseptomatik ayrımı ortadan kalkmıştır. Aynı zamanda BOS'ta OKB pozitifliği zamanda dağılım kriteri olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Mekanda dağılım kriteri olarak periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentorial ve medulla spinalis olarak belirlenen dört lokalizasyondan ikisinde MRG' de MS'e özgü bir veya daha fazla T2 lezyonunun izlenmesi olarak belirlenmiştir. Ayrıca kortikal/subkortikal ayrımı kalkmış ve jukstakortikal lezyonlar kortikal lezyonlara eşdeğer olarak belirlenmiştir. Panel tanı konduğunda hastalığın seyrinin değerlendirilerek hastalık tipinin ve aktivitesinin belirlenmesini ve periyodik olarak klinik takip ve değerlendirilmesinin yapılmasını önermiştir. 2017 revizyonunda da hastanın özellikleri kriterleri tam olarak karşılıyorsa ve klinik bulguları açıklayan daha iyi bir tanı yoksa ve yardımcı tanı bulgularıyla destekleniyorsa tanı "kesin MS" olarak kabul edilmektedir. Eğer bulgular MS'i akla getiriyor ancak tanı kriterlerini tam olarak karşılanmıyorsa tanı "olası MS" tir. Eğer klinik durumu açıklayacak daha akla yatkın ve uygun bir hastalık tanısı mevcut ise tanı "MS değil" olarak belirtilir(91, 95, 96).

Klinik olarak MS ile karıştırılabilecek birçok hastalık vardır. Bu sebeple MS tanı kriterleri ile sadece klinik özelliklerine göre bile kesin MS tanısı konulabilirse de günümüz nöroloji pratiğinde diğer ayırıcı tanıları dışlayarak desteklemek için ek tetkikler yapılması önerilmektedir(97).

Tablo 1: Modifiye McDonald's 2017 Kriterleri

Atak	Objektif klinik bulgulu lezyon sayısı	MS tanısı için gerekli ek veri
≥2 atak	≥2	Yok (a)
≥2 atak	1+ öyküde başka bir alandaki lezyona ait atak (b)	Yok (a)
≥2 atak	1	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG(c) ile mekanda yayılımın gösterilmesi
1 atak	≥2	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG(c) ile mekanda yayılımın gösterilmesi ve ek bir klinik atak veya MRG(d) ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB(e) varlığı
Sinsi progresyon	1 yıl klinik progresyon (retrospektif veya prospektif, ataktan bağımsız olarak)	Aşağıdakilerin 2'si • MS tipik (periventriküler, kortikal/ jukstakortikal veya infratentoryal) alanlarda ≥1 lezyon • Spinal kordda ≥2 lezyon • BOS-spesifik OKB varlığı
a: Mekanda ve zamanda yayılımı göstermek için ek bir teste gerek yoktur. Ancak beyin MRG tüm hastalara yapılmalıdır. Tanıyı destekleyecek yetersiz klinik ve MR bulguları olanlarda, tipik KİS olmayanlarda, atipik özellikleri olan hastalarda ek olarak spinal kord MRG ve BOS tetkiki yapılmalıdır. Bu tetkikler yapılmadıysa ya da negatifse MS tanısı koymadan önce dikkat edilmeli ve alternatif tanılar göz önünde bulundurulmalıdır. b: Atak için objektif nörolojik bulgular temelinde konulmuş klinik tanı en güveniliridir. Öyküdeki atağa ait dökümanite edilmiş objektif nörolojik bulgular yoksa, öykü enflamatuvar demyelinizan olaya ait tipik semptom ve klinik gelişim özelliklerini içermelidir. Ancak en az bir atak objektif bulgularla desteklenmelidir. Objektif kanıtların yokluğunda dikkatli olunmalıdır. c: MRG'de alanda yayılım; MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentoryal ve spinal kord) 4 alanın ≥2'sinde ≥1 lezyon olması d: MRG'de zamanda yayılım; herhangi bir zamanda çekilen MRG'de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların aynı anda bulunması veya takip MRG'sinde ilk MRG (çekildiği zamandan bağımsız olarak) referans alındığında yeni bir T2 hiperintens lezyonun ya da kontrast tutan lezyonun olması e: BOS-spesifik OKB varlığı zamanda yayılımı göstermez ama tanıda onun yerine geçer. MS: Multipl skleroz, SSS: Santral sinir sistemi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, BOS: Beyin omurilik sıvısı, OKB: Oligoklonal band		

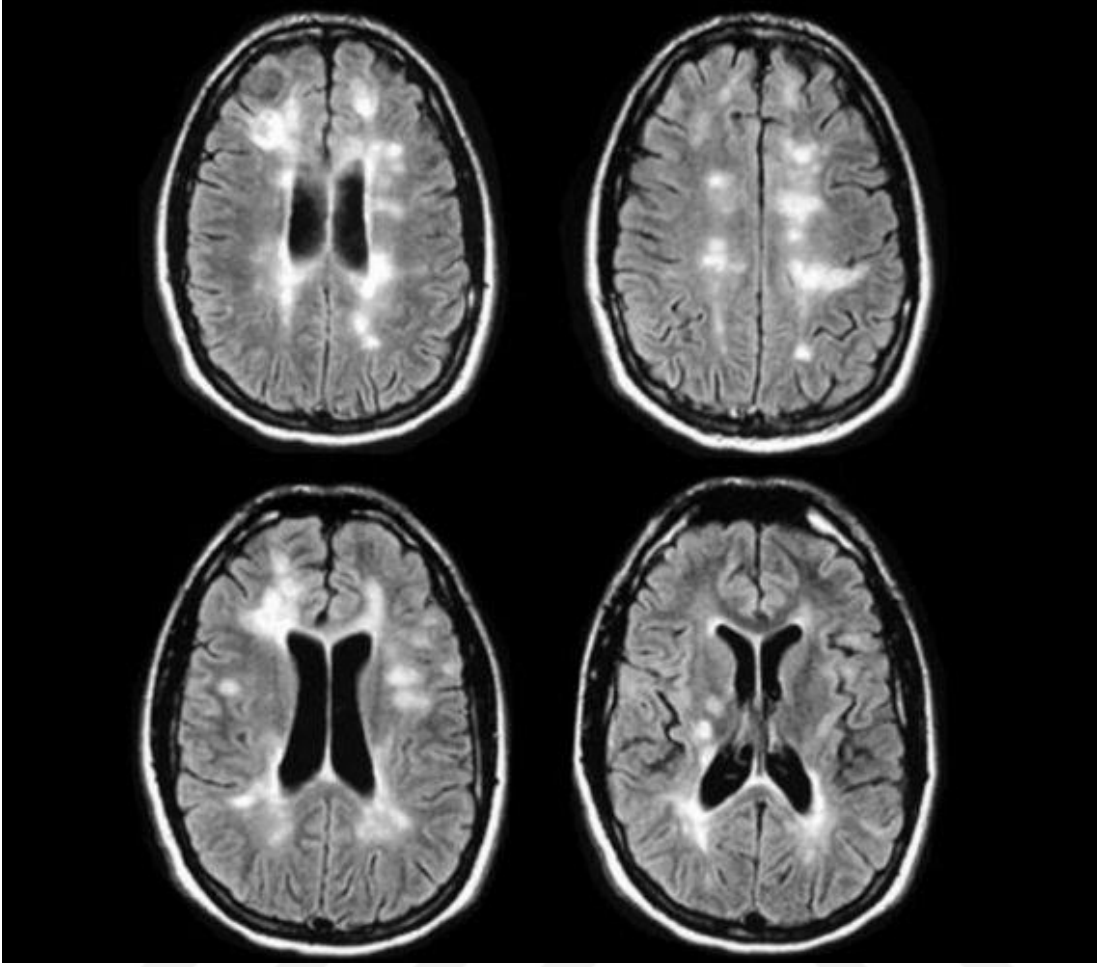
2.1.12. MS tanısında yardımcı tetkikler

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MS tanı ve takibinde klinik durumdan sonra en önemli yere sahip olan incelemedir. MRG yüksek yumuşak doku çözünürlüğü sayesinde MS lezyonlarını ayrıntılı bir biçimde gösterir. MRG lezyonları saptamada hassastır fakat kesin tanı koyulmasında bazı kriterlerin kullanılması gerekliliği doğmuştur. Bu zamanda ve mekanda yayılım olup tanı bölümünde bahsedildi(98).

MS için tipik periventriküler demiyelinizan lezyonlar başlıca özellikleri ovoid, ventriküle dik, korpus kallozum veya çevresinde, 3 mm veya üzeri geç dönemde birleşme eğilimde olmaları şeklinde özetlenebilir. İnfratentoriyal plaklar genellikle ponsta lokalize olup, derin serebellar beyaz cevherde ve bazen kortikal-subkortikal sınırda bulunabilir. Jukstakortikal plaklar genelde korteksin hemen altında beyaz cevherde izlenirler ve bu jukstakortikal plakların U liflerini tutması MS için tipiktir. %10-15 oranında gri madde etkilenmesi görülebilir(99).

MRG görüntüleme fetüs üzerine zararlı etki gösterilmemiş olmakla beraber yüksek klinik gereklilik yoksa ilk trimesterde önerilmez(100).



Şekil 6: Tipik MS plakları(101)

Beyin Omurilik Sıvısı İncelemeleri

BOS'ta OKB pozitifliği ve IgG indeks yüksekliği MS tanısı için önemli bir bulgudur. Bu bulgular intratekal IgG sentezini göstermektedir. OKB'nin pozitif olması ve IgG indeksinin yüksek olması MS tanısını desteklemekle beraber MS için spesifik değildir. Beyin ve beyin zarlarının enfektif, immünolojik ve diğer inflamatuvar durumlarında artış göstermektedir. IgG indeksi, BOS ve serum IgG düzeylerinin oranının, BOS ve serumdaki albumin düzeyi oranına bölünmesi ile elde edilir. 0,7 üzerindeki değerler artmış IgG indeksi olarak kabul edilir. OKB, intratekal IgG

sentezinin kalitatif göstergesidir. Spesifitesi ve sensitivitesi IgG indeksinden daha fazladır. MS'in başlangıcında negatif bulunabilir, ilerleyen dönemlerde pozitif hale gelebilir. Pozitif saptandığında ise daima pozitif olarak kalır. BOS'da OKB'nin pozitif, serumda negatif olması (tip 2), ya da BOS'da serumdan daha fazla band gözlenmesi (tip 3) SSS'de immünolojik aktivasyonun varlığını göstermektedir. İzoelektrik fokuslama yöntemi ile kesin MS tanılı hastalarda %90 oranında OKB pozitifliği izlenmektedir(102, 103).

BOS'ta OKB ve IgG indeksi dışında yapılan bazı rutin tetkikler bulunmaktadır. Bu tetkiklerin MS tanısına katkısından çok ayırıcı tanıya yardımcı olması ve MS ile karışabilen bazı tanıların dışlanmasını nedeniyle çalışılır. Bu nedenle mutlaka yapılması önerilmektedir. MS'li hastalarda BOS görünümü berrak, basıncı ve şeker düzeyi normaldir. Olguların 2/3'ünde protein düzeyi normal bulunmaktadır. 1/3 olguda ise hafif düzeyde protein yüksekliği (0,5-0,7 g/L) saptanabilir. BOS'ta hücre sayısı 0-20/mm³ 'dür ve genellikle lenfosit ağırlıklıdır. BOS'ta >50 /mm³ hücre gözlemlendiğinde ise ayırıcı tanı tekrar gözden geçirilmelidir(104, 105).

Görsel uyarılmış potansiyel (VEP)

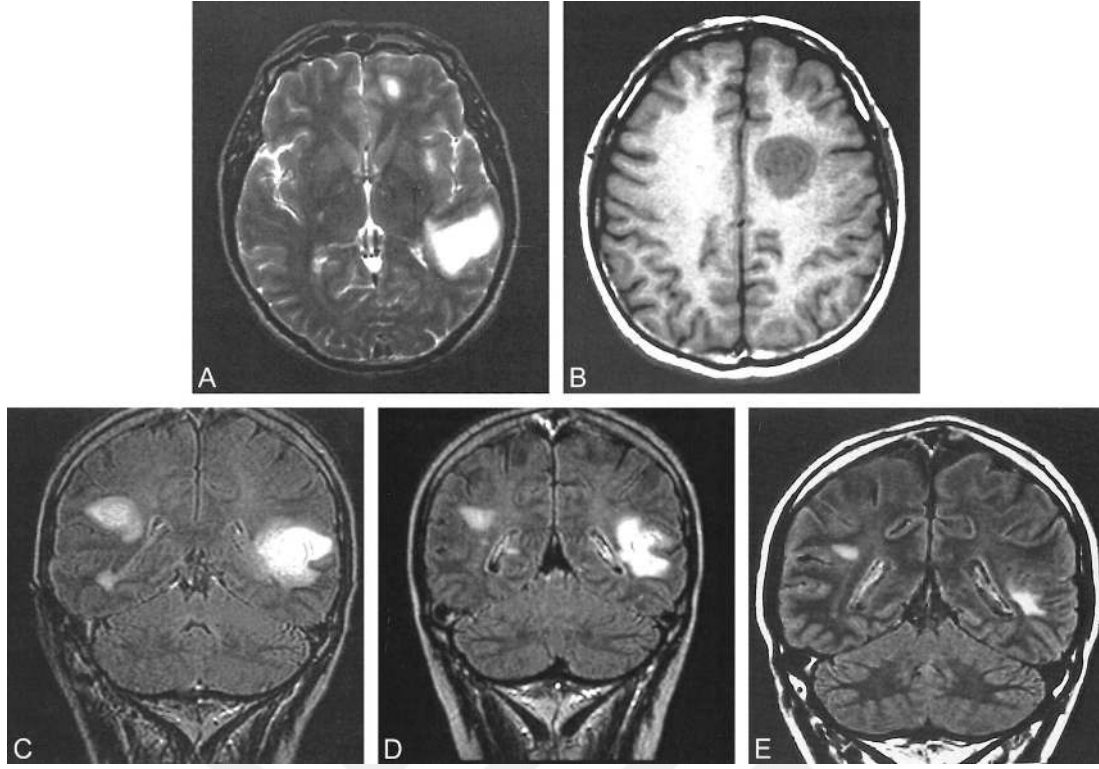
Bir göze flaş veya dama tahtası şeklinde değişen görsel uyarılar verilerek oksipital korteks üzerinden uyandırılmış potansiyeller elde edilir. VEP kaydı sırasında N75-P100-N135 dalgaları elde edilir. Yalnızca demiyelinizasyon olduğu optik nörit atağında P100 latansı uzarken, amplitüd genellikle değişmez. Amplitüd düşüklüğü aksonal yıkımı gösterir. Demiyelinizasyon ve aksonal hasar birlikte olduğu durumlarda hem latans uzar hem de amplitüd düşer. VEP optik sinir lezyonlarına oldukça duyarlı bir incelemedir(106).

2.1.13. Ayırıcı tanı

MS için kesin bir laboratuvar, radyolojik, genetik vb. bir tanı tetkiki olmadığı için MS bir dışlama tanısıdır. MS ile benzer klinik özellikler gösteren hastalıklar ayrıntılı öykü ve nörolojik muayene ile görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar incelemeleri ile dışlanmalıdır. Kliniği atipik olan ve radyolojik görüntülemesinde anlamlı lezyon izlenmeyen hastalarda ayırıcı tanı daha da önemlidir.

MS ile ilişkili primer SSS hastalıkları

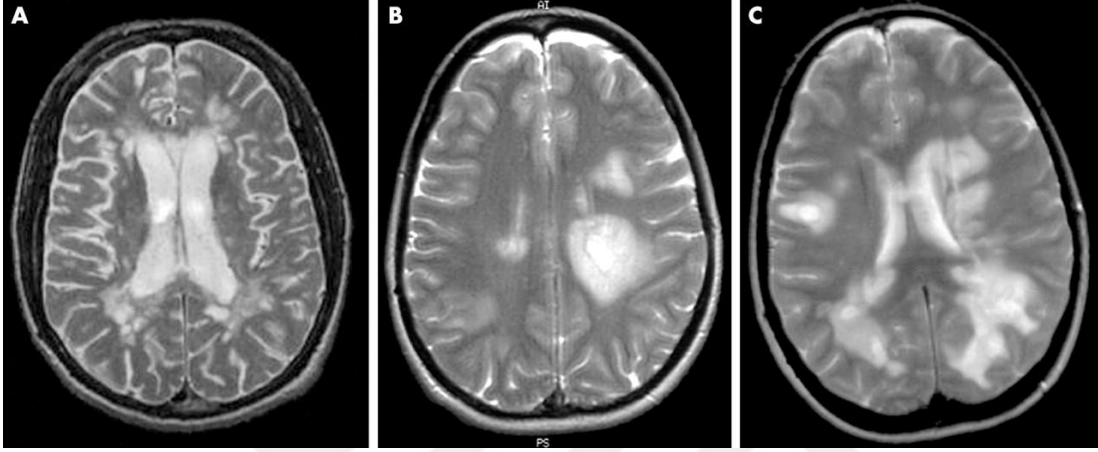
Balo'nun Konsantrik Sklerozu: Monofazik, ilerleyici ve sınırlı dağılımı olan demiyelinizan bir hastalıktır. Eskiden ölümcül bir hastalık olarak bilinirken, kötü prognozlu olmayan vakalar da bildirilmiştir. Genellikle erken yaşlarda görülür. Hastalar baş ağrısı, afazi, parezi, kognitif bozukluk gibi çok çeşitli klinik bulgular ile başvurabilirler. Kesin tanı histopatolojik olarak konulur. Fakat MRG değişiklikleri olan konsantrik soğan zarı şeklinde içiçe geçmiş halkalar veya T2 ve T1 helezon şeklindeki lezyonlar tanı koydurabilir. Genellikle hemisferik ve kitle etkisi olan tek lezyon izlenmesine karşın, infratentorial, spinal kord ve optik kiazmada lezyonlar bildirilmiştir. Rutinde biyopsi önerilmez. Tedavi olarak 3-10 gün IV pulse steroid kullanılabilir(107).



Şekil 7: Balo'nun konsantrik sklerozu MRG görüntüleri(108)

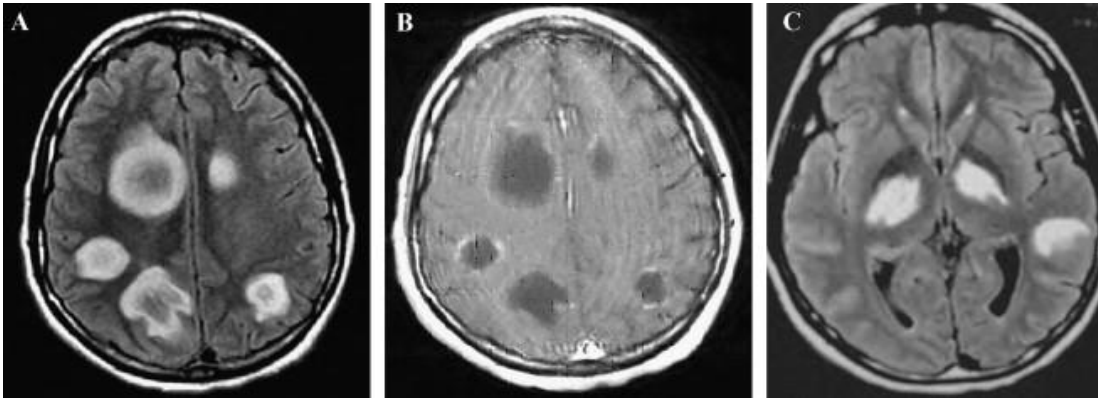
Akut Dissemine Ensefalomyelit (ADEM): ADEM, santral sinir sisteminin genellikle enfeksiyondan sonra, otoimmün, akut ve hızlı ilerleyen demiyelinizan bir hastalıdır. Çoğunlukla viral etkenler tarafından tetiklenir. Monofaziktir, nadir olarak nüksleri vardır. Nüks olursa MS düşünülmeli. Bazen MS'in ilk atağı ADEM benzeri bir tablo ile gelebilir. Çocuklarda erişkinlere göre daha sık izlenir. Olguların yarısından fazlasında aşı ve enfeksiyon (üst solunum yolu, gastrointestinal) öyküsü vardır. Hastalar genellikle hastaneye yatmayı gerektirecek ciddi bir tablo ile acil servise başvururlar. Ateş, konfüzyon, baş ağrısı, kusma, ataksi, parezi, optik nörit gibi tablolar ile gelebilirler. Tanı klinik, MRG ve BOS incelemesi ile konulur. MRG'de beyaz cevher, gri cevher, bazal ganglion, talamus, beyin sapı, serebellum ve medulla spinalis gibi yerleşim yeri ve boyutları heterojen, iki taraflı, asimetrik, T2 ve FLAIR hiperintens, T1 hipointens lezyonlar olabilir. Kontrastlı sekanslarda genelde lezyonlar yaşıt olmakla birlikte bazı lezyonlar sönmüş veya sonra görülebilirler. T1 sekanslarında kara delik görülmez. Laboratuvar bulgularında lökositoz ve akut faz reaktanlarında artış tanıyı destekler. BOS

1/3 olguda normaldir; bunun dışında 100 mg/dl'yi geçmeyen protein artışı ve hücre sayımında lenfositik pleositoz görülebilir. Tedavisinde IV metilprednizolon 3-5 gün verildikten sonra 4-6 hafta oral idame şeklinde kullanılması önerilir. Steroid dirençli olgularda IVIG verilebilir. Dirençli olgularda sınırlı veri olsa da plazmaferez bir seçenek olarak görülmektedir. Genellikle tam remisyon veya hafif sekelli iyileşme görülür. Nadiren fulminan seyirli olgu bildirimleri bulunmaktadır(109, 110).



Şekil 8: ADEM MRG görüntüleme(111)

Marburg Hastalığı: Marburg'un MS tipi, klinik belirtilerin başlaması ile bir sene içinde hızlı progresyon gösteren mortal seyreden nadir, monofazik bir varyanttır. Serebral, serebellar ve medulla spinalis lezyonları birlikte görülür. Marburg tarafından yapılan tanımlamadan bu yana literatürde az sayıda olgu bildirilmiştir. Genellikle tipik MS tedavisine yanıt vermemesi dolayısıyla Marburg varyantından şüphelenir(112).



Şekil 9: Marburg tipi MS (113)

Nöromyelitis Optica (NMO): NMO genellikle optik sinir ve spinal tutulum ile seyreden ciddi, otoimmün demiyelinizan bir hastalıktır. MS'in bir alt grubu olarak değerlendirilirken Aquaporin-4'e karşı antikorların keşfedilmesi ile hedefi belli antikor aracılı ayrı bir hastalık olarak kabul edilmiştir. Anti-MOG NMO hastalarında görülen başka bir antikordur. Anti-AQP4'e göre daha nadirdir. Daha çok optik sinir tutulumu ile giden hastalarda pozitif olduğu bildirilmiştir. Tanı kriterlerin tanımlanması ile kriterleri tam karşılamayan ve de klinik ve/veya radyolojik olarak MS'ten farklı demiyelinizan hastalıklar NMO spektrum bozuklukları (NMOSD) olarak adlandırılmaktadır. Kadınlarda daha sık görülmektedir. Bu oran 9/1' dir. Sıklıkla dördüncü dekatta görülse de çocuk ve ileri yaş grubunda da görülebilir. MS'den ayırıcı tanısı önemlidir. Bazı olgular MS gibi başlayabilir. SLE, Sjögren, Nörobeçet hastalığı, ADEM, spinal tümörler ile karışabilir. BOS bulguları MS'ten belirgin şekilde farklılık gösterir. MS'te tanısız bir dayanak olan OKB pozitifliği AQP4 antikor pozitif hastaların çok azında bulunur. Ataklar süresince BOS'ta nötrofilik pleositoz görülebilir. AQP4-antikoru esas olarak kandaki plazma hücrelerinde üretiliyor olup kandan bakılması önerilir. Spinal MRG, tanı ve ayırıcı tanı oldukça önemlidir. Üç ya da daha fazla omurga segmenti boyunca uzanan uzun kord lezyonları tipik olsa da kısa segment tutulumu olan olgular da vardır. Area postrema tutulumuna bağlı kusma olguların yarısına yakın bir kısmında görülmektedir. Atak tedavisi 3-10 gün süre ile IV metilprednizolon verilmesi, yanıt yoksa plazmaferez yapılması önerilir. Koruyucu tedavi olarak rituksimab, azotiopürin, metotreksat, mitoksantron ve mikofenolat mofetil verilebilir. Tekrarlayıcı bir hastalık olduğu için bu koruyucu tedaviler ortak görüş birliği olmasa bile 5 yıl kullanılması önerilir. Son çalışmalar IL-6' nın NMO'da rol oynadığını ve NMO'lu hastalarda NMO-IgG üreten plazmablastların kalıcılığına katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür. Bir IL-6 reseptör bloker antikoru tocilizumab diğer terapilere yanıtız NMO olgularında bir tedavi seçeneği olduğu öne sürülmüştür(114-116).

MS ile karışabilecek sistemik hastalıklar

- Enfeksiyon hastalıkları

Virüsler (Herpes, Kızamık, retrovirüs, John Cunningham Virus (JCV))

Bakteri (Brusella, Klamidya, Lyme, Sfiliz)

- Genetik hastalıklar:

Wilson hastalığı

Hereditör spastik paraparezi,

Peroksizmal hastalıklar (Adrenolökodistrofi)

Mitokondriyel sitopatiler

Hereditör serebroretinal vaskülopati

Lizozim enzim eksiklikleri (Fabry hastalığı, Metakromatik lökodistrofi)

- Vasküler hastalıklar

Antifosfolipid antikor sendromu

Vaskülitler

Serebral Otozomal Dominant Arteriopati Subkortikal Enfarkt ve Lökensefalopati (CADASIL)

- İnflamatuvar hastalıklar:

Behçet Hastalığı

Nörosarkoidoz

Kollojen doku hastalıkları (Sistemik Lupus Eritematozus, Sjögren Sendromu, Sistemik Skleroz, Mikst konnektif doku hastalığı)

- Metabolik hastalıklar:

Vitamin eksiklikleri (B12, Folik asit)

Mineral eksiklikleri

- Psikiyatrik hastalıklar

- Kronik yorgunluk sendromu

- Komplike migren

- Korioretinit

- Tümörler

- Toksik hastalıklar (Nitrik Oksit (NO) zehirlenmesi, radyasyon) (117, 118)

2.1.14. Tedavi

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

Akut Atak Tedavisi:

MS atakta tedavi olarak tedavi yanıtına göre 3-10 gün süre ile IV 1000 mg metilprednizolon verilir. Bu tedaviye yanıtı olmayan olgularda, ciddi nörolojik defisit ile gelen hastada plazmaferez yapılabilir(119).

Koruyucu Tedavi:

RRMS'te hastalık seyrini olumlu yönde değiştirdiği saptanan ajanlar immünmodülatuar ilaçlar (IMT) ve immünsupresif ajanlar ile diğer tedavi seçenekleri olarak ikiye ayrılabilir. Biz tedavileri 1. basamak, 2. basamak ve 3. basamak tedaviler olarak 3 ayrı başlıkta inceleyeceğiz.

Birinci basamak tedaviler:

İnterferonlar (IFN): Alfa ve beta olmak üzere iki tip interferon bulunur. MS'te IFN beta kullanılmaktadır. IFN beta'nın IFN beta 1a ve IFN beta 1b olmak üzere iki şekli vardır. İnterferon β ; antiviral, anti-proliferatif ve immünomodülatuar özelliklere sahiptir. Klinik olarak atak süresini ve sıklığını, radyolojik olarak ise yeni plak oluşumunu ve lezyon yükünü azalttığı gösterilmiştir.

T hücre aktivasyon inhibisyonu, otoreaktif T hücrelerinin apoptozu, lökositlerin KBB geçişinin önlenmesi ve inflamatuvar sitokinlerin düzenlenmesi gibi farklı mekanizmalar üzerinden etki göstermektedir.

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

IFN beta 1b nin piyasada gün aşırı 8 milyon ünite subkutan yapılan formu bulunmaktadır. RRMS formu dışında sekonder progresif formda da etkili olduğu saptanmıştır. IFN beta 1a'nın haftada 3 gün subkutan 6 milyon ünite (22 mg.) veya 12 milyon ünite (44 mg.) uygulanan formu ile sadece RRMS'de kullanılan, haftada bir gün 6 milyon ünite intramüsküler uygulanan piyasa formu mevcuttur(120-122).

Glatiramer Asetat: Miyelin bazik proteininin (MBP) yapısını taklit eder. MBP ile rekabete girip Th2 ve Treg gibi hücrelerin aktivasyonu ile otoreaktif T hücrelerini suprese eder yani immünomodulator ve nöroprotektif etkileri vardır. Klinik olarak atak sıklık ve şiddetini, radyolojik olarak da yeni plak oluşumunu ve lezyon yükünü azaltan etkileri vardır. RRMS’de 20 mg. subkutan her gün ya da 40 mg. haftada 3 gün uygulanır. Yan etki olarak enjeksiyon yeri reaksiyonu, kızarıklık, göğüste sıkışma hissi, dispne ve anksiyete yapabilir. Progresif MS’te endike değildir. Gebe kalındığında kesilmesi önerilmektedir. Gebelik kategorisi B’dir. Son dönemde artan sayıda gebelik ve emzirmede güvenli olduğunu belirten yayınlar vardır(123, 124).

Teriflunamid, romatoid artrit için kullanılan leflunomidin aktif metabolitidir. Teriflunomid pirimidin sentezi için gerekli olan mitokondrial enzim dihidrooratat dehidrogenaz aktivitesini azaltır. T lenfosit çoğalması büyük oranda pirimidin sentezine bağlıdır. Teriflunamidin yarılanma süresi iki haftadır. Tedaviyi ani olarak kesmeyi gerektirecek yan etkileri ortadan kaldırmak için eliminasyonu hızlandıran kolestiramin tedavisi verilebilir. Günde bir kez alınan 7 veya 14 mg’lık tabletler halinde piyasaya sürülmüştür. Özürlülük üzerine etkin olan doz 14 mg’dır. Gebelik kategorisi X olup tedavi öncesinde mutlaka gebelik olmadığı kesinleştirilmelidir. 6 ayda bir KCFT ile takibi yapılmalıdır. Steven-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz dahil şiddetli deri reaksiyonları bildirilmiştir(125).

Dimetil Fumarat: Dimetil fumarate RRMS formlarına sahip hastalarda endikedir. Dimetil fumarat ve onun primer metaboliti olan monometil fumarat MSS’deki oksidatif stres ilişkili nöronal ölümü ve miyelin hasarını önlemektedirler. Günde iki kere oral yolla 120 mg, 7 gün sonra günde 2 kere 240 mg şeklinde kullanılır. Karın ağrısı, deri kızarması, ishal en sık görülen yan etkilerdir(126, 127).

İkinci basamak tedaviler:

Fingolimod, 10 yaş ve üzerinde RRMS hastalarının tedavisinde kullanılan bir sfingozin 1-fosfat (S1P) reseptör modülatörüdür. T lenfositlerin MSS’ye girişinin engellenmesi fingolimodun MS üzerine yararlı etkisinin ana mekanizmalarından biridir. Fingolimod

in vivo sfingozin kinaz ile fosforile olarak S1P reseptörlerinden S1P1, S1P3, S1P4 ve S1P5'e yüksek afinite ile bağlanmaktadır. S1P reseptörleri lenfositler, düz kas hücreleri, kardiyak miyositler, nöronlar, astrositler, mikroglia, oligodentrositler üzerinde bulunur. S1P1 başlıca lenfositler üzerinde eksprese edilir ve fingolimodun MS'teki terapötik etkinliği için başlıca hedeftir. Fingolimodun aktif şekli olan fingolimod-fosfat S1P1'in güçlü bir antagonisti şeklinde davranarak T hücre yüzeyinde S1P1'e bağlanıp reseptörün internalizasyonuna yol açar; bu durum hücreyi S1P'nin hücreden ayrılma sinyali karşısı cevapsız hale getirir. Böylece fingolimod CCR7-negatif efektör bellek T hücrelerinin dolaşıma salınmalarını etkilemezken CCR7-pozitif otreaktif merkezi bellek T hücrelerinin lenf nodlarında seçici olarak tutulmalarını sağlamaktadır. Bu seçici etki ile fingolimod-fosfat lenfositlerin lenf nodlarından çıkış kapasitesini engelleyip, lenfositlerin sayısının azalmasından ziyade aslında yeniden dağılımını sağlamaktadır. Bu redistribüsyonun sinir inflamasyonu ve sinir dokusu hasarı ile ilişkili olan patolojik lenfosit hücrelerinin (proinflamatuvar Th17 hücreleri dahil) MSS'ye infiltrasyonu azalttığı hayvan deneylerinde gösterilmiştir(128).

Fingolimodun önerilen dozu günde 1 kez oral olarak alınan 1 adet 0,5 mg kapsüldür. Gebelik kategorisi C'dir. Tedavi sırasında kadınlar gebe kalmamalıdır ve etkin doğum kontrolü önerilir. Eğer tedavi altında iken gebe kalınırsa tedavi kesilmesi önerilir(129).

Fingolimod tedavisine başlamadan önce hastaların su çiçeği hastalığı geçirmiş olması gerekmektedir. Bu sebeple kanda Varicella Zoster IgG antikoru bakılmalıdır. Negatif olan olgular 2 ay süre ile ayda bir aşılanmalı ve antikor pozitifleşince tedaviye geçilmelidir. Tedaviye başlanmadan önce göz ve kardioloji muayenesi yapılmalıdır. İlk doz 6 saat gözetim altında ve kardiak monitörizasyon ile takip edilmelidir. Hastaların 1. ay, 3. ay ve daha sonra 3 ayda bir tam kan sayımı, KCFT değerlendirilmesi önerilmektedir. Tam kan sayımında lenfosit sayısı $<200/\text{mm}^3$ 'ün altına düşerse tedavi kesilmelidir. KCFT normal üst sınırın 5 katı yüksekliğine çıktığında tedaviye ara verilmelidir. 3. veya 4. ayda maküla ödemi yan etkisi açısından oftalmolojik muayene yaptırılmalıdır(130).

Natalizumab: Natalizumab, RRMS formlarına sahip hastaların tedavisinde monoterapi olarak endikedir. $\alpha 4$ integrin adezyon reseptörünü bağlar ve kan beyin bariyerinde immün hücre göçünü engeller. $\alpha 4$ integrin, inflamatuvar lenfositler ve monositlerin yüzeyinde eksprese edilir. Ve Th-1 hücre migrasyonuna aracılık etmek için kritik bir rol oynar.

Natalizumab tedavisi sırasında, latent John Cunningham virüsünün (JCV) reaktivasyonuna bağlı olarak gelişen progressif multifokal lökoensefalopati (PML) vakalarının saptanması nedeniyle ilacın klinik kullanımına ciddi kısıtlama gelişmiştir. Bu tedaviyi alan hastaların 6 ayda bir JCV indeksi bakılarak yakın takibi önerilir. Natalizumab 4 haftada bir, 300 mg iv olarak kullanılır(131).

Okrelizumab: Humanize anti-CD20 monoklonal antikoru olan Ocrelizumab 2017 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Ocrelizumab, normal bağışıklık fonksiyonunu korurken, seçici olarak CD20 eksprese eden B hücrelerini tüketir. Önerilen dozaj, 6 ayda bir intravenöz yolla uygulanan 600 mg'dır. Uluslararası çalışmalarda diğer tedaviler göre yıllık atak oranlarını ve doğrulanmış sakatlık progresyon riskini önemli ölçüde azalttığı görülmüştür. Ocrelizumab çalışmalarında görülen en yaygın yan etkiler hafif ve orta şiddetli infüzyonla ilişkili reaksiyonlar ve enfeksiyonlardır(132, 133).

Kladribin: Kladribin molekülü nükleozid deoksiadenozin analogudur ve önilaçtır. Pürin halkasındaki Klor atomu sayesinde adenozin deaminaz (ADA) tarafından degradasyondan korunur ve kladribin ön ilacının hücre içinde kalış süresi artar. Takibinde kladribinin aktif trifosfat formuna 2-kloro deoksiadenozin trifosfat (Cd-ATP) fosforilasyonu, hücre içi yüksek deoksisitidin kinaz, görece düşük 5'-Nükleotidaz oranları nedeniyle özellikle lenfositlerde etkin seviyede görülür. Yüksek deoksisitidin/5'-Nükleotidaz oranı hücre içinde akümülyasyonuna ve lenfositlerin özellikle hücre ölümüne duyarlı olmasına yol açar. Daha düşük deoksisitidin/5'-Nükleotidaz oranı diğer kemik iliği derive hücrelerin lenfositlere göre daha az etkilenmesini sağlar. Deoksisitidin kinaz, kladribin ön ilacın aktif trifosfat formuna dönüşmesine hız kısıtlayıcı enzimdir. Böylece bölünen ve bölünmeyen T ve B hücrelerinin seçici depleksiyonunu sağlar. Cd-ATP'nin primer apoptoz indükleyen mekanizması DNA sentezine ve mitokondriyal fonksiyona olan direkt ve indirekt

etkilerine bağlıdır. Bölünmekte olan hücrelerde aktif kladribin DNA sentezine müdahale ederken dinlenmekte olan hücrelerde DNA'da tek sarmal kırıklara yol açar. Kladribin kaspaz bağımlı olan ve olmayan apoptozu da indükler. MS'te kladribinin terapötik etkisi tam olarak açıklanamamıştır ama B ve T lenfositler üzerine olan predominant etkisi MS merkezindeki immün olay kaskadını yarıda kesmektir(134).

Uygulanışı her tedavi kürü için yıl başında 3,5 mg/kg'dır. Her bir tedavi kürü 2 tedavi haftasından oluşur. İlk tedavi haftası birinci ayın başında, ikinci tedavi haftası aynı tedavi yılının 2. ayının başındadır. Her tedavi haftası bir hastanın tek seferde vücut ağırlığına göre 10 mg ya da 20 mg alacağı 4 ya da 5 günü içerir. 2 tedavi kürünün tamamlanmasından sonra 3. ve 4. yıl ek kladribin tedavisi gerekli değildir. 4 yıl sonra yeniden tedaviye başlanması ile ilgili çalışma yapılmamıştır. Eğer bir doz atlanır ise aynı gün içinde hatırlanır hatırlanmaz tedavi şemasına göre alınmalıdır. Atlanan doz bir sonraki gün, o günün dozu ile alınmamalıdır. Atlanan doz olması durumunda, hasta günlük dozu artırmadan tedavi süresini atladığı zaman kadar uzatır. Lenfosit sayısı tedaviye başlamak için normal, ikinci yıl tedaviye başlamak için en az 800/mm³ olmalıdır. Lenfosit sayısı bu rakamdan düşük ise gereklilik halinde 6 ay beklenir; normal seviyeye gelmez ise hasta bir daha kladribin kullanmaz(135, 136).

Tedaviye başladıktan sonra 2. ve 6. aylarda lenfosit sayısı bakılır. Kladribin immün sistemi etkileyebilir ve enfeksiyonları arttırabilir. Tedaviden önce HIV, aktif tüberküloz, aktif hepatit ekarte edilmelidir. Varicella zoster virus öyküsü yok ise antikor negative hastalarda aşı yapıp 4-6 hafta sonra tedaviye başlanır. Kladribin ile herpes zoster insidansı atılmıştır. Lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ ise local standart prosedürdeki anti herpes profilaksisi için değerlendirilmeli. MS klinik çalışmalarında kladribin ile PML olgusu yoktur(136, 137).

Aktif malignitesi olan hastalarda kladribin kontrendikedir. Uzun dönem takiplerde kladribin ile tedavi edilen hastalarda maligniteler daha sık görülmüştür. Canlı ya da zayıflatılmış aşılarından 4-6 hafta sonrasına kadar kladribin başlanmamalıdır. Hasta tedavi altında ise beyaz küre sayısının normale dönmesi beklenir(138, 139).

Üçüncü basamak tedaviler:

Alemtuzumab, RRMS formları olan hastaların, tedavisinde endikedir. Güvenlik profili nedeniyle, alemtuzumab kullanımı genellikle, MS tedavisi için endike olan iki veya daha fazla ilaca yetersiz yanıt veren hastalara ayrılmalıdır. Alemtuzumab, T (CD3+) ve B (CD19+) lenfositlerinde yüksek düzeylerde, doğal öldürücü hücreler, monositler ve makrofajlarda daha düşük düzeylerde bulunan bir hücre yüzeyi antijeni olan CD52'ye bağlanmaktadır. Nötrofiller, plazma hücreleri ya da kemik iliği kök hücrelerinde CD52 ya çok az tespit edilmiş ya da hiç edilmemiştir. Alemtuzumab, T ve B lenfositlerine hücre yüzeyinde bağlandıktan sonra, antikora bağımlı hücresel sitoliz ve kompleman aracılı lizis yoluyla etki göstermektedir(140).

Alemtuzumab'ın önerilen dozu, 2 başlangıç tedavi kürü için ve gerekli ise 2 ilave tedavi kürüne kadar, IV infüzyon yoluyla uygulanan günlük 12 mg'dır. Tedaviden önce PPD ve akciğer grafisi ile tüberküloz açısından değerlendirilmelidir. Aynı zamanda hepatit markerları, serum kreatin ve tiroid fonksiton testleri bakılmalıdır(141, 142).

Semptomatik Tedaviler

MS seyrinde; spastisite, yorgunluk, ağrı, depresyon ve diğer psikiyatrik bozukluklar, mesane-bağırsak disfonksiyonu, cinsel işlev bozukluğu, tremor, kognitif işlev bozukluğu, epileptik nöbetler gibi çok farklı belirti ve bulgular gelişebilir. Bu belirti ve bulgular, beyin ve spinal korddaki inflamatuvar demiyelinizasyona bağlı direk olarak gelişebileceği gibi kullanılan farmakolojik tedaviler ve bununla ilişkili indirek belirtiler olarak da gelişebilir. Bu belirtilerin semptomatik olarak tedavi edilmesi ve MS'e bağlı çeşitli nörolojik defisitler gelişen hastalarda rehabilitasyon uygulamaları ile özürlü yaşamı kolaylaştıracak tekniklerin öğretilmesi büyük önem taşımaktadır(143).

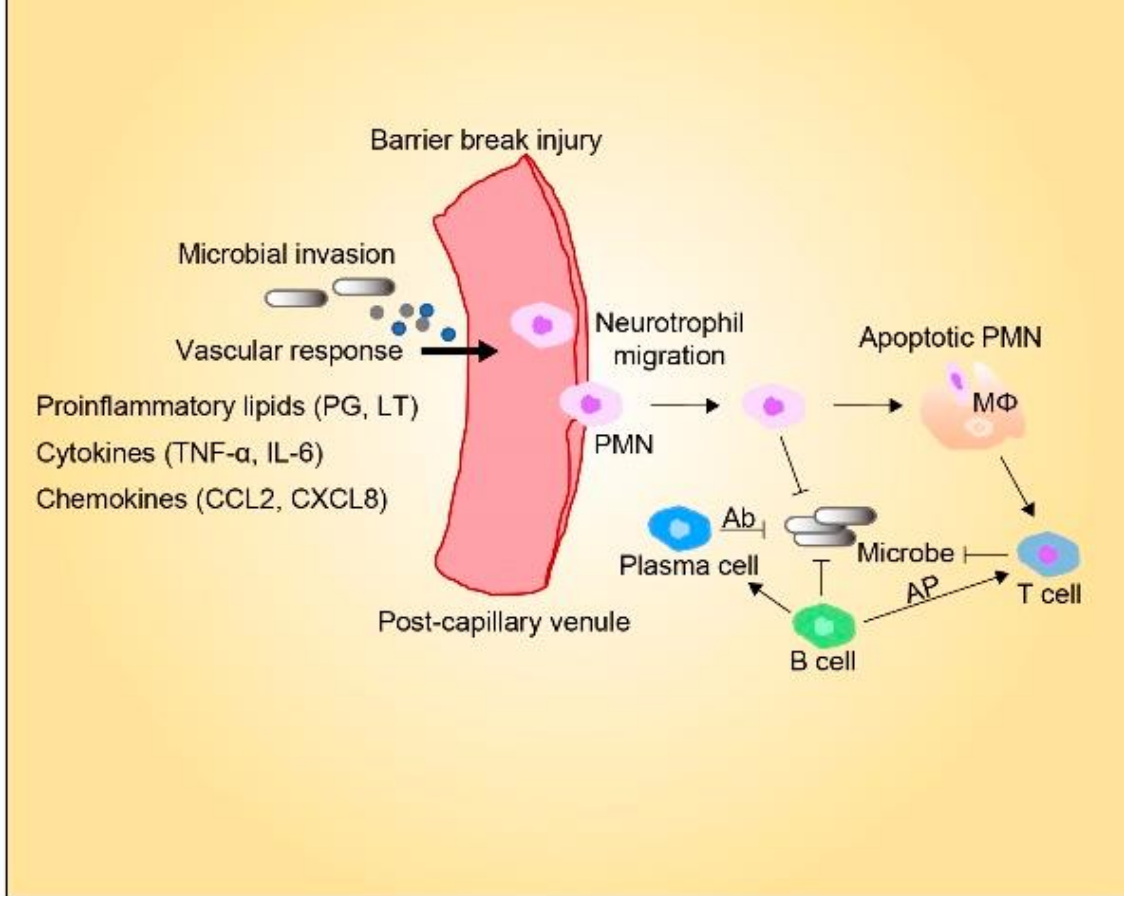
2.2. Spesialize Pro-resolving Mediatörler ve MS

2.2.1. İnflamasyon Ve İnflamasyonun Çözülmesi

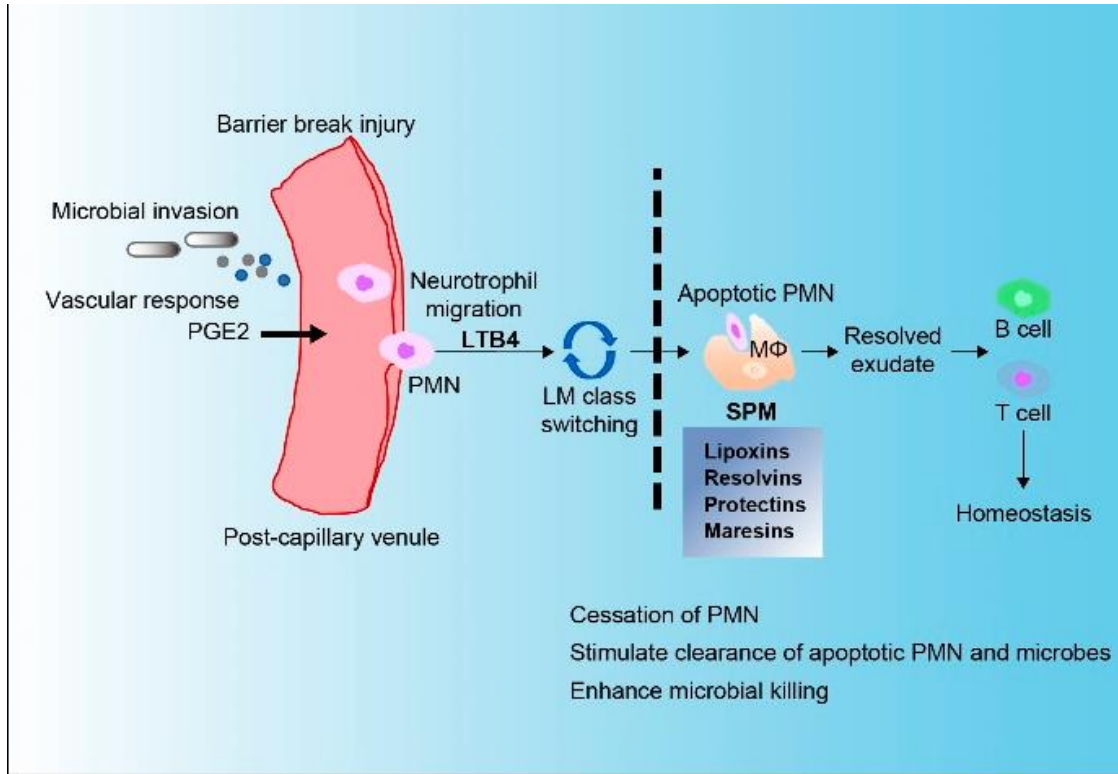
İmmün sistemin birincil rolü vücudu cilt kesikleri, travma ve yanık sonrası vücudun koruyucu bariyerlerinde oluşan hasar ile vücuda giren patojenlere; dışardan gelen infeksiyöz ajanlara ya da vücudun kendi içinde olan hasarlara karşı savunmak ve korumaktır(144). Bu sistem immun hücreleri, kemokinleri, sitokinleri ve topluca eikozanoidler olarak bilinen lipit türevi mediatörleri (prostaglandinler (PG), lökotrienler (LT), tromboksanlar (TX)) içeren geniş bir proinflamatuvar sinyal ve mediator yelpazesinin eşlik ettiği akut inflamasyon gibi bir fizyolojik immün cevabın başlamasını sağlar(145-147). Bunlar epitel ve endotel geçirgenliği, lökositlerin hareketleri, nötrofillerin hücrel infiltrasyonu, inflamatuvar makrofajlar üzerindeki değişikliklerin etkisini kolaylaştırarak lokal ya da sistemik inflamatuvar yanıtı başlatır, bu yanıtı aracılık eder ve devam ettirir. Bu değişikliklerin etkileri koruyucu bir tepkinin temel belirtileri olan ağrı, kızarıklık, ısı artışı, şişme ve fonksiyon kaybı aracılığı ile yansıtılır(148). Eğer bu süreç başarılı işlerse yabancı antijenler vücutta yok edilir, inflamatuvar eksüda temizlenir, doku iyileşmesi ve tamiri desteklenir ve en sonunda hücrel homeostaz sağlanır. Bu işlem patojenlerin uzaklaştırılması, dokunun rahatlaması, yenileme, tamir, remisyon ve akut inflamasyonun bitmesinin fizyolojik sonucunun son basamağı olan inflamasyonun çözülmesi ile karakterizedir(149-151).

Günlük inflamasyona maruz kalmamıza rağmen insan olarak akut inflamasyonun çözülme sürecini tam olarak anlamıyoruz. Bunun nedeni ise akut inflamasyonun doğal kendini sınırlama yeteneği sayesinde kronik sürece geçişin engellenmesidir. İnflamatuvar sürecin noninflamatuvar sürece geçiş noktası lipit mediatörlerin sentezinin anahtarıdır. Proinflamatuvar lipit mediatörlerin (PG'ler, LT'ler, TXB'lar) üretimi proresolving endojen mediatörlere kayar veya inflamasyon sinyallerini durdurur(152). İlginç bir şekilde iltihabın başlangıcı aynı zamanda iltihabın sonlanmasını yani çözülmesini düzenler; ya da daha doğru bir ifade ile proresolving endojen mediatörlerinin üretimini uyarak inflamasyonun çözülmesini kolaylaştırır. Bunlar inflamasyonun çözülmesinin esas elemanları olup lokal olarak sentezlenirler. Bu sentez ve salınımları, tetikleyen başlangıç uyarana göre değişir(153, 154). Sonuç

olarak; bu, çözölme sürecinin klasik işaretlerini aktive ve pro-inflamatuar mediator ve sinyallere karşı-düzenleme yapan erken hücrel olayları kontrol eder(155, 156).



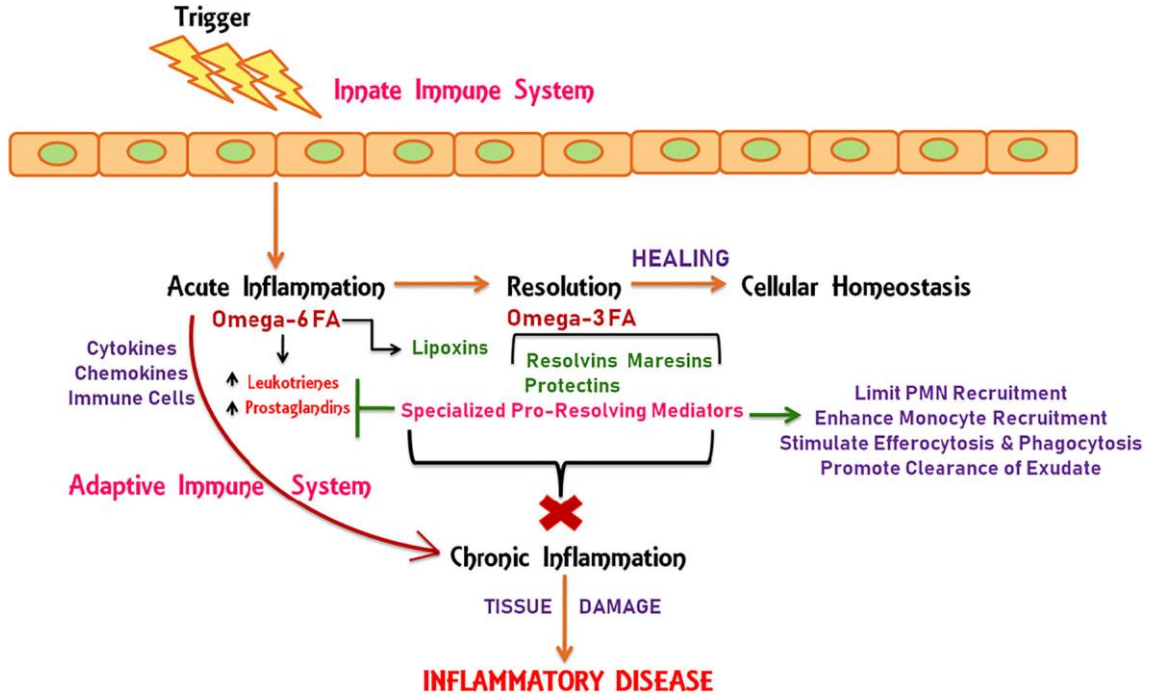
Şekil 10: Akut inflamasyon(157)



Şekil 11: İnflamasyonun çözülmesi(157)

İnflamasyonun çözülmesinin fizyolojisini anlamamızda yeni bir buluş, 18 yıldan daha fazla bir süre önce Harvard Tıp Okulu'nda çalışan Dr.Charles Serhan'ın liderlik ettiği bir gruptan geldi. Öncelikle inflamasyonun çözülme sürecini anlamayı tasarladılar ve spesialize proresolving lipid mediatörler (SPM) ya da immünorezolventler olarak bilinen yeni bir spesifik öncül uyarıcı aileyi tanımladılar(149, 158, 159). Sağlıkta ve hastalıkta kritik bir rol oynadığı düşünülen inflamasyonun çözülmesi inflamasyonun ideal sonlanmasıdır. Bu süreç lokal üretilen, doğal ve edinsel immün yanıtları modüle ederek inflamasyon süresini ve büyüklüğünü kontrol eden kimyasal mediatörlerin koordine ettiği oldukça aktif bir süreçtir. Bunlar daha sonra polimorf nüveli lökositlerin, monositlerin, makrofajların, T ve B lenfositlerin inflamasyona katılma ve cevaplarını düzenleyerek normal fizyolojik yapının yeniden tesisine yardım eder(155, 160-164). Rezolüsyon sürecine işaret eden spesifik biyokimyasal ve hücresel olaylar; lökosit göçünü azaltmayı, PMNL ve proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin birikmesini önlemeyi, reaktif oksijen türlerinin üretimini ayarlamayı, anti-inflamatuvar mediatörlerin

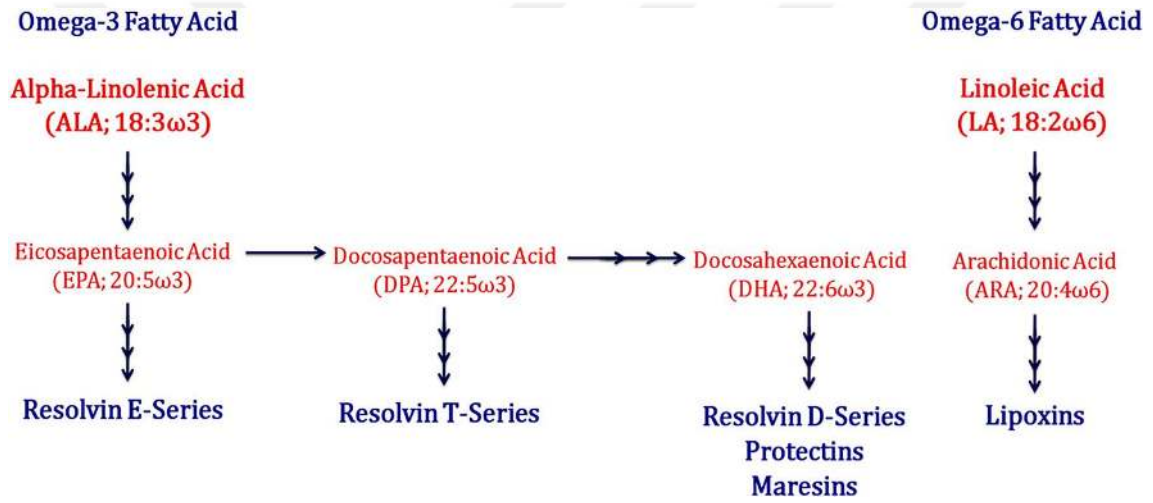
üretimini desteklemeyi ve inflamasyon bölgesinde makrofaj birikmesini sağlayarak fagositoz ile inflamatuvar eksüdadaki apoptotik immün hücreleri, mikropları ve hücresel artıkları temizlemeyi içerir(155, 165). Makrofaj aracılı fagositoz ile SPM'lerin biyosentezi ile aynı ana denk gelerek birlikte apoptotik hücre yutulması yoluyla inflamatuvar infiltratların temizlenmesini yönetir. Nihayetinde homeostatik ortamı eski haline getirmek için doku rejenerasyonuna ve iyileşmeye öncülük eden doğal rezolüsyon programlarının aktivasyonu ile inflamasyon daha kısa sürede çözülür(166).



Şekil 12: Akut inflamasyonda ve rezolüsyonda hücresel olaylar(167)

SPM'ler farklı dokular arasında kendi kendini sınırlayan bir cevap olarak primer makrofajlar ve nötrofillerden salınan, inflamasyonu bastırmak için sinyaller üreten oldukça güçlü ve etkili mediatörlerdir(149). Adlarından da anlaşıldığı gibi bu prorezolüsyon mediatörler iki temel çoklu-doymamış yağ asitlerinin (ÇDYA'lar) yan ürünleridir: linoleik asit (LA) omega-6 yağ asidi (ω -6 YA) ve alfa-linoleik asit (ALA) omega-3 yağ asidi (ω -3 YA). ω -6 YA ve ω -3 YA bir dizi enzim tarafından tetiklenerek farklı yollardan sentezlenir. Bu sentezi katalizleyen enzimler şunlardır: araşidonik asit 5-lipooksijenaz (ALOX-5; 5-LOX), araşidonik asit 12-lipooksijenaz (ALOX-12; 12-

LOX), araşidonik asit 15-lipooksijenaz (ALOX-15; 15-LOX), siklooksijenaz 2 (COX-2), sitokrom P450 ve epoksid hidrolaz(152, 156, 168, 169). Bu sentezin ana ara ürünleri araşidonik asit (AA), eikosapentaenoik asit (EPA), dokosapentaenoik asit (DPA) ve dokozaheksaenoik asittir (DHA). Altı primer SPM ailesi AA'dan türetien lipoksinleri (LXA₄ ve LXB₄); EPA'dan türetilen rezolvin E serisini (RvE1-3); DPA'dan türetilen rezolvin T serisini (RvT1-4); DHA'dan türetilen rezolvin D serisini (RvD1-6), protektinleri (NPD1/PD1 ve PDX) ve maresinleri (MaR1 ve MaR2) içermektedir(159, 170-172). Basitçe ifade etmek gerekirse SPM'ler doğal rezolüsyon programlarını aktive ederek inflamasyonu söndüren itfayeciler gibi düşünülebilir.



Şekil 13: Prorezolving mediatörlerin biyosentezinin basit şematik şekli(167)

Farklı lipit mediatörlerin metabolizmaları birbiri ile ilişkili karmaşık bir sistem olup henüz tam olarak aydınlatılamamıştır(162). Bazı çalışmalar lipit mediatörlerin proinflamatuvar eikozanoidlerden prorezolving SPM'lere kadar olan aralıktaki kapsamlı bir süreçte inflamasyonun farklı aşamalarında var olduklarını öne sürmektedir. Bu çalışmalar lipit mediatörlerin sentez ve yıkımlarının arasında bir bağlantıyı akla getirmekte olup aynı zamanda inflamatuvar mekanizmanın bağlantılı yollarında birbirlerine dönüştüklerini öne sürmüştür. Örnek vermek gerekirse eikozanoidler inflamasyonun başında (2-4 saat) baskın olarak bulunmasına rağmen izleyen aşamada seviyelerinin düşüşü SPM'lerin baskın olduğu akut inflamasyonun 6-12 saatlerine denk gelir. Bununla birlikte SPM ailesinin bazı üyeleri sadece akut inflamasyonun son

basamağında üretilir(162, 171, 172). Bu fizyolojik inflamasyonun ve devamında olan azalmanın esasını korumak için mediatörlerin zamansal ve mekansal üretiminin düzenlenmesinin kritik şekilde önemini gösterir(159). Yakın tarihli bir araştırma SPM'lerin spesifik bir şekilde edinsel immün sistem hücreleri üzerinde etki yapmak yoluyla patojenik T hücreleri (Th1/Th17) ile tolerojenik regülatör T hücreleri (Treg) arasındaki dengeyi koruduğunu öne sürdü. SPM'ler özel olarak aktive olmuş CD8+ ve CD4+ T hücrelerinde sitokin salınımını azaltır, T-bet ve Rorc transkripsiyon faktörlerini downregüle ederek naïve CD4+ hücrelerinin Th1 ve Th17 hücrelerine farklılaşmasını engeller ve Foxp3+ Treg hücrelerinin yeniden üretimini artırır ve fonksiyonlarını güçlendirir(161). Vücutta inflamasyon ve rezolüsyon arasında dengeyi sürdüren böylesine karmaşık bir mekanizmanın varlığının önemini vurgulamaya değer. Tamamen aynı şekilde doğal immün hücreler oldukça stereoselektif ve koordine bir mekanizma ile inflamatuvar mediatörler üreterek inflamasyonu yaymakta yine aynı metabolik enzimleri kullanarak bu inflamatuvar mediatörlerin üretimini durdurur ve lokal bir şekilde biyoaktif SPM'leri üretmeye başlar(159, 160).

Rezolüsyon sürecinin hassas regülasyonu spesifik memrana bağlı G-protein çifti reseptörleri (GPCRs) üzerinde agonist ya da ligand gibi aktivite göstererek hücresel ortamda biyolojik aktivitelerini gösteren rezolüsyon ajanları SPM'lerin oldukça spesifik zamansal ve mekansal aktivitelerini içerir(160). Her bir SPM değişken afinitye sahip spesifik reseptörleri hedefler ve farklı sinyal yollarını aktive eder. Bu reseptörler şunlardır: formil peptid reseptör 2 (ALX/FPR2), G çift protein reseptör 32/ rezolvin D1 reseptör (GPR32/DRV1), G protein çifti reseptör 18/ rezolvin D2 reseptör (GPR18/DRV2) ve kemokin reseptör-benzeri 1/ E serisi rezolvin reseptör (CMKLR1/ChemR23/ERV)(160, 173). Protektinler ve maresinler gibi SPM ailesinin yeni üyelerinin reseptörlerini tanımlamak için ek çalışmalar devam ediyor. Özellikle bir in vivo fare deneyinde Maresin 1'in nöronlarda sinyal aracılı transient reseptör potansiyel V1 (TRPV1)'i bloke ettiğinin gösterilmesi bu reseptörün SPM'lerin aktivitelerinin iletiminde rolü olabileceğini düşündürmüştür(7). Diğer potansiyel reseptörler şunlardır: makrofajlarda nöroprotektin D1 (NPD1) için G protein çifti reseptör 37 (GPR37) veya parkin-ilişkili endotelin-benzer reseptör (Pael-R) ve MaR1 için lösinden-zengin tekrar-içerikli G protein çifti reseptör 6 (LGR6)(174, 175). Türler

arasında, özellikle fare ve insan arasında ligand-reseptör kombinasyonlarında bazı minor farklılıklar vardır. Aşağıda SPM'lerin resptörleri, agonistleri ve hücrel ortamlardaki biyolojik aktiviteleri ayrıntılı şekilde özetlenmiştir.

Tablo 2: SPM'ler ve ilişkili reseptörlerin biyolojik özellikleri(167)

Reseptör	Ekspresyon yeri	SPM	Biyolojik aktiviteleri
ALX/FPR2	Nötrofiller, eozinofilleri havayolu epiteli, monosit, makrofaj, T hücreleri, sinovyal fibroblastlar, bağırsak epitel hücreleri, insan doğal öldürücü hücreler ve doğal lenfaid hücreler	RvD1 RvD3 LXA4 ATL	Apoptotik hücrelerin makrofajlarca fagositozunu uyarır
DRV1/GPR32	Nötrofiller, lenfositler, makrofajlar, monositler ve vasküler dokular	RvD1 AT- RvD1 RvD3 RvD5 LXA4 ATL	Apoptotik hücrelerin makrofaj-ilişkili fagositozuna yardım eder M2 makrofaj kutuplaşmasını artırır
DRV2/GPR18	Nötrofiller, makrofajlar ve monositler	RvD2	İltihabi olmayan debrislerin ortadan kaldırılmasını destekler Nötrofillerin kemotaksisini inhibe eder Proinflamatuvar sitokinleri azaltır
ERV1/ChemR32	Beyin, böbrek, kardiovasküler, gastrointestinal ve myeloid doku, doğal öldürücü hücreler, yeni lenfoid hücreler, dentritik hücreler, naive ve M1 makrofajlar	RvE1 RvE2	Apoptotik PMN'lerin makrofajlar tarafından fagositozunu destekler CCR5 ekspresyonunu artırır ve NF-kB sinyali azaltır
GPR37	Makrofajlar	NPD1	İnflamatuvar ağrıyı çözer ve nötrofillerin makrofajlarca fagositozunu destekler
LRG6	Fagositler	MaR1	Fagositozu, efferositozu ve ekstrasellüler reseptör kinaz (ERK) ve cAMP yanıtı yapı-bağlayan protein (CREB) içeren birkaç proteinin fosforilasyonunu yayar ve destekler

Makrofajların inflamasyon ve rezolüsyonu yönetmede çok önemli bir rolü vardır(176). M1-M2 fenotipik geçiş, monositlerin birikimi ve makrofajlarla yapılan fagositoz rezolüsyon sürecinin belirleyici özellikleridir. Bununla birlikte SPM'lerin spesifik reseptöre bağlanması rezolüsyon süresince makrofaj fenotiplerini düzenleyen sinyal yollarının akışını başlatır. RvE1/ChemR23'in yoğun ribozomal protein S6 (rS6) fosforilasyonunu içeren yolu aktive ettiği gösterilmiştir(177). Dahası, ERV/ChemR23 reseptörünün aterosklerotik makrofajın anti-inflamasyon, okside düşük dansiteli lipoprotein (oxLDL) alımının indirgenmesi ve fagositozun artması ile sonuçlanan sinyal üretiminde major rolünün olduğunu gösteren kanıt vardır(178). Bu ERV/ChemR23 sinyal aksı aterosklerotik kalp hastalıkları için potansiyel bir terapötik bir etkiye sahip olabilir. Yakın zamanda Titos ve meslektaşları obez hastalarda makrofaj ve inflame visseral yağ dokusunda RvD1'in terapötik potansiyelini ortaya koydular(179). RvD1 ile inkübasyon sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (STAT) proteinlerinin fosforilasyonunu azaltarak IL-10 aktivasyon yolağını anlamlı ölçüde redükte ettiği gözlenmiştir. RvD1'in STAT-1'i ve onunla ilişkili C-X-C motifli kemokin ligand 9 (CXCL9)'ı içeren inflamatuvar genleri engellediği gösterilmiştir. Aynı zamanda STAT3'ün aşırı aktivasyonunu sınırlar. Ancak bunun IL-10 aracılı anti-inflamasyon üzerinde bir etki gözlenmedi. Ayrıca RvD1 p38 mitojenle aktive protein kinaz (MAPK) sinyal yolu üzerinden IL-10 hedef geni olan hem oksijenaz 1 (HO-1) 'ın pozitif regülasyon yoluyla ekspresyonunu artırır. Bu yolak RvD1'in bir proinflamatuvar sitokin olan interlökin 1 beta (IL-1 β)'nın doğal inhibitörü olan interlökin 1 reseptör antagonisti (IL-1RA) üzerindeki etkisinin sağlanması ile de ilişkilidir. Bu bulgular açık bir şekilde metabolik hastalıklar için gelecek vaadeden geniş bir tablo çiziyor.

İnflamasyonun koruyucu rolü ne olursa olsun herhangi bir geçikme, bozukluk ya da rezolüsyonda başarısızlık eninde sonunda patolojik bir durum olan kronik inflamasyon ile sonuçlanır(180). Sonuç olarak, bu uzamış inflamatuvar süreç ve yetersiz rezolüsyon nörodejenerasyon ve skar formasyonu gibi doku hasarı; anormal yeniden yapılanma ve fibrozis sebebiyle de organ disfonksiyonu ile sonuçlanır. Bu SPM'lerin artmış metabolizmaları ve düşmüş düzeylerinin sebep olduğu kontrolsüz ve çözülmemiş inflamasyonun periodontit, inflamatuvar bağırsak hastalığı, obezite, sepsis, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kardiovasküler hastalık, kanser ve nörodejeneratif hastalıklar

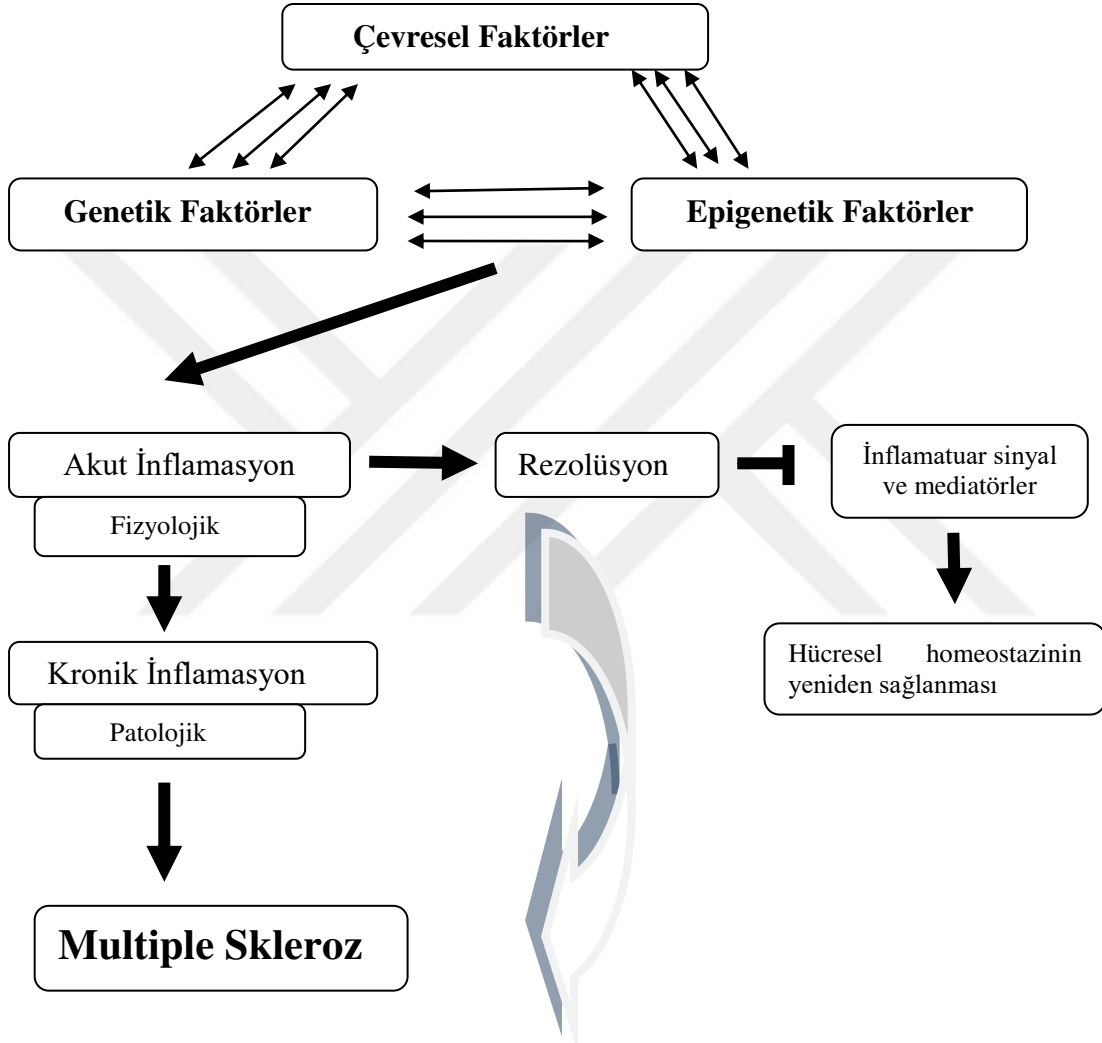
gibi bir çok inflamatuvar hastalığın açık sebebi ve patolojik temel noktası olması fikrini destekleyen bir kanıt olarak hizmet eder(155, 159, 164, 180-183). İnflamasyonun rezolüsyonunda SPM'lerin merkezi rolü göz önünde bulundurularak romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus (SLE), akut inflamatuvar demiyelinizan poliradikülopati (AIDP), otoimmün hepatit ve tip 1 diyabetes mellitus gibi otoimmün hastalıklarda farklı roller araştırılmaya başlanmıştır(184). Ek olarak, bazı raporlar Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, amiotrofik lateral skleroz (ALS) ve nöromiyelitis optika gibi nörodejeneratif hastalıkların altta yatan sebebinin rezolüsyon mekanizmalarının bozuk olmasını güçlü bir şekilde destekliyor(181-183, 185, 186).

MS nörolojik manifestasyonlara sebep olan ve hastalığın tüm progresyonu üzerinde etkili periferik ve santral olmak üzere iki seviyede immün aktivasyona sahip olduğuna inanılır. Özellikle, inflamasyon ve rezolüsyonu düzenleyen santral sinir sistemine özgü mekanizmalar henüz çözülebilmemiş değildir. MS'in patofizyolojik sürecinin altında yatan temel mekanizmanın vücutta bir dizi inflamatuvar kaskadın başlamasına sebep olan aşırı inflamatuvar yanıt olduğu kabul edilmiştir. Bu yanıt hastalık progresyonuna ve hızlı nörolojik kötüleşmeye sebep olur. Genel olarak, SPM'lerin MS'teki roller ile ilgili çalışmalar henüz emekleme aşamasındadır. MS'in günümüzdeki tedavisinde kabul görmüş hastalığı modifiye edici ajanların gerekliliği göz önünde bulundurulduğunda, SPM'ler ve reseptörlerinden biyolojik marker ve potansiyel terapötik ajan olarak yararlanmak için mekanizmalarının bu hastalıkta açıklanması oldukça önemlidir.

2.2.2. MS'te Pro-rezolving Lipit Mediatörler

MS hastalığının şiddetli bir inflamatuvar hastalık olduğu uzun süredir bilinmektedir. Buna karşın hala MS santral sinir sistemine zarar verdikten sonra uzun dönemde iyileşmeyi etkili bir şekilde sağlayacak tedavi seçeneklerinden yoksunuz(5, 6). Ek olarak mevcut tedavi seçenekleri devam eden inflamasyonu bastırmada ve hastalık sürecini stabilize etmede başarısız olmuştur. Bu durum hastalık şiddetini ve prognozu kötüleştirir. Bu kısmen de olsa dokuda yerleşik CD8+ T lenfositleri ve SSS'inde

bulunan B hücreleri aracılı immün cevabın ayrı bölümlere ayrılmış olmasına bağlı olabilir(187). Sonuç olarak araştırmaların çoğu erken teşhis ve zamanında tedavi için yeni bir tanısal biyomarker olması umuduyla endojen kontrol noktalarına (metabolitler ve ilişkili yollar) odaklanmıştır(10). Bu stratejiler kontrolsüz inflamasyonu kısıtlamak, rezolüsyonu hızlandırmak ve hastalık progresyonunu durdurmak için yeni metodlar tanımlamayı umuyor.



Şekil 14: MS'te inflamasyon bazlı patofizyolojinin basit şematizasyonu

Yirmibirinci yüzyılın başlarında çığır açan keşifleri ile birlikte SPM'lerin periferik ve santral birçok inflamatuvar hastalıkların patogenezindeki rolü kanıtlanmışken, çoğunlukla kronik inflamatuvar bir hastalık kabul edilen MS

hastalığındaki rolünün yeterince araştırılmamış olması ilginçtir. Bu yönde MS ile ilgili birkaç yayın dışında bir eksiklik bulunmaktadır(10). MS hastalığında SPM'lerin bulgularının çoğunluğu hasta numune bazlı metabolipidomik çalışmalardan gelmiştir. Diğer hastalıklar için yapılan gözlemlerde hastalardan alınan örneklerde immünorezolventlerde düşüklük şeklinde yansıyan eikozanoidler ve immünorezolventler arasında bir dengesizlik izlenmişti(188-194).

Defektif bir rezolasyon süreci bazı inflamatuvar durumların altında yatan predispozan bir faktör olabilir ve hastalık seyrine olumlu katkı yapacak omega-3 yağ asidi desteğinin yararlı etkisinin önemini gösterebilir. Bu potansiyel terapötik nutrisyonel destek SPM biyosentezi için prekürsör sağlar(195). Bu arada çalışmalarda çoklu doymamış yağ asid (ÇDYA) metabolizmasında düşüş bildirdiler ve geniş prospektif bir çalışmada ALA'nın MS hastalarında kritik rolü yayınlandı. Burda ÇDYA alımı ile MS riski arasında ters bir ilişki gözlemlendi(196-201). Benzer şekilde Holman ve meslektaşlarının bir raporu MS hastalarında ÇDYA'ların eksik olduğu ve yerlerini esansiyel olmayan yağ asitlerinin almış olduğunu gösterdi(201). Diyet müdahaleleri üzerine erken klinik çalışmalar bu epidemiyolojik çalışmalar baz alınarak yürütüldü ve bu doğrultudaki çalışmalar omega-3 takviyesinin MS hastalarında faydalı etki yaptığını öne sürdü(202-206). Fakat takviyelerle omega-3 eksikliğini gidermek, RRMS hastalarında nörolojik belirtilerin çözülmesinde başarılı olmamıştır(203-205, 207). Bu sonuç, balık ve morina karaciğeri yağı formunda alınan ÇDYA alınması ile MS riski sonuçları ile çelişmektedir(208-212). Aynı yıllarda, bir kaç çalışma omega-3 takviyesinin MS hastalarında daha iyi bir klinik seyir sağladığı görüşünü destekleyen kanıt sağladılar(213, 214). Bu tür gözlemler MS hastalarında omega-3 ÇDYA takviyesinin potansiyel etkilerinin araştırılmasını güçlü bir şekilde destekler.

Farklı çalışmalarda çelişkili sonuçlar omega-3'ün takviyesinin MS ile mücadelede neden etkili olamayabileceği ile ilgili soruları büyütüyor ve MS hastalarında EPA, DPA ve DHA metabolizmalarındaki defektlerin SPM metabolitleri üretimini düşüreceğini indirekt destekliyor. Omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinden üretilen SPM'lerin MS hastalığı patogenezi üzerindeki etkisinin öneminin altı çizilmelidir. Bu etki geçikmiş tamir mekanizmaları ve çözülme olmaması

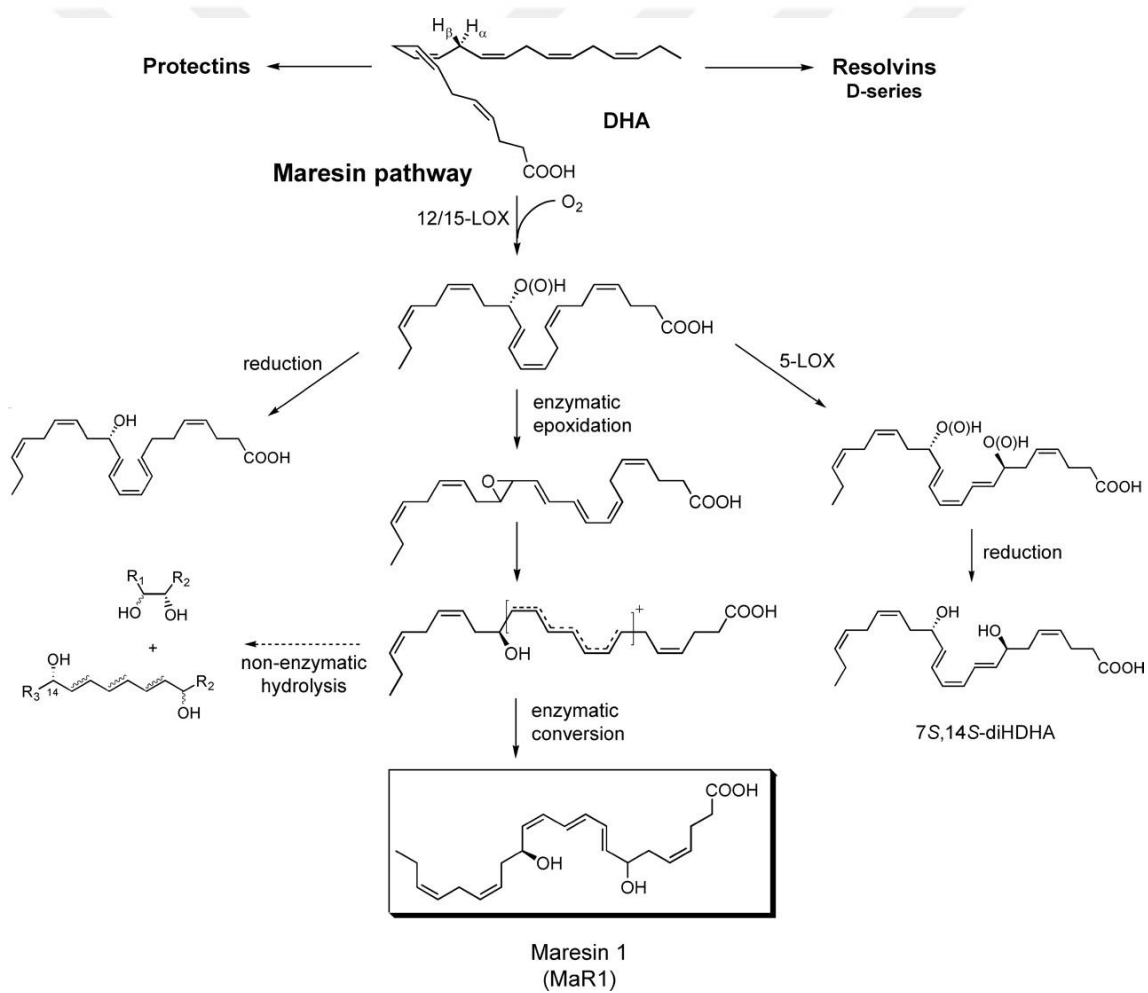
kaynaklıdır(215). İnflamasyon ve inflamasyon kaynaklı doku hasarını dağıtmadaki kabiliyetlerinden dolayı çeşitli insan hastalıklık modellerinde koruyucu etkilerinin kanıtlanması, MS patogenezinde terapötik bir hedef olabileceğini önemle vurgular(188, 216-225).

Tablo 3: SPM'ler ve MS üzerine olan çalışmalara genel bakış(167)

Sıra No	Çalışma Konusu	DeneySEL Materyal	Sonuç
1	Yüksek derecede aktif ve daha az aktif MS hastalarının serum ve BOS örneklerinde lipit türevi rezolüsyon markerlarının farklı metabolipidemik profilleri	Hasta BOS ve serumları	RvD1 ciddi ölçüde yüksek tespit edildi, NPD1 sadece yüksek derecede aktif grupta tespit edildi. Yüksek derecede aktif MS hastalarında LXA1 düzeylerinde farklılık izlenmedi.
2	Preklinik EAE modellerinde hedefsiz plazma metabolomikleri	B6 EAE fare modeli B6 EAE plazma	RvD1'in EAE'de tedavisi inflamatuvar markerları (Th1 ve Th17) azalttı ve makrofaj dengesini M1 fenotipen M2 fenotip (anti-inflamatuvar) lehine çevirdi. Sonuç olarak EAE patolojisi üzerinde önemli bir etki yarattı.
3	RRMS, SPMS, PPMS hastaları ve kontrol gruplarında lipit mediatör belirteçlerin metabolipidomik profili	Hasta BOS ve preklinik fare modeli	LXB4 ve RvD3 birkaç hastalık düzeylerinde düşük izlenirken klasik eikozanoidler yüksek seviyelerde izlendi. Fare modellerinde SPM tedavisi hem doğal (mikroglia) hem de edinsel (Th1 ve Th17) immün sistem üzerinden inflamasyonu baskıladı ve klinik bulguları düzeltti.
4	SPM'ler MS hastalarının kanında farklı yönlerde değişmiştir	Hasta plazma ve mononükleer hücreler	Hasta plazmalarında SPM'ler farklı düzeylerde bulundu. Mononükleer hücrelerde SPM biyosentetik enzim ve reseptörlerinde bozuluk tespit edildi. LXA4, LXB4, RvD1 ve PD1 monosit aktivasyonunu azalttı ve kan-beyin bariyeri disfonksiyonunu inhibe etti.

2.3. Maresinler

Maresinlerin (MaRs) biyosentezi: MaRs (inflamasyon rezolüsyonunda makrofaj mediatörlerinden) SPM'lerin DHA türevi dördüncü ailesidir. Makrofajlarda Maresin 1 (MaR1) sentezi 12-LOX enzimi tarafından başlatılır. Üretilen 14S-hidroksiperoksidoheksanoik asit-hidroksiperoksit ara ürünü 13(14) epoksidasyon üzerinden enzimatik olarak daha fazla dönüşüme uğrar. Bu epoksit ara ürünün 7 numaralı karbonuna nükleofilik asit katalaz yoluyla su ile tepkimeye girdirmek suretiyle enzimatik olarak hidrolize edilir. Bu karbon pozisyonuna bir hidroksil grubu ekleyip çift bağ oluşturarak potent bir rezolüsyon özelliğine sahip MaR1'in biyoaktif üretimi ile nihayetlenir(8, 226).



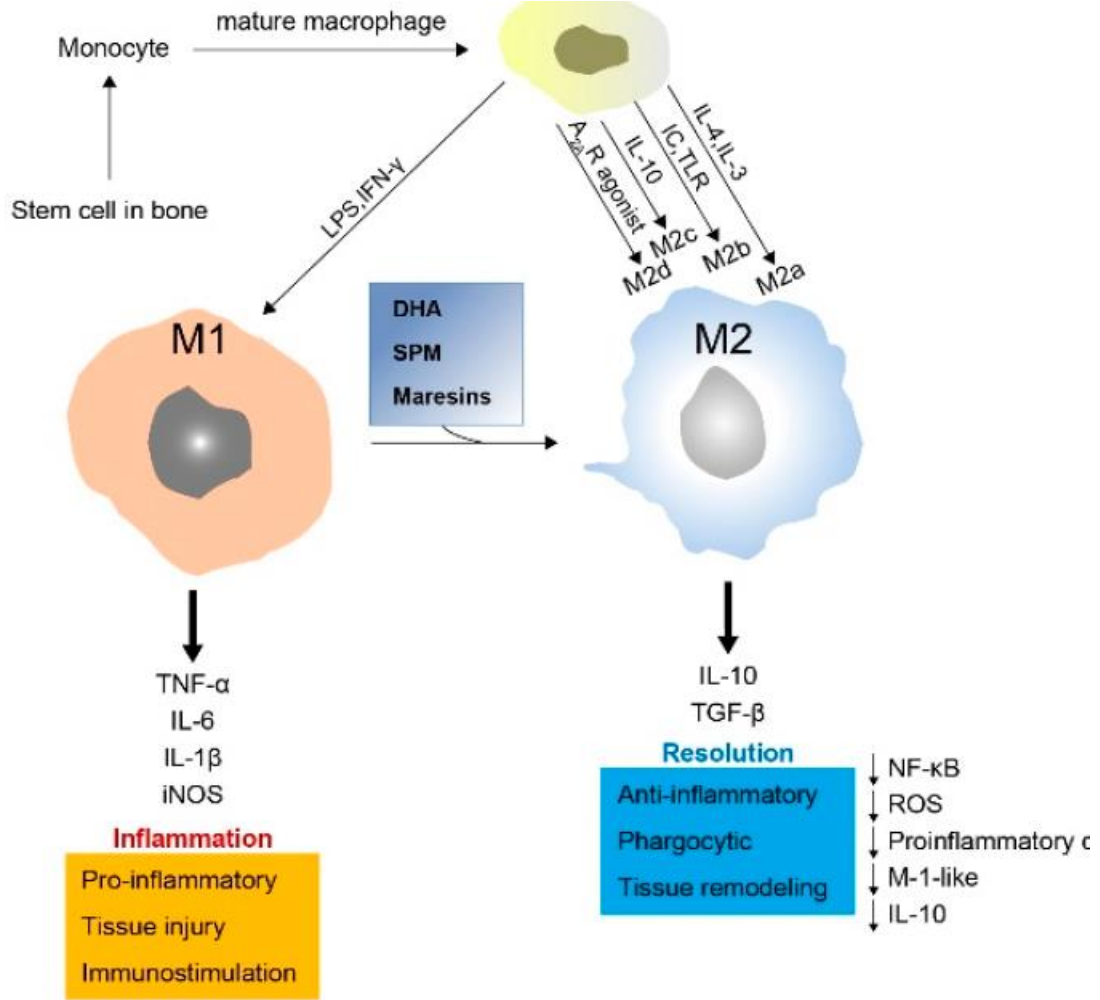
Şekil 15: MaR1'in biyosentezinin şeması(8)

Makrofajların kökeni, polarizasyonları ve fonksiyonları: Naïve makrofajlar kan yoluyla tüm dokulara geniş çapta dağılırlar(227). Bunlar apoptotik hücreleri ve yabancı materyalleri fagositoz yoluyla ortadan kaldırır ve yara iyileşmesi ve doku tamiri gibi çeşitli süreçlere katılır(228). Makrofajlar kemik iliği kök hücrelerinde türetilir(229). Kemik iliği kökenli makrofajlar sitokinler ile uyarılınca monositlere gelişirler ve daha sonra pre-makrofaja dönüşürler. En sonunda kana salınabilecek matür makrofajlara dönüşürler(230, 231). Makrofajlar mevcut koşullara heterojen bir hücre popülasyonu oluşturmak için yanıt verirler(232). Çeşitli uyarıların etkisi altında genellikle iki farklı fenotipe dönüşürler: pro-inflamatuar tip (M1) ve anti-inflamatuar ya da onarıcı tip (M2)(233). M2 makrofajlar aynı zamanda farklı uyarılara bağlı olarak oluşan transkripsiyonel değişiklik temelinde M2a, M2b, M2c ve M2d olarak da sınıflandırılabilir(234). Liposakkaritler, TNF- α ve interferen gama (INF- γ) makrofajları M1'e, IL-4 ve IL-13 M2a'ya, immün kompleksler ve toll-like reseptörler (TLR) M2b'ye, IL10 M2c'ye ve adenozin A2A reseptör agonisti M2d'ye dönüştürür(235). Bu nedenle uyarana bağlı polarizasyon makrofajların spesifik işlevlerini ve fenotiplerini kontrol eder (Şekil 16).

MaRs ve makrofajlar arasındaki ilişki: Makrofajlar SPM'lerin hem anti-inflamatuar hem de pro-rezolüsyon özellikleri ile beraber biyosentezine katılırlar(236). MaR1 direkt şekilde makrofaj M1'den M2 fenotipine geçiş sağlayarak doğal yanıtı etkilemeden nötrofil infiltrasyonunu inhibe eder ve inflamasyon kalıntılarını süpürmek için fagositoz ve efferositozu anti-inflamatuar ve pro-rezolüsyon aktiviteleri destekleyerek yapar(7, 8).

Maresinin inflamasyondaki rolü: Bu potent lökosit agonist seviyesi kendini sınırlayan inflammatuar cevabın sonraki aşamalarında düşer(237). Diğer sinyallerin doku tamiri ve rejenerasyonu sağlamak için lökosit yanıtlarını düzenlediği olasıdır. İnflamasyondaki kimyasal sinyallerin temel rolleri göz önüne alındığında, kendi kendini çözen inflamasyonlarda, bu yeni mediatörlerin immün sistemi baskılamadan doku rejenerasyonu ve tamirini düzenleyebildiği ortaya çıktı(236). MaR1 güçlü bir pro-rezolüsyon ve doku rejenerasyonu aktivitesi sergiler. Ek olarak, MaR1 kolit ve akut respiratuar distress sendromunun fare modelinde inflammatuar sitokinlerin ekspresyonunu

azalttığı izlenmiştir(220, 238). Bununla birlikte MaR1'in düzenlediği hücre içi kaskadlar hakkında çok az şey bilinmektedir.



Şekil 16: Makrofaj polarizasyonu ve fonksiyonları(157)

IL-10, anti-inflamatuar özelliklere sahip olmasına rağmen iyileşme sürecine katkısı tam aydınlatılabilmemiş değildir. Yakın tarihli bir çalışmada, MaR1 postoperatif şekilde 14 gün boyunca IL-10 seviyelerini artırdı(239). Özellikle kök hücreler ile etkileşime girerek kronik inflamasyonu azalttığı ve spinal kord iyileşmesini sağladığı rapor edilmiştir(240, 241). İlginç bir şekilde, MaR1 ile inkübe edilen makrofajlar anti-inflamatuar fenotipe kutuplaştı ve MRC1 (bir M2 fenotip belirteci) mRNA ekspresyonunu arttırdı. Bu MaR1'in M2 makrofaj polarizasyonunda olası bir role işaret eder(242). TNF- α doku hasarından sonra salınan en erken sitokinlerden biri olup IL-1 β ve IL-6 dahil birçok sitokinin üretilmesi ile ilişkilidir. MaR1 makrofajlarda pro-inflamatuar sitokin ve TNF- α 'nın salınımını azaltır(8, 243). Ek olarak, hücre içi adezyon molekülü 1 (ICAM-1) bir epitelyal polimorf nüveli lökosit ligandı olup inflamasyon süresince epitelyal hücrelerden nötrofil göçüne aracılık eder. MaR1 ICAM-1'in upregülasyonunu belirgin şekilde inhibe ederek, eferositoz ve nötrofil klirensi üzerinde etki yaparak inflamasyon rezolüsyonuna yardım eder(220). MaRs ile tedavinin başka bir kulvarı motor nöron işlev kaybı ve progresif nörodejenerasyona sebep olan fatal bir nörodejeneratif hastalık olan motor nöron hastalığıdır. Bununla beraber, amyotrofik lateral sklerozun (ALS) motor nöron dejenerasyonun moleküler mekanizmaları henüz bilinmemektedir. Motor nöron üzerinde mitokondriyal disfonksiyon, hipereksitabilite, glutamat toksisitesi ve nitroksidatif stres gibi birçok patojenik değişiklik meydana gelir(244). Süperoksit dismutaz 1 (SOD1) G93A ve transkripsiyon yanıtı DNA bağlı protein (TDP)-43A315T oksidatif stres, endoplazmik retikulum (ER) stres ve inflamasyona sebep olur. MaR1 SOD1 G93AA315T ve TDP-43A315T gibi çeşitli faktörlerin başlattığı stres ilişkili hücre ölümüne karşı nöroprotektif etkilere sahiptir. Aynı zamanda NF- κ B aktivasyonunu engeller. Bundan dolayı, MaR1 ALS ve spinal musküler atrofi (SMA) motor nöron hastalıklarının tedavisine katkı sunabilir(245).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 10.12.2020 tarih ve 380 sayılı Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulu onayı alındıktan sonra başlandı.

3.1. Katılımcıların Seçimi

Katılımcılar Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Kliniği'nce takipli daha önce 2017 Modifiye Mc Donald kriterlerine (Tablo-1) göre kesin RRMS tanısı alan, 15 Aralık 2020 ve 15 Mart 2021 tarihleri arasında başvurmuş ve aşağıdaki kriterleri dolduran 50 remisyon dönemindeki hasta ile yaş ve cinsiyet açısından bu grupla uyumlu 40 sağlıklı gönüllüden oluşmaktadır. Çalışmaya alınan tüm hastalar çalışma amaç ve içeriği hakkında bilgilendirilerek Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu imzalatıldıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya alınma kriterleri;

- 1-Modifiye Mc Donald kriterlerine göre kesin MS tanısı almış olmak
- 2-Hastalığın klinik formunun Relapsing Remitting olması
- 3-Hastaların relaps döneminde olması yani son atağın üzerinden en az 3 ay geçmiş olması
- 4-18-60 yaş aralığında olmak

Çalışma dışlama kriterleri;

- 1-Primer ve sekonder progresif seyirli MS ve KİS olguları
- 2-Kadın çalışma bireyleri için gebelik veya yeni doğum yapmış olmak (en az 6 ay içinde)

3-Herhangi bir malignite olması

4-Aktif enfeksiyonun olması

5-Bilinen başka bir nörodejeneratif, sistemik ve otoimmün hastalığın olması

6-Son 1 ay içinde cerrahi girişim öyküsü

7-Onam formu imzalamamak

3.2. Çalışma Metodu

Çalışmaya alınan katılımcılarından bir kez önkol venlerinden 10 cc venöz kan örneği alındı. Alınan örnekler NF 1200 R nüve santrifüj cihazında 4000 devirde santrifüj edilerek serumları ayrıştırıldı ve toplanan serum örnekleri çalışma gününe kadar - 80°C’de saklandı. Serum Maresin 1 düzeyleri Human (MAR1) ELISA kit ile (Shangai Sunredbio (SRB) technology Co.Ltd. China) çalışma kitapçığında belirtilen talimatlara uygun bir şekilde Dicle Üniversitesi Merkez Laboratuvarında çalışıldı. Optik dansite (OD) değerleri olarak elde edilen sonuçlar her parametreye ait standartların OD değerlerinden yararlanılarak oluşturulan eğrilerin yardımıyla ng/mL değerine çevrildi.

Örneklerin CRP düzeyleri Becmen İmmage 800’de nefelometrik yöntem ile çalışıldı. Örneklerin tam kan sayımı ise Abbot Cell-Dyn Rubby cihazında flow sitometri yöntemi ile ölçüm yapıldı. Sedimentasyon ise Vision A Sedimentasyon cihazıyla westergren metodu ile çalışıldı.

Heri iki grubun ayrıca yaş, cinsiyet gibi demografik bilgilerin yanısıra boy ve kiloları kaydedilerek vücut kitle indeksleri (VKİ) elde edildi. Ayrıca sigara içme durumları da kaydedildi. Hastaların son 1 yılda geçirdikleri atak sayısı, tedavileri, en yakın tarihli kranial ve servikal MRG incelenerek tutulan bölge sayısı kaydedildi. Ayrıntılı klinik öykü ve muayene sonrası EDSS skoru belirlenerek kaydedildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler, sürekli veriler için ortalama, standart sapma, ortanca, minimum- maksimum değerleri ile birlikte kesikli veriler yüzde (%) ve frekans (n) ile ifade edilmiştir. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Parametrik özellik göstermeyen verilerde bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi çoklu grupların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Parametrik özellik gösteren bağımsız iki grubun değerlendirilmesinde ise t-testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmıştır.

Normal dağılmayan sürekli iki değişkenin karşılaştırılmasında spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için %95 Güven Aralığında, 0,05'in altında bulunan p değerleri anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler için IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA) programının 25.0 versiyonu kullanılmıştır.

Serum Maresin-1 düzeylerinin MS hastalığını öngörmeye tanısallık karar verdirici özellikleri Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analizi ile incelendi. Anlamlı sınır değerlerinin varlığında bu sınırların sensitivite ve spesifisite değerleri hesaplandı. Eğri altında kalan alanın değerlendirilmesinde tip-1 hata düzeyinin %50'nin altında olan durumlar testin tanısallık değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu şeklinde yorumlandı.

4. BULGULAR

4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Temel Özelliklerinin Tanımlanması ve Karşılaştırılması

Çalışmamıza 50 MS hastası, 40 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 90 kişi alınmıştır. MS hastası olan, 17'si erkek 33'ü kadın toplam 50 kişiden yaş, cinsiyet, sigara içme durumu ve vücut kitle indeksi gibi temel veriler elde edilerek kaydedilmiştir. Bunlara ek olarak bu hastaların son 1 yıldaki atak sayısı, aldığı tedaviler, EDSS skoru, toplam tutulan bölge sayısı da kaydedilmiştir. Son olarak MS hastalarından kan alınarak beyaz küre (WBC) sayısı, sedimantasyon, CRP ve Maresin-1 düzeyi ölçülerek kaydedilmiştir.

Kontrol grubu sağlıklı bireylerden oluştuğu için; 11'i erkek 29'u kadın toplam 40 kişinin olduğu bu grupta yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi ve sigara içme durumlarının yanı sıra, laboratuvar parametreleri olarak da beyaz küre sayısı (WBC), sedimantasyon, CRP ve Maresin-1 düzeyleri ölçülmüştür.

MS hastası olan 50 kişinin ortalama yaşı 36 yıl iken kontrol grubundaki 40 kişinin ise 37 yıl olarak bulunmuştur. Çalışmaya alınan iki grubun yaş ortalamaları, cinsiyet özellikleri, sigara içme oranları ve vücut kitle indeksi gibi temel parametreleri Tablo-4'de gösterilmektedir.

Tablo 4: Çalışmanın hasta ve kontrol gruplarının temel özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup	
	Hasta (n:50)	Kontrol (n:40)
Yaş (yıl)	36	37
Cinsiyet (Kadın)	33	29
Sigara içen sayısı	13	13
Vücut Kitle İndeksi (kg/m2)	23.30	25.52

Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet ve sigara içme durumu açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır (**Tablo-5 ve Tablo 6**).

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunda cinsiyetin karşılaştırılması

			Cinsiyet		Total	p	
			Erkek	Kadın			
Grup	Hasta	Sayı	17	33	50	0.508	
		%	34.0%	66.0%	100.0%		
	Kontrol	Sayı	11	29	40		
		%	27.5%	72.5%	100.0%		
	Total		Sayı	28	62		90
			%	31.1%	68.9%		100.0%
Pearson Ki-Kare testi kullanılmıştır							

Tablo 6: Hasta ve kontrol grubunda sigara içme durumunun karşılaştırılması

			Sigara		Total	p	
			İçiyor	İçmiyor			
Grup	Hasta	Sayı	13	37	50	0.499	
		%	26.0%	74.0%	100.0%		
	Kontrol	Sayı	13	27	40		
		%	32.5%	67.5%	100.0%		
	Total		Sayı	26	64		90
			%	28.9%	71.1%		100.0%
Pearson Ki-Kare testi kullanılmıştır							

4.2. Hasta Grubunun Temel Özelliklerinin Karşılaştırılması

Çalışmamızda incelenen MS hastalarının özellikleri bir arada Tablo 7’te gösterilmiştir. Buna göre çalışmamızda incelenen 50 MS hastasının ortalama EDSS skoru 3.47 ± 1.78 olup, son 1 yılda 22 hasta hiç atak geçirmemiştir. Diğer özellikler genel tabloda gösterilmekle birlikte ayrıca incelenecektir.

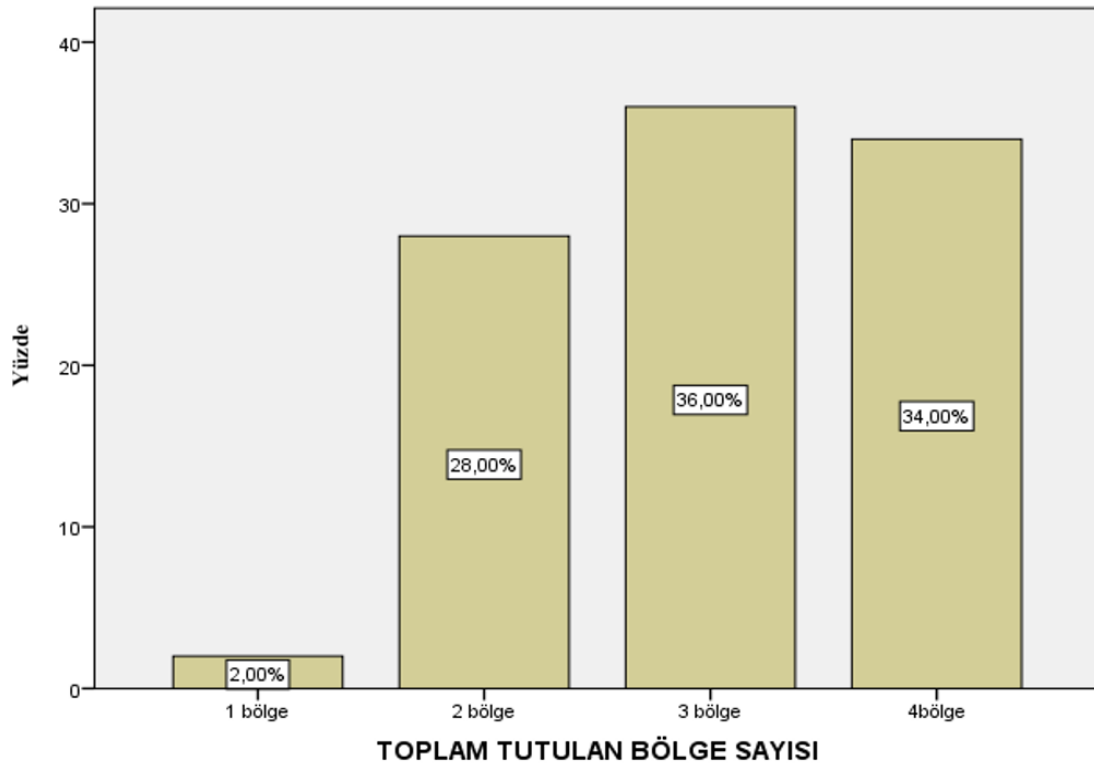
Tablo 7: Çalışmada MS hastalarının (n: 50) özellikleri

		MS’li Hasta Sayısı
EDSS Skoru (Ort. $\pm$ standart sapma)		3.47 ± 1.78
Son 1 Yıldaki Atak Sayısı	0	22
	1	20
	2	5
	3	3
Aldığı Tedavi	Ocrelizumab	14
	Glatiramer Asetat	7
	Natalizumab	6
	Teriflunamid	6
	Dimetil Fumarat	4
	Fingolimod	4
	Tedavi Almıyor	3
	İnterferon Beta-1a	2
	Prednizolon	2
	Kladribin	1
	Ritüksimab	1
MRG’ de Tutulan Bölge Sayısı	1	1
	2	14
	3	18
	4	17

Toplam tutulan bölge sayısına bakıldığında, MS hastalarının %36'sında (n: 18) üç bölge tutulumu olduğu belirlenirken, %34 (n: 17) hastada dört, %28 hastada iki bölge tutulumu olduğu belirlenmiştir. Sadece 1 hastada (%2) tek bölge tutulumunun olduğu kayıtlara geçirilmiştir (**Tablo-8** ve **Şekil-17**)

Tablo 8: MS hastalarında toplam tutulan bölge sayısı

		Sıklık (n)	Yüzde (%)
Tutulan Bölge Sayısı	1 bölge	1	2.0
	2 bölge	14	28.0
	3 bölge	18	36.0
	4bölge	17	34.0
	Total	50	100.0

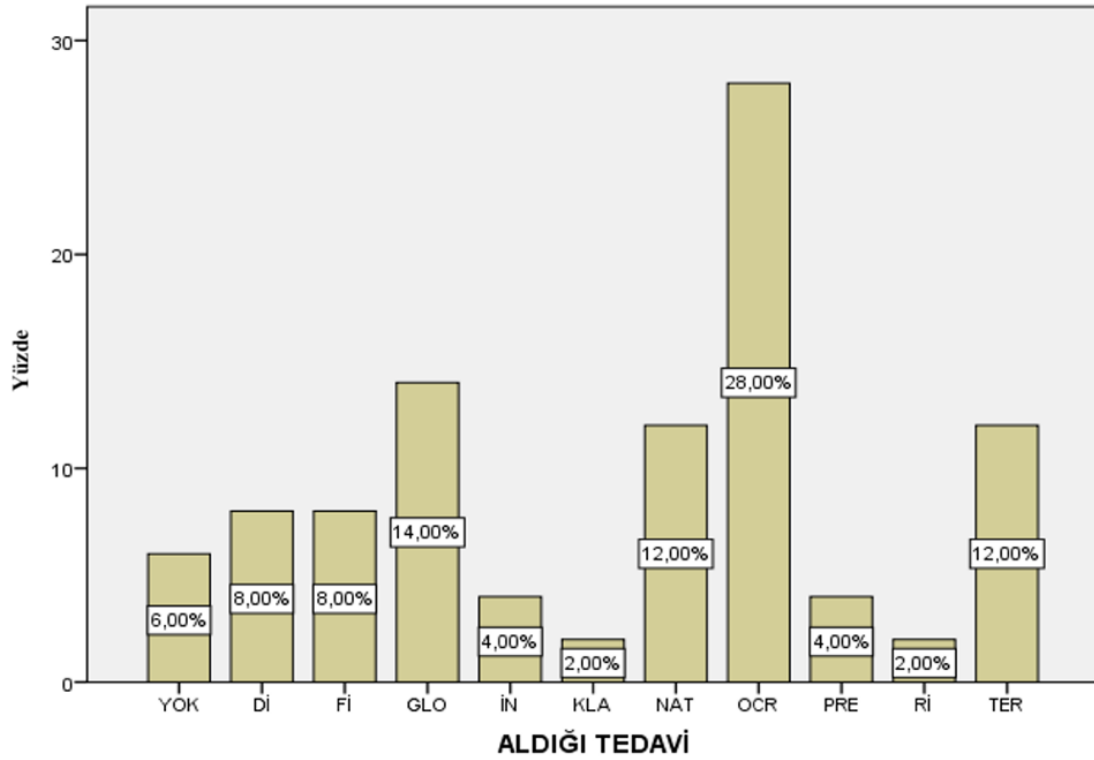


Şekil 17: MS Hastalarında Toplam Tutulan Bölge Sayısı

MS hastalarının aldıkları tedaviler de ayrıca incelenmiştir. En sık verilen tedavinin, 14 hastaya verilen Ocrelizumab olduğu, bunu takiben 7 hastaya Glatiramer asetat, 6 hastaya Teriflunamid, 6 hastaya Natalizumab, 4'er hastaya da Dimetil Fumarat ve Fingolimod verildiği belirlenmiştir (**Tablo-9** ve **Şekil-18**).

Tablo 9: MS hastalarının aldığı tedavilerin değerlendirilmesi

		Sıklık (n)	Yüzde (%)
Aldığı Tedavi	Ocrelizumab	14	28.0
	Glatiramer Asetat	7	14.0
	Natalizumab	6	12.0
	Teriflunamid	6	12.0
	Dimetil Fumarat	4	8.0
	Fingolimod	4	8.0
	Tedavi Almıyor	3	6.0
	İnterferon Beta-1a	2	4.0
	Prednizolon	2	4.0
	Kladribin	1	2.0
	Rituksimab	1	2.0
	Total	50	100.0

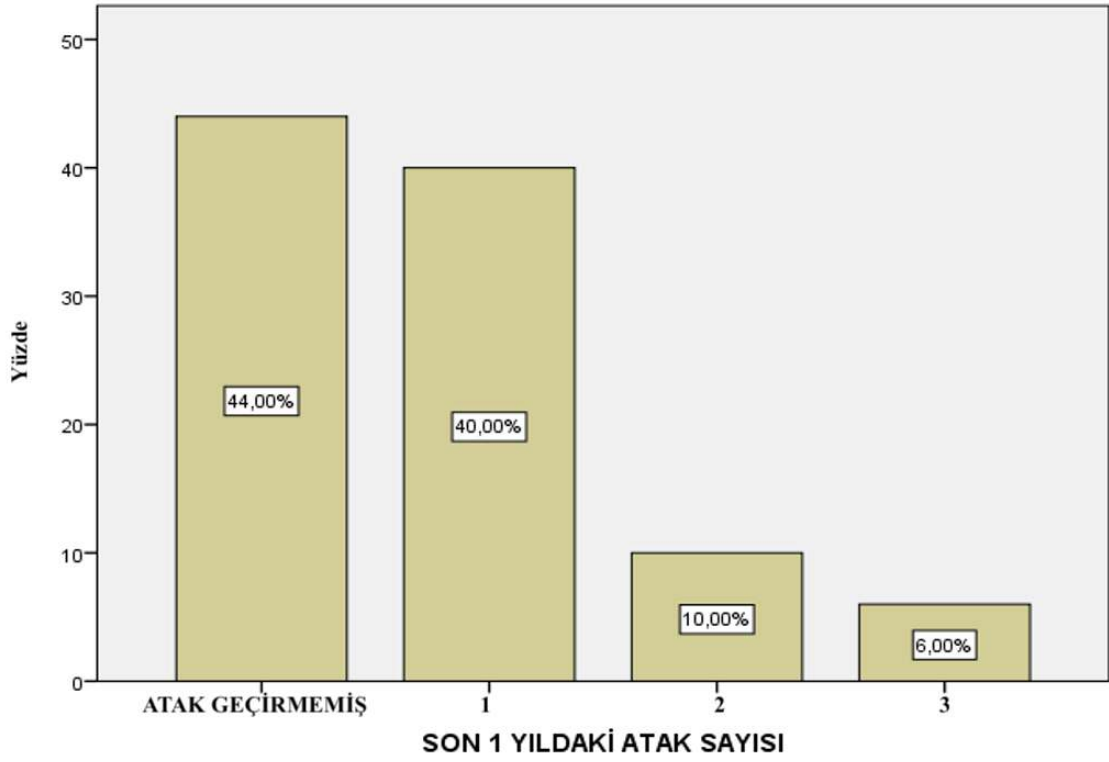


Şekil 18: MS hastalarının aldığı tedaviler

Son olarak, MS hastalarının son 1 yıldaki atak sayısı da değerlendirilmiştir. 22 hastanın (%44) son bir yıl içerisinde hiç atak geçirmediği belirlenirken, 20 hasta (%40) son bir yılda bir defa atak geçirmiştir. 5 hasta (%10) iki defa, 3 hasta (%6) ise üç defa atak geçirmiştir (**Tablo-10 ve Şekil-19**).

Tablo 10: MS hastalarının son 1 yılda geçirmiş oldukları atak sayısı

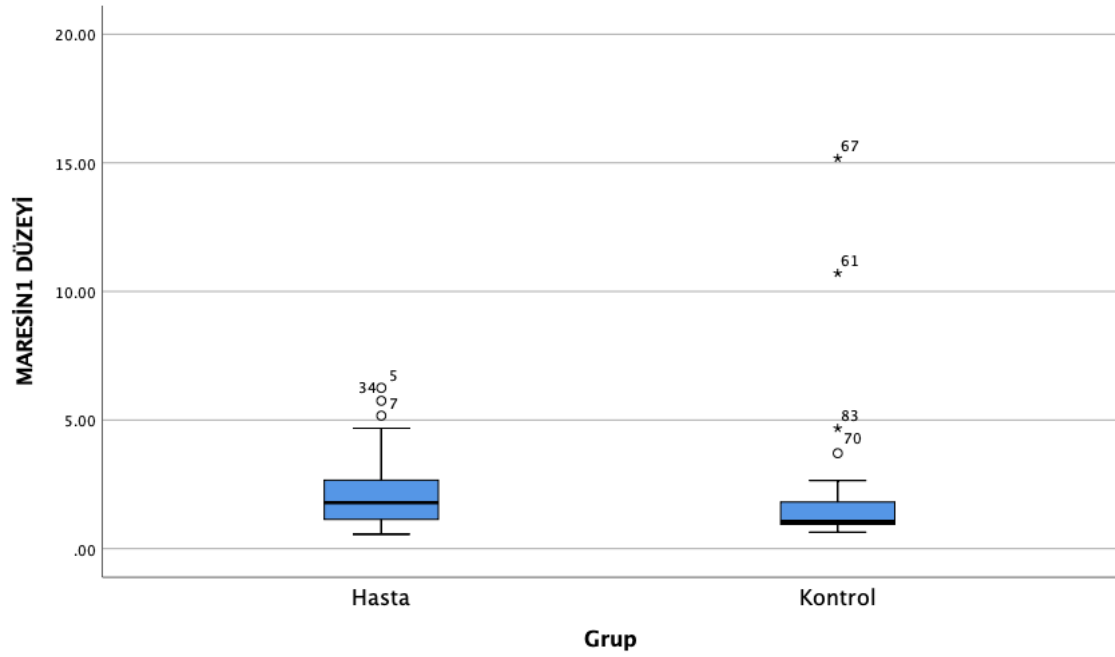
		Sıklık (n)	Yüzde (%)
Son 1 yıldaki atak sayısı	0	22	44.0
	1	20	40.0
	2	5	10.0
	3	3	6.0
	Total	50	100.0



Şekil 19: MS hastalarının son 1 yılda geçirmiş oldukları atak sayısı

4.3. Hasta ve Kontrol Grubunun Maresin 1 Düzeylerinin ve Diğer Parametrelerin Karşılaştırılması

Çalışmanın birincil parametresi olarak incelenen Maresin-1 düzeyi de gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Buna göre hasta grubunda ortalama Maresin-1 düzeyi 2.13 ng/mL iken, kontrol grubunda ise 1.98 ng/mL olarak saptanmıştır. İki grup arasında, hasta grubu lehine anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir (p: 0.017). Hasta ve kontrol gruplarının Maresin-1 düzeylerine ait değerlendirme grafiği (Box Plot) **Şekil 20**'te gösterilmektedir.



Şekil 20: Hasta ve kontrol gruplarında Maresin-1 düzeylerine ait grafiklerin gösterimi

Hasta ve kontrol grupları arasında bütün parametrelerin karşılaştırması, aşağıdaki Tabloda gösterilmektedir. Buna göre, iki grup arasında VKİ, CRP düzeyleri ve Maresin 1 düzeyi ortalamaları arasında anlamlı fark çıkmıştır. Hasta olan grupta Maresin 1 düzeyi ortalaması anlamlı olarak yüksek olup, CRP düzeyi ve VKİ ortalaması anlamlı olarak düşüktür (**Tablo-11**).

Tablo 11: Hasta ve kontrol gruplarının temel parametrelerinin karşılaştırılması

	Grup												p
	Hasta						Kontrol						
	Sayı (n)	Ortalama	Ortanca	Maksimum	Minimum	Standard Sapma	Sayı (n)	Ortalama	Ortanca	Maksimum	Minimum	Standard Sapma	
Yaş	50	36	36	58	19	10	40	37	37	52	18	11	0,892 ₁
Vücut Kitle İndeksi	50	23.30	22.8	32.6	17.2	3.18	40	25.52	25.35	35.40	16.4	4.59	0,012 ₁
WBC	50	7.47	7.44	14.7 ₇	3.05	2.08	40	7.60	7.30	13.92	4.17	2.18	0,771 ₁
Sedimen tasyon	50	9.64	7.00	38.0	2.00	8.14	40	9.15	8.50	31.00	2.00	7.65	0,642 ₂
CRP	50	0.34	0.30	1.27	0.04	0.17	40	0.51	0.30	2.01	0.30	0.44	0,029 ₂
Maresin 1 Düzeyi	50	2.13	1.79	6.25	0.56	1.37	40	1.98	1.05	15.18	0.64	2.72	0,017 ₂
¹ Student T testi kullanılmıştır ² Man Withney U testi kullanılmıştır.													

4.4. Maresin 1'in Diğer Parametreler ile Korelasyonunun İncelenmesi

Çalışmamızın esas parametresi olan Maresin-1'in hasta ve kontrol grubunda demografik özelliklerle bir ilişki gösterip göstermediği de incelenmiştir.

Maresin-1 düzeylerinin beyaz küre, sedimentasyon, CRP, EDSS skoru ve VKİ düzeyleri ile ilişki gösterip göstermediği parametrik olmayan veriler için spearman korelasyon testi ile analiz edilmiştir. Buna göre beyaz küre, sedimentasyon, CRP, EDSS skoru ve VKİ ile Maresin-1 düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (**Tablo-12**). Çalışmamızda 50 kişiden oluşan hasta grubunda EDSS ile Maresin-1 düzeyleri arasında ilişki olup olmadığını incelemek için ayrıca yapılan Pearson korelasyon analizinde, bu iki parametre arasında negatif yönlü, ama anlamlı olmayan bir korelasyon olduğu belirlenmiştir (korelasyon katsayısı: -0,097, p değeri: 0,502).

Tablo 12: Maresin-1 düzeyleri ile beyaz küre, sedimentasyon, CRP, EDSS skoru ve vücut kitle indeksi (VKİ) korelasyonu

			Beyaz Küre	Sedimentasyon	CRP	Kitle İndeksi	EDSS
Spearman's rho	Maresin 1 Düzeyi	Korelasyon katsayısı	0.036	0.103	-0.146	-0.162	-0,072
		Anlamlılık (2-yönlü)	0.736	0.332	0.169	0.126	0,618
		Hasta sayısı	90	90	90	90	50
** İki yönlü testte 0.01 anlamlılık düzeyi olarak kullanılmıştır							

Çalışmamızda son olarak; MS hasta grubunda hastalık özellikleri ile Maresin-1 düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla yapılan incelemede, Maresin-1 düzeyleri ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p: 0.505). Sigara içme durumu, son bir yıldaki atak sayısı, aldığı tedavi ve toplam tutulan bölge sayısı ile Maresin-1 düzeyleri arasında da anlamlı bir ilişki mevcut değildir (p değerleri sırasıyla 0.254, 0.776, 0.345 ve 0.337). Veriler **Tablo 13**'da gösterilmektedir.

Tablo 13: Çalışma katılımcılarında Maresin 1 düzeyi ile diğer parametrelerin ilişkisi

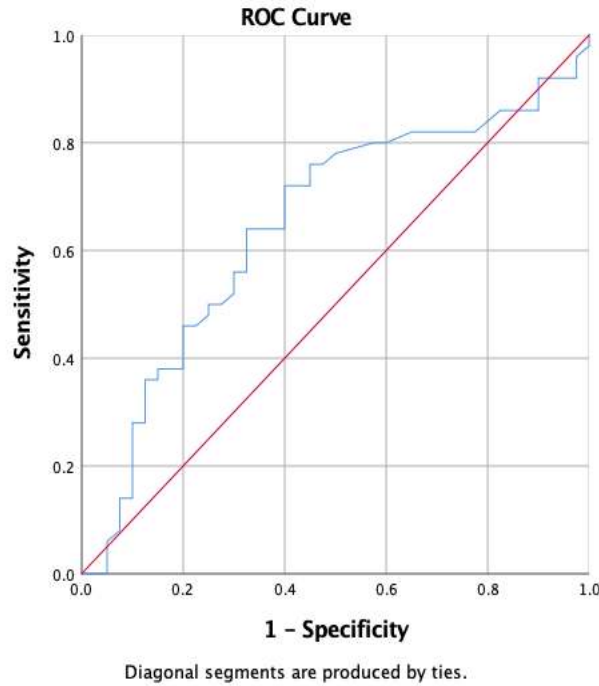
		MARESİN1 DÜZEYİ						P
		Sayı	Ort. (Mean)	Ortanca (Median)	Maksimum	Minimum	Standard Sapma	
Cinsiyet	Erkek	28	1.94	1.97	4.36	0.65	1.04	0,505 ¹
	Kadın	62	2.12	1.34	15.18	0.56	2.40	
Sigara	İçiyor	26	1.48	1.51	2.66	0.64	0.58	0,254 ¹
	İçmiyor	64	2.30	1.40	15.18	0.56	2.39	
Son 1 Yıldaki Atak Sayısı	Atak geçirmemiş	22	2.29	1.63	6.25	0.56	1.57	0,776 ²
	1	20	1.99	1.89	4.45	0.65	0.98	
	2	5	1.59	1.14	2.70	0.64	1.01	
	3	3	2.86	1.98	5.75	0.84	2.57	
Aldığı Tedavi	Dimetil Fumarat	4	1.11	0.96	1.73	0.80	0.43	0,345 ²
	Fingolimod	4	1.36	1.15	2.34	0.81	0.71	
	Glatiramer Asetat	7	3.10	1.80	6.25	1.01	2.29	
	İnterferon Beta 1-a	2	2.99	2.99	4.45	1.52	2.07	
	Kladribin	1	1.77	1.77	1.77	1.77		
	Natalizumab	6	2.03	2.28	2.88	0.56	0.90	
	Ocrelizumab	14	2.01	1.80	4.68	0.65	1.10	
	Prednizolon	2	1.91	1.91	3.13	0.68	1.73	
	Rituksimab	1	5.17	5.17	5.17	5.17		
	Teriflunamid	6	2.29	2.48	3.10	1.20	0.67	
Tedavi Almıyor	3	1.41	0.89	2.70	0.64	1.12		
Toplam Tutulan Bölge Sayısı	1	1	0.64	0.64	0.64	0.64		0,337 ²
	2	14	2.09	1.82	4.45	0.68	1.24	
	3	18	2.50	2.00	6.25	0.56	1.73	
	4	17	1.86	1.77	4.68	0.65	0.97	
¹ Man Withney U testi Kullanılmıştır								
² Kruskal Wallis Testi Kullanılmıştır								

4.5. Maresin 1' in ROC Eğrisi Analizi

Maresin-1 düzeylerinin cut-off değeri 1.185 olarak alındığında sensitivitesi %72, spesifitesi %60 olarak hesaplandı. Bu sonuçlar ile MS hastalığını öngördüğü belirlenmiştir [ROC için eğri altında kalan alan yani AUC 0.647 (0.530-0.764), p: 0.017). Bu cut-off değerinde sensitivite x spesifite değerinin en yüksek olduğu belirlenmiştir (**Tablo 14** ve **Şekil 21**)

Tablo 14: MS'i öngörmede Maresin-1 düzeylerinin ROC eğrisi analizi

	Cut-off değeri	Sensitivite	Spesifite	AUC	P değeri
Maresin-1 düzeyi	1.185	0.72	0.6	0.647	0.017
<i>AUC: eğri altında kalan alan</i>					



Şekil 21: MS'i öngörmede Maresin-1 düzeylerine ait ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

MS, santral sinir sisteminin kontrolsüz ve aşırı nöroinflamasyon ve otoimmünite kaynaklı en sık görülen kronik inflamatuvar demiyelinizan hastalığıdır(2, 246). Hastalığın altta yatan immünopatogenezi kapsamlı bir şekilde incelenmiş olup günümüzde kan-beyin bariyerinin bozulması ile beraber periferik ve santral immün sistem cevabında değişiklikten kaynaklandığı düşünülmektedir. Sonuç olarak demiyelinizasyon, aksonal kayıp ve nihayetinde nörodejenerasyona yol açacak önemli miktarda otoreaktif lenfosit ve doğal immün hücrelerin infiltrasyonuna yol açar(247-249). Bununla beraber, tatmin edici hedefin uzağındayız ve yeni tanı ve tedavi seçeneklerine; özellikle halen etkin bir tedavi seçeneği olmayan MS'in progresif formları için ihtiyacımız (endikasyon dışı kullanılan ritüksimab ve yeni onay almış ocrelizumab dışında) var. Yakın çalışmalar, kronik inflamasyon ve otoimmünitenin inflamasyonun rezolüsyon aşamasındaki bozukluğun bir sonucu olduğunu öne sürdüler. Bu inflamasyon rezolüsyonu yeni keşfedilmiş, spesialize pro-rezolving mediatörler olarak isimlendirilen, ω -3 çoklu-doymamış yağ asitlerinde türetilen bu metabolitler aracılığıyla olur(155, 160).

Maresinler bu anti-inflamatuvar lipit mediatörlerinin son keşfedilmiş yeni grubu olup akut ya da kronik inflamasyonda hem anti-inflamatuvar hem de rezolüsyon aktivitelerinde bulunurlar. Maresinler makrofajlardan 12-lipooksijenaz enzim oksidasyon yoluyla üzerinden dokozaheksaenoik asitten (DHA) türetilir. Çalışmalar maresinlerin vücudu nötrofillerin infiltrasyonunu sınırlandırmak, makrofaj fagositozuna destek olmak, pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltmak, NF- κ B aktivasyonunu azaltmak, doku yenilenmesini uyarmak ve ağrıyı kontrol etmek yoluyla koruduğunu ortaya koymuştur(7, 250).

2009 yılında Prof.Dr.Charles Serhan yayınladığı maresinleri konu alan bir makalede potent anti-inflamatuvar ve proresolving özellikleri olan makrofaj kaynaklı mediator şeklinde deklarasyonundan sonra Maresin 1 ile ilgili günümüze kadar artan yoğunlukta ve sayıda çalışmalar yayınlanmaktadır. İlginç bir şekilde santral sinir sistemi ile doğrudan ilgili çalışmalar oldukça azdır. Halbuki santral sinir sisteminin kronik hastalıklarının çoğunluğu hatalı inflamatuvar sürecin bir sonucudur. Güçlü anti-

inflatuar etkisi yanında belirgin doku rejenerasyonu yeteneği Maresin 1'in bu alanda ciddi bir boşluk bulunduğunu ve çalışılması gerektiği düşündürmüştür. Yapılan alışmalar daha çok fare hastalık modelleri üzerindedir.

Isaac Francos-Quijorna ve arkadaşları farelerde spinal kord hasarı oluşturulduktan sonra lezyon bölgesine eksojen yüksek dozda Maresin 1 uygulamıştır. Spinal kord hasarı sonrası bu uygulamanın inflamasyon rezolüsyonunu arttırdığı, nötrofillerin temizlenmesini hızlandırdığı ve makrofaj birikmesini azalttığı izlenmiştir. Mekanizmaları araştırıldığında Maresin 1'in birkaç inflamasyon çözücü markerların üretimini kolaylaştırdığı, pro-inflatuar sitokinlerin üretilmesini azalttığı, majör hücre içi inflamasyon kaskatlarını susturduğu, makrofaj aktivitesini doku tamiri yoluna yönlendirdiği ve nötrofillerin hasar bölgesinde makrofajlar tarafından fagositik yutulmasını arttırdığı izlenmiş. Sonuç olarak MaR1 uygulanması spinal kord hasarı klinik modelinde lokomotor iyileşmeyi ciddi şekilde arttırdığı izlenmiştir(241).

T. Yang ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada MaR1 uygulanmasının perioperatif nörokognitif bozuklukların fare modelinde etkisi araştırılmıştır. Yetişkin erkek farelere anestezi ve ortopedik cerrahi uygulanmadan önce MaR1 uygulanmış. Sistemik inflamatuvar değişiklikler, kemik iyileşmesi, nöroinflamasyon ve bilişsel fonksiyonlar farklı zaman noktalarında incelenmiş. MaR1 kırık iyileşmesini bozmadan güçlü sistemik anti-inflatuar etkiler göstermiş. MaR1 ile profilaksi, cerrahiye bağlı glial aktivasyonu ve kan beyin bariyeri hasarını engellemiş. En önemlisi hipokampüse daha az makrofaj infiltrasyonu izlenmiş olup bu da hafıza fonksiyonunun iyileşmesine neden olmuş(243).

Benzer bir alışma Ping Yin ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Bu alışmada Alzheimer hastalığının (AH) fare modelinde MaR1'in davranışsal bozukluklar ve patolojik değişiklikler üzerinde etkileri araştırılması amaçlanmış. Farelere bilateral hipokampuse Aβ42 proteini enjekte edildi, ardından BOS'a MaR1 enjekte edildi. Farelerdeki hipokampus ve kortekslerdeki moleküler değişiklikleri göstermek için immunohistokimya, Fluro-Jade B boyaması, sistematik boncuk dizisi (CBA) ve western blot analizi kullanıldı. Sonuçlar MaR1 tedavisinin bilişsel kötüleşmeyi belirgin düzelttiği, mikroglia ve astrosit aktivitesini zayıflattığı gsterilmış.

Ek olarak, MaR1'in A β 42 tarafından indüklenen TNF- α , IL-6 ve MCP-1 (Monosit Kemoatraktan Protein) gibi pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini azalttığı ve A β 42 uyarımı olsun veya olmasın anti-inflamatuar sitokinler olan IL-2, IL-10'un üretilmesini arttırdığı bulunmuş. Dahası western blot sonuçları bize MaR1'in nöron hücrelerinin yaşaması ile alakalı olan PI3K/AKT, ERK protein seviyelerini upregule ettiği; inflamasyon, otofaji ve apoptozis yolu ile alakalı p38, mTOR ve kaspaz 3 gibi protein seviyelerini downregule ettiği gösterildi. Bu sonuçlarla, MaR1'in kognitif kötüleşmeyi düzeltti, pro-inflamatuar glial hücre aktivasyonunu azaltarak hücre sağ kalımını sağladı, otofajiyi geniş alana yaydı, inflamasyon ve apoptozis yollarını inhibe etti(251).

Kazuki Ohuchi ve arkadaşları MaR1'in çeşitli stres faktörlerine bağlı olarak gelişen motor nöron ölümü üzerine olan etkilerini inceleyen bir fare deneyi sonuçlarını açıkladılar. MaR1 motor nöron hücresi ölümüne sebep olan süperoksit dismutaz 1 (SOD1) ve serumsuz ortam stres faktörlerinin kombinasyonel stresini konsantrasyon bağımlı bir mekanizma ile baskılayıp güçlü nöroprotektif etki göstermiştir. MaR1 ayrıca transaktivasyon cevaplı DNA-bağımlı protein (TDP-43A315T), serumsuz ortam stresi, H₂O₂ ve tunikamisine bağlı motor nöron ölümüne karşı nöroprotektif etki göstermiştir. MaR1 SOD1 ya da TDP-43 tarafından üretilen serbest oksijen radikallerini azaltmıştır ve yine serumsuz ortam stresi ve SOD1 ile tetiklenen NF- κ B aktivasyonunu baskılamıştır. Son olarak, MaR1'in endoplazmik retikulum stresinin upregüle olduğu spinal musküler atrofi modelinde motor fonksiyon defisitlerini düzelttiği izlenmiştir(245).

Çok yakın bir zamanda Gijs Kooij ve arkadaşları MS hastalarında genel olarak lipid mediatörlerin seviyelerini inceleyen bir araştırma yayınladılar. İki farklı merkezden toplam 38 kişilik hasta grubu ile 15 kişilik bir sağlıklı grup incelenmiş. Relaps döneminde 14 ve remisyon döneminde 12 hasta olmak üzere toplam 26 RRMS ve 12 PPMS hastası çalışmaya dahil edilmiş. MS hastaları ile sağlıklı grup arasındaki lipid mediatörlerinin potansiyel farkı göstermek için plazma örneklerinden sıvı kromatografi-tandem kitle spektrometri kullanılarak metabololipidomik yöntem ile pro-inflamatuar ve pro-rezolving mediatörlerin her ikisini de içeren AA, DHA ve EPA türevi 42 ayrı mediatör seviyesi ölçülmek amaçlanmıştır. MS hastaları ve sağlıklı

donörlerin plazmasında bu bahsi geçen lipit mediatörlerinden 27'si ortaya çıkartıldı ve lökotrien B4 (LTB4), rezolvin D1 (RvD1), RvD5 ve protektin D1 gibi kilit lipit mediatörler tanımlanmış. Özellikle, tüm MS hastalarında birçok AA türevi pro-inflamatuar lipit mediatörler, prostoglandinler (PG) PGE2, PGD2 ve hidroksieikozatetraenoik asitler (HETE) 12-HETE ve 15-HETE anlamlı düzeyde yüksek izlenmiş. Belirgin olmasa da LTB4 ve AA türevi pro-rezolving mediatörlerden lipoksin A4 (LXA4) ve LXB4 düzeyleri de yüksek bulunmuştur. Ayrıca DHA türevi metabolitler olarak yolak ara ürünleri 17-HDHA ve 14-HDHA yüksek bulunurken, her nasılsa mümkün olan DHA türevi SPM'lerden (D serisi rezolvinler, protektinler ve maresinler) yalnızca RvD1, RvD5, PD1 ve PDX yüksek olduğu izlenmiş. Bunlardan PD1 ve PDX anlamlı düzeyde yüksek izlenmiş. Dikkate değer diğer DHA türevi SPM'lerden RvD2, RvD3, RvD4, RvD6, AT-RvD1, AT-RvD3 ve MaR1 tespit edilememiş. MS hastalarında EPA türevi lipit mediatörler arasından 12-HEPE anlamlı derece yüksek ve 18-HEPE hafif düzeyde düşük izlenmiş. E serisi rezolvinler (RvE1-3) bu hasta örneklerinde tanımlanamamış. MS hastalarında LTB4 ve EPA türevi 12-HEPE ve 5-HEPE dışında yüksek izlenen tüm lipit mediatörler EDSS ile değerlendirilen hastalık şiddeti ile korelasyon gösterdiği gözlenmiş. Diğerlerinin aksine hastalık şiddeti ile RvD1 ve PD1 arasında negatif bir korelasyon izlenmiş. İlginç bir şekilde hastanın yaşı ve cinsiyeti ile korelasyon tespit edilmemiş(252).

Yaptığımız geniş literatür taramalarında SPM'ler ile MS hastalığı arasında genel ilişkiyi araştıran tek bir yayın izlenmiş olup yukarda verilmiştir. Fakat bu ailenin en yeni üyesi olan MaR1'in MS hastalarında düzeyi ve patogenezi ile ilişkili bir yayına rastlanmadı. Bildiğiniz kadarıyla bu çalışma bu ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır.

Çalışmamıza 50 remisyon döneminde olan RRMS hastası ve 40 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Çalışmamızın temel parametresi olan MaR1 düzeyi bu iki grup arasında karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda ortalama Maresin-1 düzeyi 2.13 ng/mL iken, kontrol grubunda ise 1.98 ng/mL olarak saptanmıştır. İki grup arasında, hasta grubu lehine anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir (p: 0.017). Gijs Kooij ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada MaR1 tespit edilememiş olmakla beraber DHA türevi pro-resolving ailesinden RvD1, RvD5, PD1 ve PDX düzeyleri tespit edilmiş olup yüksek izlenmişti ve

bu lipid mediatörlerden rezolvin ailesinden RvD1 ve protektin ailesinden PDX anlamlı düzeyde yüksek izlenmişti. Bu anlamda çalışmamızın sonucu genel itibariyle literatür ile uyumlu izlenmektedir. Çalışmamızda hastalık aktivitesi ve hastalık şiddeti hakkında fikir sahibi olmak açısından kan alındığı esnada güncel EDSS skoru belirlendi ve son 1 yılda geçirdikleri atak sayısı kaydedildi. Çalışmamızda MS hastalarının MaR1 düzeyi ile EDSS skoru ve son 1 yılda geçirilmiş atak sayısı arasında anlamlı bir korelasyon izlenmedi. Gijis Kooij ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MS hastalarında LTB4 ve EPA türevi 12-HEPE ve 5-HEPE dışında yüksek izlenen tüm lipid mediatörler EDSS ile değerlendirilen hastalık şiddeti ile korelasyon gösterdiği gözlenmiştir. Tam tersine hastalık şiddeti ile RvD1 ve PD1 arasında negatif bir korelasyon izlenmiştir. Çalışmada MaR1 tespit edilememiş olmasından dolayı MaR1 ile korelasyon değerlendirilememiştir.

Çalışmamızda hem kontrol hem de hasta grubundan alınan kanlarda CRP, beyaz küre ve sedimentasyon düzeyleri de incelendi. MS hastaları grubunda CRP düzeyleri anlamlı olarak düşük izlenmiş olup ($p:0,029$) beyaz küre ve sedimentasyon düzeyleri için her iki grup arasında istatistiksel olarak bir fark izlenmedi (sırasıyla $p:0,771$ ve $p:0,642$). MS ve CRP düzeyi ile ilgili çok yakın bir retrospektif çalışma Can Cui ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Bu çalışmada amiotrofik lateral skleroz, parkinson ve multiple skleroz hastalarından oluşan 3 farklı hastalık grubu ve herbiri için yaş ve cinsiyet dağılımları hasta grupları ile uyumlu 3 farklı sağlıklı kontrol grubunda kreatin ve CRP düzeyleri incelenmiştir. Bu çalışmaya 1815 MS hastası dahil edilmiştir. MS hastalarının tanıdan 2 yıl önce ve 2 yıl sonrasındaki periyotta CRP düzeyi kendi sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hafif düşük izlenmiştir(253). M.Soilu-Hänninen ve arkadaşları ise yayınladıkları çalışmada MS hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki CRP düzeylerini benzer bulmuşlar. Fakat relaps döneminde olan MS hastalarında CRP düzeyi remisyonunda olan gruba göre yüksek ($p:0,010$) bulunmuştur. Ayrıca yüksek doz interferon beta 1a verilen hastalarda CRP düzeyi plasebo verilenlere göre daha düşük ($p:0,035$) bulunmuş(254). Literatür ışığında CRP düzeylerinin hasta grupta düşük olması hastaların remisyon döneminde olmaları ve neredeyse tamamının tedavi alması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. CRP, sedimentasyon ve beyaz küre sayısı düzeyleri ile MaR1 düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon izlenmedi.

Çalışmaya dahil edilen MS hastalarında son 1 yılda çekilmiş kranial ve spinal MRİ'leri incelenerek McDonald 2017 mekanda yayılım kriterlerinde belirtilmiş 4 bölge olan periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentorial ve medulla spinalis bölgelerinde lezyon olup olmadığı belirlendi ve toplam tutulan bölge sayısı kaydedildi. Ayrıca hastaların aldıkları tedaviler de kaydedildi. En sık alınan tedavi ocrelizumab iken 3 hasta tedaviye uzun süre ara vermişti. MaR1 düzeyi ile toplam tutulan bölge sayısı ve alınan tedaviler arasından anlamlı bir ilişki izlenmedi.

Hasta ve kontrol grubu yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ) ve sigara içme özelliklerine göre de değerlendirildi. Aynı zamanda bu özelliklerin MaR1 seviyeleri ile anlamlı bir ilişkisi olup olmadığı araştırıldı. Vücut kitle indeksinin MS hastalarındaki ortalaması 23,30 iken sağlıklı kontrollerde 25,52 olarak hesaplandı ve MS hastalarında anlamlı derecede düşük olduğu izlendi ($p:0,012$). Efthimios Dardiotis ve arkadaşlarının MS hastalarında VKİ'ni araştırarak bir meta-analiz çalışmasında bir çok farklı araştırma değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya Türkiye'den 2 çalışma dahil edilmiştir. 2018 yılında Solmaz ve arkadaşlarının RRMS, SPMS ve PPMS klinik alt tiplerin olduğu 42 MS hastası ve 42 sağlıklı kontrol grubunda MS hastalarının VKİ ortalaması 24,8 olup sağlıklı kontrollerinin ortalaması 26,4 olarak ölçülmüştür. 2016 yılında Yalçınkaya ve arkadaşlarının yaptığı 21 RRMS hastası ve 17 sağlıklı kontrolün karşılaştırıldığı çalışmada MS hastalarının VKİ ortalaması 26,3 olarak hesaplanmış iken bu ortalama sağlıklı kontrol grubunda 27,7 olarak hesaplanmış(255). Meta-analiz sonucunun dünyada ciddi heterojenite göstermesi bunun sosyokültürel, demografik özelliklerden ve yaşam tarzından kaynaklanabileceğini düşündürmüştür. Bu verinin MS ile ilişkisi net olmamakla beraber sonucumuz Türkiye'deki diğer çalışmalar ile uyumludur. VKİ ile MaR1 arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi. Yaş ve cinsiyet bakımında her iki grubun dağılımı benzer olup anlamlı bir fark izlenmedi. Hasta grubundan 33 kişi kadın 17 kişi erkek olup MS cinsiyet epidemiyolojik çalışmalar ile uyumludur (K/E:1,95). Gruplar sigara içme yönünden değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu($p:0,499$). Yaş, cinsiyet ve sigara içimi ile MaR1 düzeyi arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi. Kadın ve erkek cinsiyet ile sigara içen ve içmeyenlerde MaR1 düzeyleri arasında anlamlı fark izlenmedi. Gijs Kooij ve arkadaşlarının çalışmasında da pro-resolving mediatörler ile yaş ve cinsiyet arasında bir korelasyon izlenmemiş.

Maresin-1 düzeylerinin cut-off değeri 1.185 olarak alındığında sensitivitesi %72, spesifitesi %60 olarak hesaplandı. Buna göre MaR1 MS'i öngörmeye bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında hasta ve kontrol grubu sayılarının az olması, çalışmaya dahil edilen hastaların neredeyse tamamına yakınının tedavi alması, kullanılan tedaviler açısından hasta dağılımının eşit yapılamaması ve bu ilaçların inflamasyon rezolüsyon mekanizmalarına etkisinin bilinmemesi olarak sıralanabilir.



6. SONUÇ

Çalışmamızda bir pro-resolving lipid mediator olan MaR1 RRMS hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Fakat klinik ve demografik özellikler ile anlamlı bir korelasyon izlenmemiştir. Çalışmamız MaR1'in, MS patogenezi üzerine etkisi olduğu hipotezini desteklemektedir. Aynı zamanda MaR1 orta derecede bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini öne sürmekteyiz.

MS uzun süredir kronik inflamatuvar demiyelinizan bir hastalık olarak bilinmektedir. Bilindiği gibi inflamasyon sürecinde inflamatuvar fazı anti-inflamatuvar sitokinlerin salındığı inflamasyonun çözüldüğü rezolüsyon fazı takip etmektedir. Fakat bugüne kadar yapılan çalışmaların neredeyse tamamı inflamasyon fazı üzerine olduğunu gördük. Bilimin ve özellikle moleküler biyolojinin gelişmesi ile beraber yeni yeni keşfedilen bu rezolüsyon fazı birçok kronik hastalık sürecinin patogenezinde rol aldığı ve hayvan deneylerinde bu rezolüsyon mediatörleri dışardan verilmekle inflamasyon rezolüsyonunu gerçekleştirdiği ve doku rejenerasyonuna katkı sağladığı izlenmiştir. MS ile ilgili bu alanda ciddi eksiklik olduğu için çalışmamızın bu konuda ek bir katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

Sonuç olarak çalışmamız MaR1'in MS patogenezinde rol oynayan bir faktör olabileceğini göstermekle beraber, bunu hangi mekanizmayla yaptığının gösterilmesi için daha geniş ek çalışmaların yapılması gereklidir. MaR1 düzeyinin prognostik bir biyobelirteç olarak değerinin anlaşılması için prospektif klinik çalışmalara gereksinim vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain pathology*. 2007;17(2):210-8.
2. Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Noseworthy JH. Multiple sclerosis: current pathophysiological concepts. *Laboratory investigation*. 2001;81(3):263-81.
3. Lassmann H. Pathophysiology of inflammation and tissue injury in multiple sclerosis: what are the targets for therapy. *Journal of the neurological sciences*. 2011;306(1-2):167-9.
4. Kennedy P. *The Oxford handbook of rehabilitation psychology*: Oxford University Press; 211-235;2012.
5. Thompson A, Baranzini S, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet Lond. Engl*. 391, 1622–1636. 2018.
6. Torkildsen Ø, Myhr KM, Bø L. Disease-modifying treatments for multiple sclerosis—a review of approved medications. *European journal of neurology*. 2016;23:18-27.
7. Serhan CN, Dalli J, Karamnov S, Choi A, Park CK, Xu ZZ, et al. Macrophage proresolving mediator maresin 1 stimulates tissue regeneration and controls pain. *The FASEB Journal*. 2012;26(4):1755-65.
8. Serhan CN, Yang R, Martinod K, Kasuga K, Pillai PS, Porter TF, et al. Maresins: novel macrophage mediators with potent antiinflammatory and proresolving actions. *Journal of Experimental Medicine*. 2009;206(1):15-23.
9. Coles AJ, Compston D, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, Margolin DH, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1786-801.
10. Comi G. Clinically isolated syndrome: the rationale for early treatment. *Nature Clinical Practice Neurology*. 2008;4(5):234-5.
11. Murray TJ. *Multiple sclerosis: the history of a disease*: Demos medical publishing; 2004.
12. Hickey WF. The pathology of multiple sclerosis: a historical perspective. *Journal of neuroimmunology*. 1999;98(1):37-44.

13. Flamm ES. The neurology of Jean Cruveilhier. *Medical history*. 1973;17(4):343-55.
14. Gonzalez-Scarano F, Grossman RI, Galetta S, Atlas SW, Silberberg DH. Multiple sclerosis disease activity correlates with gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1987;21(3):300-6.
15. McAlpine D, Compston A. *McAlpine's multiple sclerosis: Elsevier Health Sciences*;13-203; 2005.
16. Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurological sciences*. 2001;22(2):117-39.
17. Howard J, Trevick S, Younger DS. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurologic clinics*. 2016;34(4):919-39.
18. Hähnel S, Bendszus M. *Inflammatory diseases of the brain: Springer*; 3-18; 2009.
19. BULUT S, KILIÇ H, DEMİR CF. Yukarı Fırat bölgesinde multipl skleroz tanısı ile izlenen hastaların klinik ve demografik özellikleri. *Fırat Tıp Dergisi*. 2011;16(2):84-90.
20. Alp R, İLHAN ALP S, PLANCİ Y, Yapıcı Z, TURK BORU U. The Prevalence of Multiple Sclerosis in the North Caucasus Region of Turkey: Door-to-Door Epidemiological Field Study. *Archives of Neuropsychiatry/Noropsikiatri Arsivi*. 2012;49(4).
21. Börü ÜT, Alp R, Sur H, Gül L. Prevalence of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, Istanbul, Turkey. *Neuroepidemiology*. 2006;27(1):17-21.
22. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-86.
23. Schapiro RT. Managing the symptoms of multiple sclerosis. *Handbook of multiple sclerosis: CRC Press*; 2006. p. 297-306.
24. DeLuca J, Nocentini U. Neuropsychological, medical and rehabilitative management of persons with multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation*. 2011;29(3):197-219.

25. Waxman SG. Membranes, myelin, and the pathophysiology of multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 1982;306(25):1529-33.
26. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* [Internet]. 2008; 372 (9648): 1502–17.
27. Banwell B, Bar-Or A, Arnold DL, Sadovnick D, Narayanan S, McGowan M, et al. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *The Lancet Neurology*. 2011;10(5):436-45.
28. Wingerchuk DM. Environmental factors in multiple sclerosis: epstein-Barr virus, vitamin D, and cigarette smoking. *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine*. 2011;78(2):221-30.
29. Kalb RC. Multiple sclerosis: The questions you have, the answers you need: Demos Medical Publishing;3-29; 2011.
30. Page WF, Durtzke JF, Murphy FM, Norman Jr JE. Epidemiology of multiple sclerosis in US veterans: V. Ancestry and the risk of multiple sclerosis. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1993;33(6):632-9.
31. Dymment DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2004;3(2):104-10.
32. Gourraud PA, Harbo HF, Hauser SL, Baranzini SE. The genetics of multiple sclerosis: an up-to-date review. *Immunological reviews*. 2012;248(1):87-103.
33. Laaksonen M, Pastinen T, Sjöroos M, Kuokkanen S, Ruutiainen J, Sumelahti M-L, et al. HLA class II associated risk and protection against multiple sclerosis—a Finnish family study. *Journal of neuroimmunology*. 2002;122(1-2):140-5.
34. Derfuss T, Linington C, Hohlfeld R, Meinl E. Axo-glial antigens as targets in multiple sclerosis: implications for axonal and grey matter injury. *Journal of molecular medicine*. 2010;88(8):753-61.
35. Lassmann H. Mechanisms of inflammation induced tissue injury in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 2008;274(1-2):45-7.
36. McQuaid S, Cunnea P, McMahon J, Fitzgerald U. The effects of blood–brain barrier disruption on glial cell function in multiple sclerosis. Portland Press Ltd.; 2009.

37. McFarland HF, Martin R. Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. *Nature immunology*. 2007;8(9):913-9.
38. Kasper LH, Shoemaker J. Multiple sclerosis immunology: the healthy immune system vs the MS immune system. *Neurology*. 2010;74(1 Supplement 1):S2-S8.
39. Man S, Ubogu EE, Ransohoff RM. Inflammatory cell migration into the central nervous system: a few new twists on an old tale. *Brain pathology*. 2007;17(2):243-50.
40. Navikas V, Link H. Cytokines and the pathogenesis of multiple sclerosis. *Journal of neuroscience research*. 1996;45(4):322-33.
41. Hernández-Pedro NY, Espinosa-Ramirez G, de la Cruz VP, Pineda B, Sotelo J. Initial immunopathogenesis of multiple sclerosis: innate immune response. *Clinical and Developmental Immunology*;1-16; 2013;2013.
42. Chervonsky AV. Influence of microbial environment on autoimmunity. *Nature immunology*. 2010;11(1):28-35.
43. Racke MK. The role of B cells in multiple sclerosis: rationale for B-cell-targeted therapies. *Current opinion in neurology*. 2008;21:S9-S18.
44. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2000;47(6):707-17.
45. Salou M, Nicol B, Garcia A, Laplaud D-A. Involvement of CD8+ T cells in multiple sclerosis. *Frontiers in immunology*. 2015;6:604.
46. Bir LS. Multipl skleroz: doğal seyir ve prognoz. *Türkiye klinikleri J Neurol-Special Topics*. 2009;2(2):29-37.
47. Skleroz'da Nöro KTM, Belirtiler O. Tunalı G editör. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi Multipl skleroz Özel Sayısı*. 2004:183-87.
48. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker B. Sep 28. Multiple sclerosis *The New England Journal of Medicine*. 2000;343:13.
49. Kurne A KR. Multipl Skleroz'da sıkça karşılaşılan semptomlar ve semptomatik tedavi prensipleri. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi Multipl skleroz Özel Sayısı*. 2004;1 (2):237-80.
50. Miller A, Lublin F, Coyle PK. Multiple sclerosis in clinical practice: Taylor & Francis; 103-128;2003.

51. Kanchandani R, Howe J. Lhermitte's sign in multiple sclerosis: a clinical survey and review of the literature. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1982;45(4):308-12.
52. Rae-Grant AD. Unusual symptoms and syndromes in multiple sclerosis. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*. 2013;19(4):992-1006.
53. Kister I, Bacon TE, Chamot E, Salter AR, Cutter GR, Kalina JT, et al. Natural history of multiple sclerosis symptoms. *International journal of MS care*. 2013;15(3):146-56.
54. Gulick EE. Symptom and activities of daily living trajectory in multiple sclerosis: a 10-year study. *Nursing research*. 1998;47(3):137-46.
55. Wilkins A. Cerebellar dysfunction in multiple sclerosis. *Frontiers in neurology*. 2017;8:312.
56. Martin C, Salinas J, Fernandez-Duran A, Fernandez-Gomez J, Jimenez N, Gangoiti L. Genitourinary changes in multiple sclerosis: the need for a urodynamic study. *Revista de neurologia*. 2000;30(7):643-8.
57. Valleroy M, Kraft G. Sexual dysfunction in multiple sclerosis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1984;65(3):125-8.
58. Kaynak H, Altıntaş A, Kaynak D, Uyanik Ö, Saip S, Ağaoğlu J, et al. Fatigue and sleep disturbance in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*. 2006;13(12):1333-9.
59. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Archives of neurology*. 1988;45(4):435-7.
60. Stanton B, Barnes F, Silber E. Sleep and fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2006;12(4):481-6.
61. Glick ME, Meshkinpour H, Haldeman S, Bhatia NN, Bradley WE. Colonic dysfunction in multiple sclerosis. *Gastroenterology*. 1982;83(5):1002-7.
62. Fowler CJ, Henry MM, editors. *Gastrointestinal dysfunction in multiple sclerosis*. *Seminars in neurology*; 1996: © 1996 by Thieme Medical Publishers, Inc.
63. Clifford DB, Trotter JL. Pain in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*. 1984;41(12):1270-2.

64. Zeqiraj K, Shatri N, Kruja J, Blyta A, Isaku E, Dakaj N. Epileptic Seizures in Multiple Sclerosis Patients. *Turkish Journal of Neurology/Turk Noroloji Dergisi*. 2013;19(2).
65. Ostermann P, Westerberg C. Paroxysmal attacks in multiple sclerosis. *Brain: a journal of neurology*. 1975;98(2):189-202.
66. Matthews W. Paroxysmal symptoms in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1975;38(6):617-23.
67. DeSousa EA, Albert RH, Kalman B. Cognitive impairments in multiple sclerosis: a review. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®*. 2002;17(1):23-9.
68. Bobholz JA, Rao SM. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Current opinion in neurology*. 2003;16(3):283-8.
69. Asghar-Ali AA, Taber KH, Hurley RA, Hayman LA. Pure neuropsychiatric presentation of multiple sclerosis. *American Journal of Psychiatry*. 2004;161(2):226-31.
70. Hurley RA, Taber KH, Zhang J, Hayman LA. Neuropsychiatric presentation of multiple sclerosis. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 1999;11(1):5-7.
71. Confavreux C, Aimard G, Devic M. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain: a journal of neurology*. 1980;103(2):281-300.
72. Amato M, Ponziani G. A prospective study on the prognosis of multiple sclerosis. *Neurological Sciences*. 2000;21(2):S831-S8.
73. Wattjes MP, Rovira À, Miller D, Yousry TA, Sormani MP, De Stefano N, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nature Reviews Neurology*. 2015;11(10):597.
74. Vukusic S, Confavreux C. Multiple sclerosis and pregnancy. *Revue neurologique*. 2006;162(3):299-309.
75. Freedman DM, Dosemeci M, Alavanja MC. Mortality from multiple sclerosis and exposure to residential and occupational solar radiation: a case-control study based on death certificates. *Occupational and environmental medicine*. 2000;57(6):418-21.

76. Bauer H, Firnhaber W, Winkler W. Prognostic criteria in multiple sclerosis. *Annals of the New York Academy of sciences*. 1965;122(1):542-51.
77. Hurwitz BJ. The diagnosis of multiple sclerosis and the clinical subtypes. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2009;12(4):226.
78. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *The Lancet Neurology*. 2005;4(5):281-8.
79. Kuhle J, Disanto G, Dobson R, Adiutori R, Bianchi L, Topping J, et al. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: a large multicentre study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2015;21(8):1013-24.
80. Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, Cobb K, Fontoura P, Gould MK, et al. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Archives of neurology*. 2006;63(12):1686-91.
81. Brown FS, Glasmacher SA, Kearns PK, MacDougall N, Hunt D, Connick P, et al. Systematic review of prediction models in relapsing remitting multiple sclerosis. *PloS one*. 2020;15(5):e0233575.
82. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2007;6(10):903-12.
83. Thompson A, Polman C, Miller D, McDonald W, Brochet B, Filippi M, Montalban X, et al. Primary progressive multiple sclerosis. *Brain: a journal of neurology*. 1997;120(6):1085-96.
84. Rovaris M, Confavreux C, Furlan R, Kappos L, Comi G, Filippi M. Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. *The Lancet Neurology*. 2006;5(4):343-54.
85. Okuda D, Mowry E, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini S, Goodin D, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2009;72(9):800-5.
86. Granberg T, Martola J, Kristoffersen-Wiberg M, Aspelin P, Fredrikson S. Radiologically isolated syndrome–incidental magnetic resonance imaging findings suggestive of multiple sclerosis, a systematic review. *Multiple Sclerosis Journal*. 2013;19(3):271-80.

87. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-.
88. Meyer-Moock S, Feng Y-S, Maeurer M, Dippel F-W, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC neurology*. 2014;14(1):1-10.
89. Fischer J, Rudick R, Cutter G, Reingold S, Force NMSCOAT. The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. *Multiple Sclerosis Journal*. 1999;5(4):244-50.
90. Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen R, Illes Z, Montalban X, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *European journal of neurology*. 2010;17(8):1019-32.
91. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*. 2018;17(2):162-73.
92. Yamout B, Sahraian M, Bohlega S, Al-Jumah M, Goueider R, Dahdaleh M, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: 2019 revisions to the MENACTRIMS guidelines. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2020;37:101459.
93. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2005;58(6):840-6.
94. Schwenkenbecher P, Sarikidi A, Wurster U, Bronzlik P, Sühs K-W, Raab P, et al. McDonald criteria 2010 and 2005 compared: persistence of high oligoclonal band prevalence despite almost doubled diagnostic sensitivity. *International journal of molecular sciences*. 2016;17(9):1592.
95. Hartung H-P, Graf J, Aktas O, Mares J, Barnett MH. Diagnosis of multiple sclerosis: revisions of the McDonald criteria 2017—continuity and change. *Current opinion in neurology*. 2019;32(3):327-37.

96. Solomon AJ, Naismith RT, Cross AH. Misdiagnosis of multiple sclerosis: impact of the 2017 McDonald criteria on clinical practice. *Neurology*. 2019;92(1):26-33.
97. Miller D, Weinshenker B, Filippi M, Banwell B, Cohen J, Freedman M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Multiple Sclerosis Journal*. 2008;14(9):1157-74.
98. Bakshi R, Thompson AJ, Rocca MA, Pelletier D, Dousset V, Barkhof F, et al. MRI in multiple sclerosis: current status and future prospects. *The Lancet Neurology*. 2008;7(7):615-25.
99. Rovira À, León A. MR in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: an overview. *European journal of radiology*. 2008;67(3):409-14.
100. Bulas D, Egloff A, editors. Benefits and risks of MRI in pregnancy. *Seminars in perinatology*; 2013: Elsevier.
101. Romo-Sanchez M, Nelson F, Sangrador-Deitos MV. Resonancia Magnética en Esclerosis Múltiple: un repaso de los principios básicos de imagenología y guías prácticas de uso. *Archivos de Neurociencias*. 2020;25(4).
102. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2013;84(8):909-14.
103. Arrambide G, Tintore M. CSF examination still has value in the diagnosis of MS—Commentary. *Multiple Sclerosis Journal*. 2016;22(8):997-8.
104. Idiman E, Ozakbas S, Dogan Y, Kosehasanogullari G. The significance of oligoclonal bands in multiple sclerosis: relevance of demographic and clinical features, and immunogenetic backgrounds. *Journal of neuroimmunology*. 2009;212(1-2):121-4.
105. Stangel M, Fredrikson S, Meinl E, Petzold A, Stüve O, Tumani H. The utility of cerebrospinal fluid analysis in patients with multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*. 2013;9(5):267-76.
106. Pihl-Jensen G, Schmidt MF, Frederiksen JL. Multifocal visual evoked potentials in optic neuritis and multiple sclerosis: A review. *Clinical Neurophysiology*. 2017;128(7):1234-45.

107. Hardy TA, Miller DH. Baló's concentric sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2014;13(7):740-6.
108. Karaarslan E, Altintas A, Senol U, Yeni N, Dincer A, Bayindir C, et al. Balo's concentric sclerosis: clinical and radiologic features of five cases. *American journal of neuroradiology*. 2001;22(7):1362-7.
109. Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J, Hahn JS. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology*. 2007;68(16 suppl 2):S23-S36.
110. Menge T, Hemmer B, Nessler S, Wiendl H, Neuhaus O, Hartung H-P, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: an update. *Archives of neurology*. 2005;62(11):1673-80.
111. Dale R, Branson J. Acute disseminated encephalomyelitis or multiple sclerosis: can the initial presentation help in establishing a correct diagnosis? *Archives of disease in childhood*. 2005;90(6):636-9.
112. Karussis D. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: a critical review. *Journal of autoimmunity*. 2014;48:134-42.
113. Letournel F, Cassereau J, Scherer-Gagou C, Bernard I, Mercat A, Gray F, et al. An autopsy case of acute multiple sclerosis (Marburg's type) during pregnancy. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2008;110(5):514-7.
114. De Seze J, Kremer L, Collongues N. Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): a new concept. *Revue neurologique*. 2016;172(4-5):256-62.
115. Shahmohammadi S, Doosti R, Shahmohammadi A, Mohammadianinejad SE, Sahraian MA, Azimi AR, et al. Autoimmune diseases associated with neuromyelitis optica spectrum disorders: a literature review. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2019;27:350-63.
116. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85(2):177-89.
117. Fadil H, Kelley RE, Gonzalez-Toledo E. Differential diagnosis of multiple sclerosis. *International review of neurobiology*. 2007;79:393-422.
118. Hyland MH, Cohen JA. Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders: Clinical Guide to Diagnosis, Medical Management, and Rehabilitation*. 2013:79-85.

119. Berkovich R. Treatment of acute relapses in multiple sclerosis. *Translational Neuroimmunology in Multiple Sclerosis*. 2016;307-26.
120. Steinberg SC, Faris RJ, Chang CF, Chan A, Tankersley MA. Impact of adherence to interferons in the treatment of multiple sclerosis. *Clinical drug investigation*. 2010;30(2):89-100.
121. Yong VW, Chabot S, Stuve O, Williams G. Interferon beta in the treatment of multiple sclerosis: mechanisms of action. *Neurology*. 1998;51(3):682-9.
122. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *The Lancet*. 2001;357(9268):1576-82.
123. Neuhaus O, Farina C, Wekerle H, Hohlfeld R. Mechanisms of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Neurology*. 2001;56(6):702-8.
124. Lalive PH, Neuhaus O, Benkhoucha M, Burger D, Hohlfeld R, Zamvil SS, et al. Glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis. *CNS drugs*. 2011;25(5):401-14.
125. Oh J, O'Connor PW. Teriflunomide in the treatment of multiple sclerosis: current evidence and future prospects. *Therapeutic advances in neurological disorders*. 2014;7(5):239-52.
126. Linker RA, Gold R. Dimethyl fumarate for treatment of multiple sclerosis: mechanism of action, effectiveness, and side effects. *Current neurology and neuroscience reports*. 2013;13(11):1-7.
127. Bompreszi R. Dimethyl fumarate in the treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis: an overview. *Therapeutic advances in neurological disorders*. 2015;8(1):20-30.
128. Chun J, Hartung H-P. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clinical neuropharmacology*. 2010;33(2):91.
129. Sanford M. Fingolimod: a review of its use in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Drugs*. 2014;74(12):1411-33.
130. Yoshii F, Moriya Y, Ohnuki T, Ryo M, Takahashi W. Neurological safety of fingolimod: an updated review. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2017;8(3):233-43.

131. Kappos L, Bates D, Hartung H-P, Havrdova E, Miller D, Polman CH, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *The Lancet Neurology*. 2007;6(5):431-41.
132. Syed YY. Ocrelizumab: a review in multiple sclerosis. *CNS drugs*. 2018;32(9):883-90.
133. Bigaut K, De Seze J, Collongues N. Ocrelizumab for the treatment of multiple sclerosis. *Expert review of neurotherapeutics*. 2019;19(2):97-108.
134. Jacobs BM, Ammoscato F, Giovannoni G, Baker D, Schmierer K. Cladribine: mechanisms and mysteries in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2018;89(12):1266-71.
135. Sipe JC. Cladribine for multiple sclerosis: review and current status. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2005;5(6):721-7.
136. Cook S, Leist T, Comi G, Montalban X, Giovannoni G, Nolting A, et al. Safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: an integrated analysis. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2019;29:157-67.
137. Rammohan K, Coyle PK, Sylvester E, Galazka A, Dangond F, Grosso M, et al. The Development of Cladribine Tablets for the Treatment of Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. *Drugs*. 2020:1-28.
138. Cook S, Giovannoni G, Leist T, Comi G, Nolting A, Sylvester E, et al. An analysis of the relationship between cladribine dose and risk of malignancies in patients with multiple sclerosis (1928). *AAN Enterprises*; 2020.
139. Jakimovski D, Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Dwyer MG, Zivadinov R. Infections, vaccines and autoimmunity: a multiple sclerosis perspective. *Vaccines*. 2020;8(1):50.
140. Ruck T, Bittner S, Wiendl H, Meuth SG. Alemtuzumab in multiple sclerosis: mechanism of action and beyond. *International journal of molecular sciences*. 2015;16(7):16414-39.
141. Coles AJ, editor Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis. *Seminars in neurology*; 2013: Thieme Medical Publishers.
142. Havrdova E, Horakova D, Kovarova I. Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis: key clinical trial results and considerations for use. *Therapeutic advances in neurological disorders*. 2015;8(1):31-45.

143. Krupp LB, Rizvi SA. Symptomatic therapy for underrecognized manifestations of multiple sclerosis. *Neurology*. 2002;58(8 suppl 4):S32-S9.
144. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins and Cotran pathologic basis of disease, professional edition e-book: Elsevier health sciences; 2014.
145. Duffy D, Rouilly V, Libri V, Hasan M, Beitz B, David M, et al. Milieu Intérieur Consortium Functional analysis via standardized whole-blood stimulation systems defines the boundaries of a healthy immune response to complex stimuli. *Immunity*. 2014;40:436-50.
146. Fletcher JM, Lalor S, Sweeney C, Tubridy N, Mills K. T cells in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Clinical & Experimental Immunology*. 2010;162(1):1-11.
147. Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature*. 2002;420(6917):846-52.
148. Cotran R, Kumar V, Stanley R. Robbins Pathologic Basis of Disease. WB Saunders CompHny, Philadelphia, USA.; 2004.
149. Serhan CN. A search for endogenous mechanisms of anti-inflammation uncovers novel chemical mediators: missing links to resolution. *Histochemistry and cell biology*. 2004;122(4):305-21.
150. Serhan CN, Chiang N. Novel endogenous small molecules as the checkpoint controllers in inflammation and resolution: entree for resolomics. *Rheumatic Disease Clinics*. 2004;30(1):69-95.
151. Serhan CN, Arita M, Hong S, Gotlinger K. Resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins, novel omega-3-derived mediators, and their endogenous aspirin-triggered epimers. *Lipids*. 2004;39(11):1125-32.
152. Levy BD, Clish CB, Schmidt B, Gronert K, Serhan CN. Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution. *Nature immunology*. 2001;2(7):612-9.
153. Crean D, Godson C, editors. Specialised lipid mediators and their targets. *Seminars in immunology*; 2015: Elsevier.
154. Serhan CN, Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nature immunology*. 2005;6(12):1191-7.
155. Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature*. 2014;510(7503):92-101.

156. Serhan CN, Clish CB, Brannon J, Colgan SP, Chiang N, Gronert K. Novel functional sets of lipid-derived mediators with antiinflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2–nonsteroidal antiinflammatory drugs and transcellular processing. *The Journal of experimental medicine*. 2000;192(8):1197-204.
157. Hwang S-M, Chung G, Kim YH, Park C-K. The role of maresins in inflammatory pain: Function of macrophages in wound regeneration. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(23):5849.
158. Serhan CN. Resolution phase of inflammation: novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways. *Annu Rev Immunol*. 2007;25:101-37.
159. Serhan CN, Chiang N, Dalli J, Levy BD. Lipid mediators in the resolution of inflammation. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2015;7(2):a016311.
160. Chiang N, Serhan CN. Structural elucidation and physiologic functions of specialized pro-resolving mediators and their receptors. *Molecular aspects of medicine*. 2017;58:114-29.
161. Chiurchiù V, Leuti A, Dalli J, Jacobsson A, Battistini L, Maccarrone M, et al. Proresolving lipid mediators resolvin D1, resolvin D2, and maresin 1 are critical in modulating T cell responses. *Science translational medicine*. 2016;8(353):353ra111-353ra111.
162. Chiurchiù V, Leuti A, Maccarrone M. Bioactive lipids and chronic inflammation: managing the fire within. *Frontiers in immunology*. 2018;9:38.
163. Duffney PF, Falsetta ML, Rackow AR, Thatcher TH, Phipps RP, Sime PJ. Key roles for lipid mediators in the adaptive immune response. *The Journal of clinical investigation*. 2018;128(7):2724-31.
164. Leuti A, Maccarrone M, Chiurchiù V. Proresolving lipid mediators: endogenous modulators of oxidative stress. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2019;2019.
165. Buckley CD, Gilroy DW, Serhan CN. Proresolving lipid mediators and mechanisms in the resolution of acute inflammation. *Immunity*. 2014;40(3):315-27.
166. Han CZ, Ravichandran KS. Metabolic connections during apoptotic cell engulfment. *Cell*. 2011;147(7):1442-5.
167. Zahoor I, Giri S. Specialized pro-resolving lipid mediators: emerging therapeutic candidates for multiple sclerosis. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2020:1-17.

168. Kohli P, Levy BD. Resolvins and protectins: mediating solutions to inflammation. *British journal of pharmacology*. 2009;158(4):960-71.
169. Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nature Reviews Immunology*. 2008;8(5):349-61.
170. Dalli J, Ramon S, Norris PC, Colas RA, Serhan CN. Novel proresolving and tissue-regenerative resolvin and protectin sulfido-conjugated pathways. *The FASEB Journal*. 2015;29(5):2120-36.
171. Serhan CN. Discovery of specialized pro-resolving mediators marks the dawn of resolution physiology and pharmacology. *Molecular aspects of medicine*. 2017;58:1-11.
172. Serhan CN. Treating inflammation and infection in the 21st century: new hints from decoding resolution mediators and mechanisms. *The FASEB Journal*. 2017;31(4):1273-88.
173. Duvall MG, Levy BD. DHA-and EPA-derived resolvins, protectins, and maresins in airway inflammation. *European journal of pharmacology*. 2016;785:144-55.
174. Bang S, Xie Y-K, Zhang Z-J, Wang Z, Xu Z-Z, Ji R-R. GPR37 regulates macrophage phagocytosis and resolution of inflammatory pain. *The Journal of clinical investigation*. 2018;128(8):3568-82.
175. Chiang N, Libreros S, Norris PC, de la Rosa X, Serhan CN. Maresin 1 activates LGR6 receptor promoting phagocyte immunoresolvent functions. *The Journal of clinical investigation*. 2019;129(12):5294-311.
176. Dalli J, Serhan CN. Pro-resolving mediators in regulating and conferring macrophage function. *Frontiers in immunology*. 2017;8:1400.
177. Ohira T, Arita M, Omori K, Recchiuti A, Van Dyke TE, Serhan CN. Resolvin E1 receptor activation signals phosphorylation and phagocytosis. *Journal of Biological Chemistry*. 2010;285(5):3451-61.
178. Laguna-Fernandez A, Checa A, Carracedo M, Artiach G, Petri MH, Baumgartner R, et al. ERV1/ChemR23 signaling protects against atherosclerosis by modifying oxidized low-density lipoprotein uptake and phagocytosis in macrophages. *Circulation*. 2018;138(16):1693-705.

179. Titos E, Rius B, López-Vicario C, Alcaraz-Quiles J, García-Alonso V, Lopategi A, et al. Signaling and immunoresolving actions of resolvin D1 in inflamed human visceral adipose tissue. *The Journal of Immunology*. 2016;197(8):3360-70.
180. Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell*. 2010;140(6):871-82.
181. Krashia P, Cordella A, Nobili A, La Barbera L, Federici M, Leuti A, et al. Blunting neuroinflammation with resolvin D1 prevents early pathology in a rat model of Parkinson's disease. *Nature communications*. 2019;10(1):1-19.
182. Wang X, Zhu M, Hjorth E, Cortés-Toro V, Eyjolfssdottir H, Graff C, et al. Resolution of inflammation is altered in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2015;11(1):40-50. e2.
183. Wang X, Jiao W, Lin M, Lu C, Liu C, Wang Y, et al. Resolution of inflammation in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2019;27:34-41.
184. Abdolmaleki F, Kovanen PT, Mardani R, Gheibi-Hayat SM, Bo S, Sahebkar A. Resolvins: emerging players in autoimmune and inflammatory diseases. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2020;58(1):82-91.
185. Liu G, Fiala M, Mizwicki MT, Sayre J, Magpantay L, Siani A, et al. Neuronal phagocytosis by inflammatory macrophages in ALS spinal cord: inhibition of inflammation by resolvin D1. *American journal of neurodegenerative disease*. 2012;1(1):60.
186. Shang P, Zhang Y, Ma D, Hao Y, Wang X, Xin M, et al. Inflammation resolution and specialized pro-resolving lipid mediators in CNS diseases. *Expert opinion on therapeutic targets*. 2019;23(11):967-86.
187. Machado-Santos J, Saji E, Tröschner AR, Paunovic M, Liblau R, Gabriely G, et al. The compartmentalized inflammatory response in the multiple sclerosis brain is composed of tissue-resident CD8⁺ T lymphocytes and B cells. *Brain*. 2018;141(7):2066-82.
188. Bento AF, Claudino RF, Dutra RC, Marcon R, Calixto JB. Omega-3 fatty acid-derived mediators 17 (R)-hydroxy docosahexaenoic acid, aspirin-triggered resolvin D1 and resolvin D2 prevent experimental colitis in mice. *The Journal of Immunology*. 2011;187(4):1957-69.

189. Clària J, Dalli J, Yacoubian S, Gao F, Serhan CN. Resolvin D1 and resolvin D2 govern local inflammatory tone in obese fat. *The Journal of Immunology*. 2012;189(5):2597-605.
190. Fredman G, Hellmann J, Proto JD, Kuriakose G, Colas RA, Dorweiler B, et al. An imbalance between specialized pro-resolving lipid mediators and pro-inflammatory leukotrienes promotes instability of atherosclerotic plaques. *Nature communications*. 2016;7(1):1-11.
191. Hellmann J, Tang Y, Kosuri M, Bhatnagar A, Spite M. Resolvin D1 decreases adipose tissue macrophage accumulation and improves insulin sensitivity in obese-diabetic mice. *The FASEB journal*. 2011;25(7):2399-407.
192. Hsiao H-M, Thatcher TH, Colas RA, Serhan CN, Phipps RP, Sime PJ. Resolvin D1 reduces emphysema and chronic inflammation. *The American journal of pathology*. 2015;185(12):3189-201.
193. Perretti M, Norling LV. Actions of SPM in regulating host responses in arthritis. *Molecular aspects of medicine*. 2017;58:57-64.
194. Schwanke RC, Marcon R, Bento AF, Calixto JB. EPA-and DHA-derived resolvins' actions in inflammatory bowel disease. *European journal of pharmacology*. 2016;785:156-64.
195. Penesová A, Dean Z, Kollár B, Havranová A, Imrich R, Vlček M, et al. Nutritional intervention as an essential part of multiple sclerosis treatment? *Physiological research*. 2018;67(4).
196. Aupperle RL, Denney DR, Lynch SG, Carlson SE, Sullivan DK. Omega-3 fatty acids and multiple sclerosis: relationship to depression. *Journal of behavioral medicine*. 2008;31(2):127-35.
197. Bjørnevik K, Chitnis T, Ascherio A, Munger KL. Polyunsaturated fatty acids and the risk of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017;23(14):1830-8.
198. Bjornevik K, Myhr K-M, Beiske A, Bjerve KS, Holmøy T, Hovdal H, et al. α -Linolenic acid is associated with MRI activity in a prospective cohort of multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Journal*. 2019;25(7):987-93.
199. Cunnane SC, Ho S-Y, Dore-Duffy P, Ells KR, Horrobin DF. Essential fatty acid and lipid profiles in plasma and erythrocytes in patients with multiple sclerosis. *The American journal of clinical nutrition*. 1989;50(4):801-6.

200. Gul S, Smith A, Thompson R, Wright HP, Zilkha K. Fatty acid composition of phospholipids from platelets and erythrocytes in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1970;33(4):506-10.
201. Nightingale S, Woo E, Smith A, French J, Gale M, Sinclair H, et al. Red blood cell and adipose tissue fatty acids in mild inactive multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1990;82(1):43-50.
202. Bates D, Fawcett P, Shaw D, Weightman D. Polyunsaturated fatty acids in treatment of acute relapsing multiple sclerosis. *Br Med J*. 1978;2(6149):1390-1.
203. Farinotti M, Vacchi L, Simi S, Di Pietrantonj C, Brait L, Filippini G. Dietary interventions for multiple sclerosis. *Cochrane database of systematic reviews*. 2012(12).
204. Ramirez-Ramirez V, Macias-Islas M, Ortiz G, Pacheco-Moises F, Torres-Sanchez E, Sorto-Gomez T, et al. Efficacy of fish oil on serum of TNF α , IL-1 β , and IL-6 oxidative stress markers in multiple sclerosis treated with interferon beta-1b. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2013;2013.
205. Torkildsen Ø, Wergeland S, Bakke S, Beiske AG, Bjerve KS, Hovdal H, et al. ω -3 fatty acid treatment in multiple sclerosis (OFAMS Study): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Archives of neurology*. 2012;69(8):1044-51.
206. Wergeland S, Torkildsen Ø, Bø L, Myhr KM. Polyunsaturated fatty acids in multiple sclerosis therapy. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2012;126:70-5.
207. Riccio P, Rossano R, Larocca M, Trotta V, Mennella I, Vitaglione P, et al. Anti-inflammatory nutritional intervention in patients with relapsing-remitting and primary-progressive multiple sclerosis: A pilot study. *Experimental Biology and Medicine*. 2016;241(6):620-35.
208. Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Fatty fish intake is associated with decreased occurrence of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014;20(6):726-32.
209. Berr C, Puel J, Clanet M, Ruidavets J, Mas J, Alperovitch A. Risk factors in multiple sclerosis: a population-based case-control study in Hautes-Pyrénées, France. *Acta neurologica scandinavica*. 1989;80(1):46-50.
210. Cortese M, Riise T, Bjørnevik K, Holmøy T, Kampman MT, Magalhaes S, et al. Timing of use of cod liver oil, a vitamin D source, and multiple sclerosis risk: The EnvIMS study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2015;21(14):1856-64.

211. Ghadirian P, Jain M, Ducic S, Shatenstein B, Morisset R. Nutritional factors in the aetiology of multiple sclerosis: a case-control study in Montreal, Canada. *International journal of epidemiology*. 1998;27(5):845-52.
212. Kampman M, Wilsgaard T, Mellgren S. Outdoor activities and diet in childhood and adolescence relate to MS risk above the Arctic Circle. *Journal of neurology*. 2007;254(4):471-7.
213. Jelinek GA, Hadgkiss EJ, Weiland TJ, Pereira NG, Marck CH, van der Meer DM. Association of fish consumption and omega 3 supplementation with quality of life, disability and disease activity in an international cohort of people with multiple sclerosis. *International Journal of Neuroscience*. 2013;123(11):792-801.
214. Weinstock-Guttman B, Baier M, Park Y, Feichter J, Lee-Kwen P, Gallagher E, et al. Low fat dietary intervention with ω -3 fatty acid supplementation in multiple sclerosis patients. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2005;73(5):397-404.
215. Tourki B, Halade G. Leukocyte diversity in resolving and nonresolving mechanisms of cardiac remodeling. *The FASEB Journal*. 2017;31(10):4226-39.
216. Dalli J, Colas RA, Serhan CN. Novel n-3 immunoresolvents: structures and actions. *Scientific reports*. 2013;3(1):1-15.
217. Dmitrieva N, Suess G, Shirley R. Resolvins RvD1 and 17 (R)-RvD1 alleviate signs of inflammation in a rat model of endometriosis. *Fertility and sterility*. 2014;102(4):1191-6.
218. Eickmeier O, Seki H, Haworth O, Hilberath J, Gao F, Uddin M, et al. Aspirin-triggered resolvin D1 reduces mucosal inflammation and promotes resolution in a murine model of acute lung injury. *Mucosal immunology*. 2013;6(2):256-66.
219. Gong J, Liu H, Wu J, Qi H, Wu Z-y, Shu H-q, et al. Maresin 1 prevents lipopolysaccharide-induced neutrophil survival and accelerates resolution of acute lung injury. *Shock*. 2015;44(4):371-80.
220. Marcon R, Bento AF, Dutra RC, Bicca MA, Leite DF, Calixto JB. Maresin 1, a proresolving lipid mediator derived from omega-3 polyunsaturated fatty acids, exerts protective actions in murine models of colitis. *The Journal of Immunology*. 2013;191(8):4288-98.

221. Norling LV, Headland SE, Dalli J, Arnardottir HH, Haworth O, Jones HR, et al. Proresolving and cartilage-protective actions of resolvin D1 in inflammatory arthritis. *JCI insight*. 2016;1(5).
222. Rossi S, Di Filippo C, Gesualdo C, Potenza N, Russo A, Trotta M, et al. Protection from endotoxic uveitis by intravitreal Resolvin D1: involvement of lymphocytes, miRNAs, ubiquitin-proteasome, and M1/M2 macrophages. *Mediators of inflammation*. 2015;2015.
223. Wang L, Yuan R, Yao C, Wu Q, Christelle M, Xie W, et al. Effects of resolvin D1 on inflammatory responses and oxidative stress of lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *Chinese Medical Journal*. 2014;127(5):803-9.
224. Wang Q, Zheng X, Cheng Y, Zhang Y-L, Wen H-X, Tao Z, et al. Resolvin D1 stimulates alveolar fluid clearance through alveolar epithelial sodium channel, Na, K-ATPase via ALX/cAMP/PI3K pathway in lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *The Journal of Immunology*. 2014;192(8):3765-77.
225. Yaxin W, Shanglong Y, Huaqing S, Hong L, Shiyong Y, Xiangdong C, et al. Resolvin D1 attenuates lipopolysaccharide induced acute lung injury through CXCL-12/CXCR4 pathway. *journal of surgical research*. 2014;188(1):213-21.
226. Ishida T, Yoshida M, Arita M, Nishitani Y, Nishiumi S, Masuda A, et al. Resolvin E1, an endogenous lipid mediator derived from eicosapentaenoic acid, prevents dextran sulfate sodium-induced colitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2010;16(1):87-95.
227. Wei J, Besner GE. M1 to M2 macrophage polarization in heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor therapy for necrotizing enterocolitis. *journal of surgical research*. 2015;197(1):126-38.
228. de Gaetano M, Crean D, Barry M, Belton O. M1-and M2-type macrophage responses are predictive of adverse outcomes in human atherosclerosis. *Frontiers in immunology*. 2016;7:275.
229. Luo Y, Shao L, Chang J, Feng W, Liu YL, Cottler-Fox MH, et al. M1 and M2 macrophages differentially regulate hematopoietic stem cell self-renewal and ex vivo expansion. *Blood advances*. 2018;2(8):859-70.

230. Chen P, Piao X, Bonaldo P. Role of macrophages in Wallerian degeneration and axonal regeneration after peripheral nerve injury. *Acta neuropathologica*. 2015;130(5):605-18.
231. Helft J, Böttcher J, Chakravarty P, Zelenay S, Huotari J, Schraml BU, et al. GM-CSF mouse bone marrow cultures comprise a heterogeneous population of CD11c+ MHCII+ macrophages and dendritic cells. *Immunity*. 2015;42(6):1197-211.
232. Chylikova J, Dvorackova J, Tauber Z, Kamarad V. M1/M2 macrophage polarization in human obese adipose tissue. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2018;162(2):79-82.
233. Mantovani A, Locati M. Tumor-associated macrophages as a paradigm of macrophage plasticity, diversity, and polarization: lessons and open questions. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2013;33(7):1478-83.
234. Wang Y, Smith W, Hao D, He B, Kong L. M1 and M2 macrophage polarization and potentially therapeutic naturally occurring compounds. *International immunopharmacology*. 2019;70:459-66.
235. Liu P, Peng J, Han G-H, Ding X, Wei S, Gao G, et al. Role of macrophages in peripheral nerve injury and repair. *Neural regeneration research*. 2019;14(8):1335.
236. Tang S, Wan M, Huang W, Stanton R, Xu Y. Maresins: specialized proresolving lipid mediators and their potential role in inflammatory-related diseases. *Mediators of inflammation*. 2018;2018.
237. Chiang N, Fredman G, Bäckhed F, Oh SF, Vickery T, Schmidt BA, et al. Infection regulates pro-resolving mediators that lower antibiotic requirements. *Nature*. 2012;484(7395):524-8.
238. Hao Y, Zheng H, Wang R-H, Li H, Yang L-L, Bhandari S, et al. Maresin1 alleviates metabolic dysfunction in septic mice: A ¹H NMR-based metabolomics analysis. *Mediators of inflammation*. 2019;2019.
239. Jetten N, Roumans N, Gijbels MJ, Romano A, Post MJ, de Winther MP, et al. Wound administration of M2-polarized macrophages does not improve murine cutaneous healing responses. *PloS one*. 2014;9(7):e102994.
240. Hong S, Lu Y, Tian H, Alapure BV, Wang Q, Bunnell BA, et al. Maresin-like lipid mediators are produced by leukocytes and platelets and rescue reparative function of diabetes-impaired macrophages. *Chemistry & biology*. 2014;21(10):1318-29.

241. Francos-Quijorna I, Santos-Nogueira E, Gronert K, Sullivan AB, Kopp MA, Brommer B, et al. Maresin 1 promotes inflammatory resolution, neuroprotection, and functional neurological recovery after spinal cord injury. *Journal of Neuroscience*. 2017;37(48):11731-43.
242. Dalli J, Zhu M, Vlasenko NA, Deng B, Haeggström JZ, Petasis NA, et al. The novel 13S, 14S-epoxy-maresin is converted by human macrophages to maresin 1 (MaR1), inhibits leukotriene A4 hydrolase (LTA4H), and shifts macrophage phenotype. *The FASEB Journal*. 2013;27(7):2573-83.
243. Yang T, Xu G, Newton P, Chagin A, Mkrtchian S, Carlström M, et al. Maresin 1 attenuates neuroinflammation in a mouse model of perioperative neurocognitive disorders. *British journal of anaesthesia*. 2019;122(3):350-60.
244. Bunton-Stasyshyn RK, Saccon RA, Fratta P, Fisher EM. SOD1 function and its implications for amyotrophic lateral sclerosis pathology: new and nascent themes. *The Neuroscientist*. 2015;21(5):519-29.
245. Ohuchi K, Ono Y, Joho M, Tsuruma K, Ogami S, Yamane S, et al. A docosahexaenoic acid-derived pro-resolving agent, Maresin 1, protects motor neuron cells death. *Neurochemical research*. 2018;43(7):1413-23.
246. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nature Reviews Immunology*. 2015;15(9):545-58.
247. Compston A, Winedl H, Kieseier B. Coles. Multiple sclerosis *Lancet*. 2008;372:1502-17.
248. Dutta R, Trapp BD. Mechanisms of neuronal dysfunction and degeneration in multiple sclerosis. *Progress in neurobiology*. 2011;93(1):1-12.
249. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2015;14(2):183-93.
250. Deng B, Wang C-W, Arnardottir HH, Li Y, Cheng C-YC, Dalli J, et al. Maresin biosynthesis and identification of maresin 2, a new anti-inflammatory and pro-resolving mediator from human macrophages. *PloS one*. 2014;9(7):e102362.
251. Yin P, Wang X, Wang S, Wei Y, Feng J, Zhu M. Maresin 1 improves cognitive decline and ameliorates inflammation in a mouse model of Alzheimer's disease. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2019;13:466.

252. Kooij G, Troletti CD, Leuti A, Norris PC, Riley I, Albanese M, et al. Specialized pro-resolving lipid mediators are differentially altered in peripheral blood of patients with multiple sclerosis and attenuate monocyte and blood-brain barrier dysfunction. *haematologica*. 2020;105(8):2056.
253. Cui C, Sun J, Pawitan Y, Piehl F, Chen H, Ingre C, et al. Creatinine and C-reactive protein in amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis and Parkinson's disease. *Brain Communications*. 2020;2(2):fcaa152.
254. Soilu-Hänninen M, Koskinen J, Laaksonen M, Hänninen A, Lilius E-M, Waris M. High sensitivity measurement of CRP and disease progression in multiple sclerosis. *Neurology*. 2005;65(1):153-5.
255. Dardiotis E, Tsouris Z, Aslanidou P, Aloizou A-M, Sokratous M, Provatas A, et al. Body mass index in patients with Multiple Sclerosis: a meta-analysis. *Neurological research*. 2019;41(9):836-46.

8. EKLER

8.1. Ek 1: EDSS Skalası

FONKSİYONEL SİSTEMLER

Piramidal Fonksiyonlar

0. Normal

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

Serebellar Fonksiyonlar

0. Normal

1. Özürlülük olmaksızın anormal bulgular
2. Hafif ataksi
3. Orta trunkal ya da ekstremitate ataksisi
4. Ağır ataksi, tüm ekstremiteler
5. Ataksiye bağlı olarak koordine hareket edememe

Beyin Sapı Fonksiyonları

0. Normal

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

4. Belirgin dizartri ya da belirgin başka özürlülük

5. Yutma ya da konuşma yeteneğinin kaybı

Duyusal Fonksiyonlar

0. Normal

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

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

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

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

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

6. Kafa altında kalan bölümlerde temel olarak duyu kaybı

Barsak ve Mesane Fonksiyonları

0. Normal

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

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

3. Sık idrar kaçırma

4. Neredeyse devamlı olarak kalıcı kateterizasyon gereği

5. Mesane fonksiyonunun kaybı

6. Mesane ve barsak fonksiyonunun kaybı

Görsel (ya da Optik) Fonksiyonlar

0. Normal

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

Serebral (ya da Mental) Fonksiyonlar

0. Normal

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

EDSS (EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE) GENİŞLETİLMİŞ ÖZÜRLÜLÜK DURUMU DERECESİ

- 0. 0: Normal Nörolojik inceleme (fonksiyonel sistemlerin [FS] tümünde 0 derece)
- 1. 0: Özürlülük yok, birden fazla FS'de minimal bulgu (1. Derece)
- 2. 0: Bir FS'de minimal özürlülük (bir FS 2. Basamak; diğerleri 0 ya da 1).
- 2. 5: İki FS'de minimal özürlülük (iki FS 2. Derece, diğerleri 0 ya da 1)
- 3. 0: Bir FS'de orta derecede özürlülük (bir FS 3. derece, diğerleri 0 ya da 1); ya da 3 veya 4 FS'de hafif özürlülük (3/4 FS 2. Derece, diğerleri 0 ya da 1), tam ambulatuvar hasta.
- 3. 5: Tam ambulatuvar hasta, ancak bir FS'de orta derecede özürlülük (bir adet 2. derece) ve bir ya da iki FS 2. derece; veya beş FS 2. derecede (diğerleri 0 ya da 1)
- 4. 0: Yardımsız tam ambulatuvar hasta, bir FS'de 4. derece ağır özürlülük (diğerleri 0 veya 1) olmasına karşın hasta günün önemli bir bölümünde yardıma ihtiyaç duymaz. Geri kalan bölümünde hafif bir desteğe gereksinim duyar. Veya önceki basamakların limitlerini aşan daha küçük derecelerin kombinasyonları. 500 metreden daha uzun bir mesafeyi yardım almadan ve dinlenmeden yürüyebilir.
- 4. 5: Günün çoğuna yakın bir bölümünde yardımsız tam ambulatuvar hasta, tam gün çalışabilir, bunun dışında aktivitesinin tam olmasında bazı kısıtlılıklar olabilir veya minimal yardıma ihtiyaç duyabilir, göreceli olarak bir FS'de 4. derece görece olarak ağır özürlülük (diğerleri 0 veya 1), ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ya da dinlenmeden 300 metre yürüyebilir.

- 5. 0: Yardımsız ya da dinlenmeden yaklaşık 200 metre yürüyebilir; özürllülüğü günlük aktivitelerini tam olarak yürütmesine engel olacak kadar ağırdır (özel koşul olmaksızın tam gün çalışmak gibi). (Genel olarak FS eşdeğeri tek basına bir FSD de derece 5, diğerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini asan kombinasyonları)
- 5. 5: Yardımsız ya da dinlenmeksizin yaklaşık 100 metre yürüyebilir; özürllülük günlük aktiviteleri engelleyecek kadar ağırdır. (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FSD de tek basına 5. derece, diğerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini aşan kombinasyonları)
- 6. 0: Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı ya da tek taraflı sabit destek (koltuk değneği, baston vb.) gerekir. (FS eşdeğerleri ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)
- 6. 5: Dinlenmeden 20 metre yürüyebilmek için sabit iki taraflı destek (koltuk değneği, baston v.b.) gerekir. (FS eşdeğerleri ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)
- 7. 0: Yardımla bile 5 metrenin ötesinde yürüyemez, esas olarak tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekleri kendisi çevirir ve kendisi tekerlekli sandalyeye geçebilir; yaklaşık günde 12 saat ya da daha fazla tekerlekli sandalyede geçirebilir. (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS'de 4. derece ya da daha fazla; nadiren piramidal 5. derece)
- 7. 5: Birkaç adımdan fazlasını atamaz; tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekli sandalyeye geçişte yardım gerekebilir; tekerlekli sandalyeyi kendisi çevirir ancak standart tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalye gerekebilir. (Genel olarak FS eşdeğerleri 4. Derece bozukluk içeren birden fazla FS)

- 8. 0: Esas olarak yatağa ya da sandalyeye bağımlı, ya da tekerlekli sandalyede ambule olabilir, günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok işini kendisi görebilir. (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir)
- 8, 5: Günün çoğunda yatağa bağımlıdır; kolunu/kollarını bir dereceye kadar etkili olarak kullanabilir; bazı işlerini kendisi görebilir. (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir)
- 9. 0: Ümitsizce yatağa bağlı hasta; iletişim kurabilir ve yiyebilir. (FS eşdeğerleri çoğu 4. derece ve üstünde olan kombinasyonlar)
- 9. 5: Tümüyle ümitsiz, yatağa bağlı hasta; etkin iletişim kuramaz ya da yutma- yeme bozulmuştur. (FS eşdeğerleri neredeyse tümü 4. derece üstünde olan kombinasyonlardır)
- 10. 0: MS'e bağlı ölüm

