



T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA ATAK VE REMİSYON  
DÖNEMLERİNDE SERUM SİTOKİN DÜZEYLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI, ÖZÜRLÜLÜK ÖLÇEĞİ (EDSS) İLE İLİŞKİSİ**

**“Dr. Ashhan GEZER”**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**Danışman**  
**“Yrd. Doç. Dr. Ahmet Hakan EKMEKÇİ”**

**Konya-2016**

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA ATAK VE REMİSYON  
DÖNEMLERİNDE SERUM SİTOKİN DÜZEYLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI, ÖZÜRLÜLÜK ÖLÇEĞİ (EDSS) İLE İLİŞKİSİ**

**“Dr. Aslıhan GEZER”**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**Danışman**

**“Yrd. Doç. Dr. Ahmet Hakan EKMEKÇİ”**

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından  
16102016 proje numarası ile desteklenmiştir.

**Konya-2016**



## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimin kurgusu, hazırlanması ve yürütülmesinde çok önemli katkıları olan tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Ahmet Hakan EKMEKÇİ'ye;

Engin sabır ve hoşgörüsü ile her zaman yanımda olan, asistanı olmaktan onur duyduğum çok değerli hocam, Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. ŞerefnurÖZTÜRK'e;

Bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan, 4 yıl boyunca asistanı olduğum için kendimi şanslı hissettiğim çok değerli hocam, Prof. Dr. Recep AYGÜL'e;

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım ve çok özleyeceğim; başta Dr. Ayşe Gündoğdu ve Dr. Fettah Eren olmak üzere tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma;

Tez çalışmama verdikleri katkılardan dolayı Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim üyeleri sayın Prof. Dr. Ali ÜNLÜ ve Uzm. Dr. Fikret AKYÜREK'e;

Tez proje kapsamında verdiği mali destek için Selçuk Üniversitesi BAP Koordinatörlüğü'ne;

Eğitimim boyunca bir ekip olarak keyifle çalıştığımız, başta Sekreter Mukaddes hanım olmak üzere tüm Nöroloji hemşireleri ve personellerine,

Son olarak, hak ve emekleri asla ödenmeyecek olan aileme, sevgisi ve sabrıyla zor günlerimde her zaman yanımda olup desteğini esirgemeyen sevgili eşim Dr. Burak GEZER ve neşe kaynağımız canım kızım Asya Nihan'a teşekkürlerimi sunarım.

## **İÇİNDEKİLER**

Sayfa No

<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>i</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>ii</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>iii</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>v</b>
<b>TEZ METNİ</b>	<b>1</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>4</b>
2.1. Multipl Skleroz	4
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	4
2.1.2. Epidemiyoloji	5
2.1.3. Etyoloji ve Genetik	6
2.1.4. Patoloji	7
2.1.5. İmmünopatogenez	8
Sitokinler	10
Sitokinler ve Nörofizyoloji	12
Sitokinlerin Sınıflandırılması	13
2.1.6. Klinik Bulgular	18
2.1.7. Hastalığın Seyri	20
2.1.8. Prognoz	21
2.1.9. Teşhis ve Laboratuvar Bulguları	22
2.1.10. Tedavi	31
2.2. MS’de Özürlülük Durumu	36
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>37</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>41</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>58</b>
<b>6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER</b>	<b>72</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>76</b>
<b>8. ÖZET</b>	<b>85</b>
<b>9. SUMMARY</b>	<b>87</b>
<b>10. EKLER</b>	<b>89</b>

## KISALTMALAR

<b>MS</b>	Multipl Skleroz
<b>SSS</b>	Santral Sinir Sistemi
<b>MSS</b>	Merkezi Sinir Sistemi
<b>TUMSSG</b>	TürkiyeMultipl Skleroz Çalışma Grubu
<b>SPSS</b>	Statistical PackageforSocialSciences
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tümör Nekrozis Faktör-alfa
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	İnterferon-gama
<b>IL</b>	İnterlökin
<b>MA</b>	Molekül Ağırlıkları
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	TransformingGrowth Faktör-beta
<b>EAE</b>	ExperimentalAutoimmuneEncephalomyelitis (DeneySEL Otoimmün Ensefalomiyelit)
<b>KİS</b>	Klinik İzole Sendrom
<b>RRMS</b>	Relapsing-RemittingMultipl Skleroz
<b>SPMS</b>	SekonderProgresifMultipl Skleroz
<b>PPMS</b>	PrimerProgresifMultipl Skleroz
<b>PRMS</b>	ProgresifRelapsingMultipl Skleroz
<b>BT</b>	Bilgisayarlı Tomografi
<b>MRG</b>	Magnetik Rezonans Görüntüleme
<b>Gd</b>	Gadolinium
<b>MRS</b>	MagneticResonanceSpectroscopy
<b>NAA</b>	N-asetilaspartat
<b>NAWM</b>	Normal Appearing White Matter (Normal görünümlü beyaz madde)
<b>MTI</b>	Magnetisation Transfer Imaging
<b>HLA</b>	Human LeukocyteAntigen (İnsan Lökosit Antijeni)
<b>MHC</b>	Majör Histokompabilite Kompleksi
<b>KBB</b>	Kan Beyin Bariyeri
<b>BOS</b>	Beyin Omurilik Sıvısı
<b>OKB</b>	Oligoklonal Bantlar
<b>Ig</b>	İmmünoglobülin
<b>Th</b>	T helper hücreler
<b>NK</b>	Natural Killer
<b>APC</b>	AntigenPresenting Cell (Antijen Sunan Hücre)
<b>TCR</b>	T Cell Receptor (T Hücre Reseptörü)
<b>GTP</b>	Guanozintrifosfat
<b>GTP-CH I</b>	GuanozinTrifosfatCyclohydrolase I Enzimi
<b>ANA</b>	Antinükleer Antikor
<b>MCSF</b>	Monosit Koloni Stimulan Faktör
<b>GCSF</b>	GranülositKoloni StimulanFaktör
<b>GM-CSF</b>	Granülosit-Makrofaj Koloni StimulanFaktör
<b>MBP</b>	Miyelin Bazik Protein
<b>MCP</b>	MonositKemoatraktan Protein
<b>MIP</b>	MakrofajEnflamatuar Proteinler
<b>MMPs</b>	MatriksMetalloproteinaz
<b>RANTES</b>	Regulated on ActivationNormally T-cell Express andSecreted
<b>EBV</b>	EbsteinBarr Virüs
<b>HTLV</b>	Human T Lenfotropik Virüs
<b>HHV</b>	Human Herpes Virüs
<b>HIV</b>	Human ImmuneDeficiencyVirus

<b>EPO</b>	Eritropoetin
<b>NO</b>	Nitrik Oksit
<b>PAF</b>	Trombosit Aktive Edici Faktör
<b>PG</b>	Prostoglandin
<b>EDSS</b>	Kurtzke's Expanded Disability Status Scale (Kurtzke'nin Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği)
<b>FS</b>	Fonksiyonel Sistem
<b>MSFC</b>	Multiple Sclerosis Functional Composite
<b>MSSS</b>	Multiple Sclerosis Severity Score
<b>VEP</b>	Visual Evoked Potential (Görsel uyarılma potansiyeli)
<b>BAEP</b>	Brainstem Auditory Evoked Potential (Beyinsapı İşitsel uyarılma potansiyeli)
<b>SEP</b>	Somatosensorial Evoked Potential (Duysal uyarılma potansiyeli)
<b>MEP</b>	Motor Evoked Potential (Motor Uyarılma Potansiyeli)
<b>ACTH</b>	Adrenokortikotropik Hormon
<b>IVIG</b>	Intravenöz İmmüoglobülin
<b>ELISA</b>	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
<b>HPLC</b>	Yüksek Performanslı Likid Kromatografi
<b>PML</b>	Progressif Multifokal Lökoensefalopati
<b>FDA</b>	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
<b>DNA</b>	Deoksiribonükleik Asit
<b>DBS</b>	Derin Beyin Stimülasyonu
<b>KYN/TRP</b>	Triptofan Yıkım Ürünü
<b>SSRI</b>	Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri

## TABLO LİSTESİ

	<b>Sayfa No</b>
Tablo 2.1	13
Tablo 2.2	13
Tablo 2.3	22
Tablo 2.4	23
Tablo 2.5	24
Tablo 2.6	24
Tablo2.7	29
Tablo 2.8	29
Tablo 2.9	30
Tablo 2.10	32
Tablo 2.11	37
Tablo 3.1	38
Tablo 3.2	39
Tablo 4.1	41
Tablo 4.2	41
Tablo 4.3	42
Tablo 4.4	43
Tablo 4.5	43
Tablo 4.6	44
Tablo 4.7	45
Tablo 4.8	46
Tablo 4.9	46
Tablo 4.10	48
Tablo 4.11	50
Tablo 4.12	50
Tablo 4.13	51
Tablo 4.14	51
Tablo 4.15	52



Tablo 4.16	52
Tablo 4.17	53
Tablo 4.18	55
Tablo 4.19	55
Tablo 4.20	56
Tablo 4.21	57
Tablo 4.22	57





## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl Skleroz (MS), santral sinir sisteminin (SSS) yineleyen nörolojik fonksiyon bozukluklarıyla seyreden inflamatuvar, demiyelinizan, dejeneratif bir hastalıdır. MS, daha çok kadınlarda ve 20-40 yaş aralarında görülen, progresif seyirli, özürüllüğe yol açan bir hastalıktır (Mirza 2002, Lewis 2000).

MS'de;lokal ödem, perivasküler inflamasyon, sitokin ve nörotoksik maddelerin üretimigibi patolojik olayların demiyelinizasyona sebep olduğu bilinmektedir(Danilov ve ark 2003,Yuceyar ve ark 2001).

Hastalığın etyolojisi henüz net olarak bilinmemektedir. Ancak, MS'de aktive T lenfositlerin, demiyelinizasyona sebep olan inflamatuvar sürecin oluşumunda, kilit rolü olduğu düşünülmektedir. İmmün kökenli inflamatuvar cevapların oluşması için, kompleks intersellüler ilişkiler gerekmektedir. Bu ilişkiler, reaksiyona katılan hücrelerin salgıladıkları ürünlerle oluşturulurlar. İnflamasyon cevabı esnasında sentezlenen bu ürünler multifonksiyonel polipeptidlerdir ve "Sitokin" olarak adlandırılırlar(Altıntaş ve ark 1995).

Sitokinler, düşük molekül ağırlıklı, çözünebilir protein veya glikoproteinlerdir veimmün ve inflamatuvar yanıtların oluşmasında ve düzenlenmesinde rol oynarlar.Sitokinler immün sistemdeki ve SSS'deki birçok hücre tarafından salınırlar. Sitokinlerin fizyolojik olaylara aracılık yapma ve hastalıkların patofizyolojisinde etkili olma gibi görevlerinin dışında, SSS'de de önemli görevleri vardır. Ateş, nöroendokrin aktivasyon, yabancı antijenlere karşı immün yanıtın düzenlenmesi, hücresele ve humoral immünite ile inflamatuvar yanıtın oluşmasında görev alırlar(Altıntaş ve ark 2000).

MS hastalığının patofizyolojisinde immün sistemin rol aldığı bilinmektedir. Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi,MS lezyonlarında da inflamatuvar reaksiyonlar saptanmıştır. Bu durumhastalığın başlaması ve ilerlemesinde sitokinler, adezyon molekülleri ve kemokinlerin görevli olduğunu göstermiştir. Ancak MS'de sentezlenen sitokinler hakkında bilgi birikimi yetersizdir. Hastalığın gelişiminde bu sitokinlerin nasıl bir rol oynadıkları da bilinmemektedir(Altıntaş ve ark 1995).

Sitokinler; Tip I(proinflamatuvar sitokinler) ve Tip II (antiinflamatuvar sitokinler) sitokinler şeklinde ikiye ayrılmaktadır. MS'in etyopatogenezinde bu Tip I

ve Tip II sitokinler arasındaki dengesizlik önemli bir yer tutmaktadır. Bu hastalarda akut atak döneminde Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), İnterferon-gama (IFN- $\gamma$ ), İnterlökin-1 (IL-1) ve IL-12 gibi Tip I sitokinlerin salınımı artmakta, Transforming Growth Faktör-beta (TGF- $\beta$ ), IL-10 ve IL-13 gibi Tip II sitokinlerin salınımı ise azalmaktadır. Hastalığın remisyon döneminde ise bunun tam tersi olmaktadır (Altıntaş ve ark 2000).

Bunun yanısıra MS'de hastalık aktivitesini gösteren objektif bir belirteç bulunmamaktadır. Klinisyen için hastalığın aktivitesinin saptanması; hem prognostik açıdan hem de terapötik girişimlerin etkisini değerlendirmek için önem taşımaktadır. Bu düşüncelerden yola çıkılarak MS'li hastalarda (relapsing-remitting ve kronik progressif MS formlarında) sitokin düzeyleri serum, BOS (Beyin Omurilik Sıvısı) ve hücre kültürlerinde tetkik edilmiştir. Negatif sonuçlar da bildirilmiş olmasına rağmen, genellikle elde edilen veriler sitokinlerin MS'de hastalık aktivitesini değerlendirmek ve terapötik yaklaşımları yönlendirmek açısından önemli olduğunu göstermektedir(Altıntaş ve ark 1995).

MS'de hastalığın patofizyolojisinde atak dönemlerinde proinflamatuvar, remisyon dönemlerinde ise antiinflamatuvar sitokinlerin etkili olabileceği düşünülerek çalışmamızda TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  (proinflamatuvar), IL-6 ve IL-10 (antiinflamatuvar) bakılması planlanmıştır(Amedei ve ark 2012).

IL-6; Pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar etkileri vardır(Tılg ve ark 1997). IL-6'nın, immün ve akut faz cevabında, hematopoezde, nöronların fonksiyonunda ve gelişmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. IL-6 nöronlar ve mikroglialar tarafından salgılanır ve SSS'de nörotrofik bir faktör olarak görev alır. IL-6 seviyeleri otoimmün hastalıklarda da yüksek olarak saptanmıştır(Ringheim ve ark 1995). MS hastalarında plazma IL-6 salgılayan kan mononükleer hücrelerde artış bildirilmiştir(Navıkas ve ark 1996).

IL-10; İnsan immün sistemindeki en etkin anti-inflamatuar sitokindir(Navıkas ve ark 1996). IL-10, orijinal bir sitokin sentez inhibitör faktör olarak tanımlanmıştır ve inflamasyonda major down-regülatör etkileri vardır (Borish ve ark 1996). IL-10 ayrıca monositler yardımıyla proinflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe eder. MS hastalarında IL-10 üreten mononükleer hücrelerde artış bildirilmiştir (Navıkas ve ark 1996).

TNF-  $\alpha$ ; Makrofajlar tarafından üretilir. Etkin bir pro-inflamatuar sitokindir. MS hastalarında hem serumda hem de BOS da TNF- $\alpha$  seviyeleri yüksek bulunmuştur(Tracey ve ark 1999).

IFN- $\gamma$ ; En önemli makrofaj uyarıcı sitokindir. Doğal ve kazanılmış immünitede kritik öneme sahiptir. IFN- $\gamma$  antijen sunan hücreler (APC) ve Thelper 1 lenfositler tarafından spesifik antijen ya da stimülasyona cevap olarak salınır. IFN- $\gamma$  nın immün sistemi düzenlemedeki rolü, antiviral etkisine oranla çok daha kıymetlidir(Parslow 1997). MS hastalarına IFN- $\gamma$  verildiğinde hastalığın kötüleştiği gösterilmiştir. IFN- $\gamma$ 'nın pro-inflamatuar etkisi de vardır ve diğer pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini artırır. MS hastalarında IFN- $\gamma$  düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir(Hohnoki ve ark 1998).

Neopterin; guanozintrifosfat (GTP)'tan,IFN- $\gamma$  tarafından aktive edilen T lenfositlerin makrofajları indüklemesiile üretilen bir moleküldür. Neopterin biyokimyasal olarak oldukça dayanıklı bir maddedir. Vücuttaki yarı ömrü sadece renal atılıma bağlıdır. İdrar örneklerinde de analiz edilebilmesi, sitokinlerin analiz edilmesine göre daha üstündür.

T hücrelerinin aktive olması ve IFN düzeylerinin önemli derecede yükselmesi, neopterin özellikle de otoimmün hastalıkların erken evrelerinde artmaya başlamasına neden olur.Bu durum neopterin otoimmün hastalıkların aktivitesini ve yaygınlığını göstermedebir biyomarker olarak kullanılmasına olanak sağlar. Akbulut ve ark. da serum neopterin düzeylerinin MS hastalarının atak dönemini değerlendirmede objektif bir laboratuvar bulgusu olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir (Baydar ve ark 2009).

MS hastalığının teşhisinde klinik ve Magnetik Rezonans Görüntüleme(MRG) altın standart teşkil etmektedir. Ancak MR görüntülemeye yardımcı olarak kullanılabilecek ve klinik olarak atakların tanınmasını sağlayacak yeni parametrelere gereksinim vardır. Bu nedenle teşhis için kullanılabilecek pratik biyomarker ihtiyacı doğmaktadır. Sitokinlerin ve Neopterin'in bu amaçla kullanılabileceği düşünülebilir(Durastanti ve ark 2011).

Multipl Skleroz hastalarında etyopatogeneze Tip I ve Tip II sitokinler arasındaki dengesizlik önemli bir yer tutmaktadır. Sitokinler atak ve remisyon dönemlerinde artıp azalabilmektedir.Bu çalışmadaki amacımızMS hastalarında atak

ve remisyon dönemlerinde serum sitokin düzeylerini belirlemek, serum sitokin düzeylerinin atak ve remisyon dönemlerinde değişip değişmediğini araştırmakve bunun Özürlülük Ölçeği ile ilişkisini değerlendirmektir. MS'in teşhis ve düzenli takibinde daha sensitif markerler olup olmadığını belirleyebilmektir.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1.Multipl Skleroz**

#### **2.1.1 Tanım ve Tarihçe**

Multipl skleroz hastalığının ilk tanımı 1838 yılında Robert Carswell tarafından yapılmıştır. Hastalığın bugünkü anlamda klinik ve patolojik özellikleri ile tanımlanması ise ilk olarak 1868 yılında Jean-Martin Charcot tarafından yapılmıştır (Eraksoy ve Demir 2011).

Multiple Skleroz genç erişkinlerde görülen, nörolojik fonksiyon bozukluklarıyla seyreden, genellikle alevlenme ve düzelmeler ile giden, merkezi sinir sistemini (MSS) farklı lokalizasyonlarda etkileyen, genetik ve çevresel etmenlerin karmaşık etkileşimleri sonucu oluştuğu varsayılan, olasılıkla otoimmün inflamatuvar, demiyelinizasyon ve akson kaybı ile seyreden ve yaşam kalitesini sınırlayan kronik bir hastalıktır. Genç erişkinlerde nörolojik özürlülük sebebi olarak travmadan sonra ikinci en sık görülen MS, MSS' ni etkileyen demiyelinizan hastalıklar içerisinde ise en sık görülenidir(Mirza 2002, Lewis 2000).

Tıbbi literatürdeki ilk MS vakası, 1824'de Charles Prosper Ollivier d'Angers tarafından bildirilmiştir. Hastalığın patolojik tanımı ise ilk olarak 1838'de Robert Carswell ve 1841'de Jean Cruveilhier tarafından yapılmıştır. 1849'da Friedrich Theodore von Frerichs, klinik ve patolojik tabloyu tarif etmiş ve yaşayan olguda ilk klinik tanıyı koymuştur (W. Ian McDonald ve John 2003,Miller ve ark 2003).

Jean-Martin Charcot, 1868'deAvrupa'da hastalığı bugünkü anlamda klinik ve patolojik özellikleriyle tanımlarken bu özelliklerinin diğer hastalıklardan farklı olduğunu vurgulamıştır. Charcot, ayrıca hastalığın klinik spektrumunu ve histolojik görünümünü de tanımlamış, temel histopatolojik görünümün inflamasyon ve miyelin kaybı olduğuna dikkat çekmiştir. Yine 1868'de Amerika'da J. C. Morris ilk vakayı

tanımlamış ve S. Weir Mitchell hastalığın patolojik tanımını yapmıştır (Oğul 2002, Miller ve ark 2003).

Yirminci yüzyılın ilk yarısında hastalığın etyolojisinde bazı enfeksiyöz ajanların (spiroket ve sifiliz gibi), vasküler mekanizmaların rolü araştırılmış, tedaviye yönelik çalışmalar yapılmıştır. 1933'te Rivers, Sprint ve Berry, MS'in bir hayvan modeli olan Deneysel Otoimmün Ensefalomyelit'i (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis, EAE) tanımlamışlardır ve MS immünopatogenezinin anlaşılmasında, EAE modelinin belirgin katkısı olmuştur.

McAlpine, 1946'da MS'inenfeksiyon sonrası gelişen bir immün reaksiyon olduğunu iddia etmiştir. 1960-70'li yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda, hastalığın ılıman bölgelerde daha çok görüldüğü gösterilmiştir. 1965'te Schumacher ilk olarak MS tanı kriterlerini belirlemiştir. 1970 yılında Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) tedavisinin akut atakta iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilmiş ve 1980'li yıllarda da immünosupresif ajanlar kullanılmaya başlanmıştır (Miller ve ark 2003). 1980'li yıllara doğru, MS tedavisinde İnterferon beta (IFN-β)'nın etkinliği araştırılmış ve sonraki on yıl içinde de profilaktik tedavide kullanılmaya başlanmıştır (Amedei ve ark 2012).

### **2.1.2Epidemiyoloji**

MS'in kadınlarda görülme olasılığı daha yüksek olup, kadın-erkek oranı 1,77/1'dir. Kadınlardaerkeklere göre ortalama 5 yıl daha önce başlamaktadır (Walter ve ark 2000). Belirtiler, en sık 20 ile 40 yaşları arasında başlamaktadır, ancak nadiren 10 yaşından önce ya da 60 yaşından sonra da başlayabilmektedir. Çocukluk çağında MS, yine kızlarda daha fazla görülmektedir. Geç başlangıçlı olgularda ise her iki cinste görülme sıklığı birbirine yakındır(Mirza 2002, Lewis 2000).

MS, beyaz ırkta ve Avrupa kökenlilerde daha sık görülürken, buna karşın Asya kökenlilerde ve siyahlarda daha az görülür. MS görülme sıklığı, coğrafik enlemlerle korelasyon göstermektedir. Prevalans, kutuplar dışında ekvatorдан uzaklaşmakla orantılı bir şekilde artmaktadır. Hastalığın insidansı kuzey yarımkürede belirgin olarak daha yüksektir.Enlemlerle bağlantılı olarak yüksek, orta ve düşük prevalans bölgeleri tanımlanmıştır (Mirza 2002).

MS prevalansının düşük olduğu ülkelerden, MS prevalansının yüksek olduğu ülkelere göç eden topluluklar üzerinde birtakım epidemiyolojik çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda yaş faktörü oldukça önemli görülmektedir. 14-15 yaşından önce göç edenlerde prevalans, göç edilen ülkeye uymakta, bu yaştan sonra göç edenlerde ise prevalans, terk ettikleri ülkeye uymaktadır. Buna neden olan faktörler ya yaşamın erken dönemlerinde etkili olan bir takım çevresel faktörlerdir ya da muhtemelen virüs gibi bazı enfeksiyöz ajanlardır (Mirza 2002, W. Ian McDonald ve John 2003).

### 2.1.3 Etyoloji ve Genetik

MS etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak etyolojide genetik, çevresel, viral, otoimmün etkenlerin rol oynadığı düşünülmektedir (Compston ve Wekerle 2006).

MS'in patogeneğinde çevresel faktörler arasında virüslerin önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Virüsler, oligodendrositleri enfekte edebilir ve bunun sonucunda demiyelinizasyon oluşturup hücre ölümüne neden olabilirler. Ayrıca viral antijenler nöral antijenlerle çapraz reaksiyon verebilir ve her iki antijende moleküler taklitçilik ve benzerlik yoluyla immün sensitizasyon oluşturabilir. Neticede demiyelin proteinlerine karşı olan immün tolerans bozulur ve otoimmün reaksiyonları başlatabilirler. MS'in etyopatogeneğinde yer aldığı düşünülen virüsler; herpes, T hücreli lenfotropik virus (HTLV-1), Epstein-Barr (EBV), sitomegalovirus, adenovirus, kızamık, kızamıkçık, suçiçeği virüsleridir (Bradley ve Daroff 2000, Wilier ve Ebers 2000). MS ile en çok Epstein-Barr virüsü, Varisella Zoster Virüsü ve Human Herpes Virüs 6 (HHV-6) ilişkilendirilmiştir (Ascherio ve Munger 2007, Sotelo ve ark 2008).

MS hastalarının akrabalarında hastalık riskinin arttığını gösteren çalışmalar vardır. Ailesinde MS bulunan bir bireyin hastalığı geliştirme riski %3'tür. İkiz çalışmalarında monozigotlarda %30, aynı cinsiyetten dizigot ikizlerde ise %2,6 konkordans saptanmıştır. Bu oran ikiz olmayan kardeşlerdeki hastalık izlenme oranlarına yakındır. Mono ve dizigot ikizler arasındaki bu fark genetik bir temelin olduğunu göstermektedir (Wilier ve Ebers 2000).



MS hastalarında yapılan araştırmalarda kontrol grupları ile karşılaştırıldığında bazı İnsan Lökosit Antijenlerine (HLA) daha sık rastlanmıştır. MS hastalarında sık görülen HLA antijenlerinden başlıcaları; HLA-DR2, DR15, DR3, DR B1, B7, B18, A3, DQ A1, DQ B1, DQ6 ve Dw2'dir (Mastermann ve Ligers 2000). Yapılan çalışmalar sonucunda MS'in poligenik olduğu düşünölmektedir (Mastermann ve Ligers 2000, Gilroy 2002).

Tüm bu çalışmalara bakıldığında MS'in genetik yatkınlığı olanlarda, riskli bir yaş döneminde spesifik veya nonspesifik nörotropik bir enfeksiyona bağlı gelişen anormal immün reaksiyonun sonucunda olduğu düşünöncesini desteklemektedir(Gilroy 2002).

#### 2.1.4 Patoloji

MS patolojisinde lezyonların ana özelliği, aksonun göreceli olarak korunduğu, buna karşın gelişimini tamamlamış miyelin kılıfın seçici, periaksiyel yıkımı ile seyreden demiyelinizasyonudur(Oğul 2002). MS'de karakteristik olarak,immünolojik mekanizma ile oligodendrositlerde hasar meydana gelir. Miyelin kılıfın hasara uğraması, sıçrayıcı tarzdaki iletimi bozar ve sonuğa nörolojik defisit oluşturan akson iletim yavaşlaması olur. Ayrıca çok sayıda akson hasara uğrar ya da kaybolur, bu da nörolojik disfonksiyonu artırır.

Akut ve kronik lezyonlarda şu olaylar gözlenir:
-Kan Beyin Bariyeri (KBB) hasarı ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu,
-Oligodendrosit hasarı ve demiyelinizasyon,
-Astrositoz,
-Akson hasarı,
-Sınırlı demiyelinizasyon (Kieseier ve ark 2005).

MS'de SSS'de özellikle beyaz maddede, multipl, dağınık vaziyette, keskin bir demarkasyon hattına sahip ve büyüklükleri milimetreden bir kaç santime kadar ulaşan demiyelinize plaklar dikkati çekmektedir. MS plakları, önce demiyelinizasyon ve aksonal hasar, ilerleyen dönemde de gelişen glial skar oluşmasının sonucudur.

Lezyonlar periventriküler beyaz maddede daha fazla bulunurlar. Genellikle serebrumun beyaz maddesi tutulmakta, bununla birlikte gri madde veya nöroaksisde

de görülebilirler. Ayrıca beyin sapı, serebellum, optik sinir ve spinal kord da sıklıkla tutulmaktadır (W. Ian McDonald ve John 2003).

### 2.1.5 İmmunopatogenez

MS'in kesin nedeni bilinemediği gibi, hastalığın altında yatan patogenez de tam olarak bilinmemektedir. Ancak MS lezyonlarının histolojik görünümü, genetik bilgiler, hastalığın EAE'ye benzerliği, immünomodülatör ve immünosupresif tedaviye verdiği yanıt, MS'in, miyeline spesifik aktif CD4+ T helper (Th) hücreleriyle ortaya çıkan otoimmün bir hastalık olduğu fikrini desteklemektedir (W. Ian McDonald ve John 2003, Amedei ve ark 2012).

Multipl Skleroz'da en çok kabul gören varsayım, yatkın bireyin viral ya da bakteriyel bir enfeksiyon ajanı ile karşılaşması ve bunun sonucunda başlıca myelin proteinleri olmak üzere tüm SSS elemanlarına karşı gelişen otoimmün bir olayın ortaya çıkmasıdır (Kasper ve Shoemaker 2010).

MS'in immünopatogenezi, T lenfositler üzerine kurulmuştur. T lenfositler, CD4+ ve CD8+ T hücreleri diye ikiye ayrılmaktadır. CD4+ Th hücreler, Majör Histokompatibilite Kompleksi (MHC)-sınıf II molekülü ile sunulan eksojen antijenleri tanıırken, CD8+ T süpresör hücreler, MHC-sınıf I molekülü ile sunulan endojen antijenleri tanıır. CD4+ T hücreleri, 2 farklı Th hücrelerine dönüşür (Javed ve Reder 2006). Th1 hücrelerinin proinflamatuvar etkileri vardır, gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonlarında (EAE gibi) rol oynarlar. Th2 hücrelerinin ise, antiinflamatuvar etkileri vardır, Th1 hücrelerinin etkilerini antagonize eder ve antikör aracılı olaylarda yer alırlar (Miller ve ark 2003).

T helper hücrelerinin antijen spesifik immün yanıtta merkezi bir rolü vardır ve 2 alt tipi mevcuttur. Th1 hücreleri; IL-1, IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ve TNF- $\beta$  salgılar. Th1 hücreleri hücre sel immün yanıtta esastır, MS gibi otoimmün hastalıklarda, vücudun kendi proteinlerine karşı immün reaksiyon gösterir. Th2 hücreleri ise humoral immün yanıtta görevlidir ve IL-3, IL-4, IL-6, IL-10, IL-13, IL-16 ve TGF- $\beta$  salgılar. Th2 hücreleri, Th1 hücrelerinin etkilerini antagonize ederek, akut ve kronik inflamasyonu azaltırlar. Bu zıttregülasyon, farklı sitokin salınımından kaynaklanmaktadır (Gironi ve ark 2000, Miller ve ark 2003).

MS'in patogenezi Th1 yönündeki farklılaşmaya ek olarak Th17 gibi sitokinler, regülatör T ve B lenfositler, kostimülatör moleküller, inflamatuvar sitokinler ve mononükleer hücreler de katılır. Periferdeki bu inflamatuvar elemanlar KBB'ni aşarak MSS'ne ulaşır. Sonuç olarak astrosit ve mikrogliaların da katıldığı kompleks bir immün yanıt ortaya çıkar. Oluşan inflamasyon oligodendrosit, miyelin ve aksonlarda hasara neden olur (Kasper ve Shoemaker 2010).

MS hastalarında aktif lenfositlerin sayısı hem BOS'da hem de periferik dolaşımda artmıştır, lenfositlerin süpresör fonksiyonu da azalmıştır. İmmünokompetan hücrelerin aktivasyonunda artma, buna karşın süpresör indükleyen hücrelerin sayısında ve fonksiyonel süpresör aktivitesinde azalma olması, sonuçta hiperimmün bir durumun oluşmasına neden olur. Bu da otoimmün hastalık gelişmesi için elverişli bir durumdur. MS olgularında bu immünolojik anormalliklerin görülmesi, MS'in patogenezi otoimmünitenin bulunduğu ispatıdır.

SSS'de tanı açısından en tutarlı anormalliğin, SSS içi Ig üretimi olduğu bulunmuştur. Bu da BOS'da Ig düzeyinin artmasına ve dolayısıyla BOS'daki Ig düzeyinin diğer serum proteinlerine oranının da artmasına neden olmaktadır. Ig'ler SSS'de oligoklonal özellikte bulunmaktadır. B hücreleri; BOS'da IgG sentezinde artıştan ve oligoklonal bant oluşumundan sorumludur (Weber ve Hemmer 2010).

MS'deki immünolojik olayları başlatan, CD4+ T hücrelerinin periferde sensitize olmasıdır. Bu sensitizasyon, APC ile, bir otoantijenin, SSS'ne giren lenfositlerdeki spesifik T hücre reseptörüne (TCR) sunulması ile gerçekleşir. Sonuçta, nötr CD4+ T hücreleri, Th hücrelerine dönüşür ve akut lezyonlardaki inflamatuvar süreç başlar. Aktif T hücreleri ise KBB'yi geçerler ve serebrovasküler endotelyumdaki adezyon molekülleri ile etkileşime girerler (Miller ve ark 2003). Sitotoksik özellikleri olan Th2 hücreleri; akson kaybı, oligodendrosit ölümü ve vasküler geçirgenlikte artışa sebep olarak nöronal dejenerasyona neden olur (Bennett ve Stüve 2009).

Viral hipotezler öne sürülmüştür. Epidemiyolojik çalışmalar sonucunda, MS'in, yatkın bireylerde çocukluk döneminde maruz kalınan ve yaşamın sonraki dönemlerinde kendi kendini çoğaltan ve bilinmeyen bir ajan ile ilgili otoimmün bir hastalık olabileceği düşünülmektedir (Miller ve ark 2003). Birçok enfeksiyon ajanı (spiroketler, kızamık virüsü, paramiksovirus, EBV, klamidy pnömonia, HHV-6 v.b.)

MS patogenezinde sorumlu tutulmuş, fakat bu ajanların hiçbirisi olgularda gösterilememiştir(W. Ian McDonald ve John 2003,Kieseier ve ark 2005).

MS'de inflamatuvar atağın sonlanması aşamasında, astroglia, mikroglia ve regülatör/süpresör T hücreleri gibi farklı hücreler görev alırlar. SSS'deki lokal inflamasyonu sınırlandıran baskılayıcı mekanizmalar, astrosit ve mikroglia tarafından salınan sitokinleri (TGF- $\beta$  ve IL-10 gibi) içermektedir (W. Ian McDonald ve John 2003).

### **Sitokinler**

Sitokinler, immün ve inflamatuvar yanıtların oluşumu ve düzenlenmesinde rol oynayan, düşük molekül ağırlıklı, çözünebilir protein veya glikoproteinlerdir, molekül ağırlıkları (MA) 6 000 ile 60 000 kDa arasında değişmektedir. İmmün sistemdeki pek çok hücre ve SSS'deki hücreler (T hücreleri, makrofajlar, astrositler, oligodendrositler ve mikroglia) tarafından salınırlar. Birçok fizyolojik olayda (hematopoetik, embriyonik büyüme ve gelişme, kemik yapılanması ve vücut homeostazı)ve hastalıkların patofizyolojisinde rolü olan sitokinlerin, SSS'de de önemli rolleri vardır. Ateş, nöroendokrin aktivasyon, yabancı antijenlere karşı immün yanıtın düzenlenmesi, hücrel ve humoral immünite ile inflamatuvar yanıtın gelişmesinde görev alırlar. Sitokinlerin anormal üretimi, birçok inflamatuvar ve otoimmün hastalığın patogenezinde sorumlu tutulmaktadır. (Altıntaş ve ark 2000, Lance 2004).

Sitokinler; T hücrelerinin aktivasyon, diferansiyasyon ve proliferasyonunu düzenlerler. MS patogenezinde sitokinlerin rolü; otoimmün yanıtıindükleyerek ve miyelin harabiyetine neden olarak gerçekleşmektedir (W.Ian McDonald ve John 2003).Sitokin terimi; lenfokin, monokin, interlökin, interferon, büyüme faktörleri, kemokinler ve virokinler gibi değişik isimlerle gruplandırılan molekülleri içermektedir.

Sitokinlerin ortak özellikleri şunlardır;

a- Sitokinler uyarılan hücrelerden salgılanır. İstirahat halindeki hücrelerden salgılanmama yönüyle büyüme faktörlerinden ayırt edilirler.

b- Birçok sitokin, birçok farklı hücre tarafından yapılabilir. En önemli kaynak hücreler ise Th lenfositler ve makrofajlardır.

c- Birçok farklı hücre tipine etki ederler.

d- Birden fazla farklı etkileri olabilir.

e- Bir sitokin tarafından oluşturulan etkiler, diğer sitokinler ile de paylaşılabilir.

f- Bir sitokin diğer bazı sitokinlerin sentezine etki ederek onu artırabilir veya azaltabilir. Bu durum immün yanıtın regüle edilmesinde önemlidir.

g- Sitokinler sinerjistik veya antagonistik etki oluşturabilirler.

h- Sitokinlerin hedef hücresi, sitokini salgılayan hücrenin kendisi (otokrin etki) veya yanındaki bir hücre (parakrin etki) olabilir. Bazen gerçek bir hormon gibi davranarak dolaşıma geçer ve uzaktaki bir hedef hücreyi etkiler (endokrin etki). Ancak sıklıkla lokal etkilidirler.

i- Sitokinler etkilerini hedef hücredeki spesifik reseptöre bağlanarak yaparlar. Sitokin reseptörleri çok hassas olduğu için, genellikle çok az miktardaki sitokin, etkinin oluşmasında yeterlidir.

İmmün sistemin hücreleri arasındaki birçok önemli etkileşim, hücreler arası sinyal proteinleri olan sitokinler aracılığı ile kontrol edilir. Bugüne kadar yapısal ve genetik olarak birbirinden farklı olan yüzden fazla sitokin tanımlanmıştır. Lenfositlerde yapılan sitokinlere lenfokinler, monosit ve makrofajlarda üretilenlere ise monokinler denir. Lökositler arasında etkileşim sağlayan sitokinler ise interleukin (IL) adını alırlar. Sadece az sayıda sitokin normal şartlarda kanda saptanabilir. Bunlar; TGF- $\beta$ , eritropoetin (EPO), kök hücresi faktörü (Stemcell Factor) ve monosit koloni stimulan faktör (M-CSF) dir. Bu sitokinler uzaktaki

hücreler üzerinde de etki gösterebilir. Diğer birçok sitokin ise sadece lokal olarak çok kısa mesafelerde ya parakrin yoldan veya otokrin yoldan etkilerini gösterir (Erken 1998a, Erken 1998b).

### **Sitokinler ve Nörofizyoloji**

SitokinlerSSS'de immünolojik, nörokimyasal, nöroendokrin ve davranışsal etkinliklerde görev alırlar (Rothwell ve Luheshi 1994). Merkezi sitokinler genellikle astrositlerden ve mikroglialardan salınmakla beraber, nöronlar tarafından da salınabilmektedir(Licinio ve ark 1998). Beyinde çeşitli sitokin yolları yer almaktadır ve proinflamatuvar sitokinler, düşük molekül ağırlıklı ikinci haberciler olarak nörotoksik etki gösterirler. Sitokinler, beyinde astrositlerin, mikroglial hücrelerin, doku makrofajlarının, bazofillerin ve hatta nöronların kendilerinin sitokin sentezlemesini sağlarlar (William's Textbook ofEndocrinology,1998).

İmmün sistem, fonksiyon ve gelişim açısından,birçok yönüyle sinir sistemine paralel davranmaktadır. Örneğin heriki sistem de öğrenme hücre-hücre ilişkisine dayanan hafıza fonksiyonlarına sahiptir ve pek çok mediatör, reseptör ve antijenleri ortaktır. Heriki sistem de internal bir ilişki ağına ihtiyaç duyar. Bu ağ diğer organlar ile ilişki kurabilir ve kontrol edilebilir. İmmün sistem genellikle serbest ve hareketli hücreleri kullanır ve organlarla olan ilişki sitokinler aracılığı ile olur. İmmün sistem bu direkt etkinin yanında sinir ve endokrin sistem ile bütünleşir (Romagnani 2000, Vaday ve Lider 2000).İmmün sistem, bir hormon gibi davranarak, merkezi nöroendokrin yapılara immünolojik faaliyetler hakkında bilgi verir. İmmün-nöroendokrin sistemler de immün yanıtın düzenlenmesine katkı sağlarlar. İmmün sistem,hormon benzeri maddeleri üretme özelliği sayesinde, enfektif, enflamatuvar ve neoplastik süreçlerekarşı gösterilecek nöroendokrin ve metabolik cevaplarda yer alır (Ader ve Cohen 1993).

Nöronal ve glial hücre fonksiyonlarını, oldukça düzenli bir sitokin ve sitokin reseptör ağı kontrol etmektedir. Bu durum özellikle sitokinlerin nörotransmisyon yetenekleriyle bağlantılıdır (Wilson ve ark 2002). MSS gelişim ve onarımında sitokinlerin nöromodülatör fonksiyonlarının rolü olduğuna dair çalışmalar yapılmıştır. Sitokinlerin in vivo olarak glial hücreleri aktive edebileceği veya glial hücrelerin aktive olduğunda sitokin üretebileceği gösterilmiştir (Zhao ve Schwartz 1998). Sitokinler KBB'nibirçok mekanizmalar ile geçebilir ve MSS üzerinde çeşitli

etkilere yol açar. İnfeksiyon ve inflamasyon sırasında MSS'de hem sitokin hem de sitokin reseptör düzeyleri artmaktadır. Bu durumun beyin fonksiyonları üzerinde çeşitli etkileri vardır. Ayrıca son yıllarda immün sistemin ağırlı gelişiminde potansiyel ve önemli bir rol oynadığı da gösterilmiştir (Jun-hua ve Yu-guang 2006).

### **Sitokinlerin Sınıflandırılması**

Sitokinler fonksiyonlarına veya kaynağına göre farklı kategoriler halinde gruplandırılabilir ancak çok farklı hücreler tarafından üretilebilmeleri ve birçok farklı hücreyi etkileyebilmeleri nedeniyle sınıflandırma girişimlerinde sınırlamalar yaşanacağı akılda tutulmalıdır.

#### **Tablo 2.1: Sitokinlerin kaynağına göre sınıflaması;**

- Monokinler; tek çekirdekli fagositik hücreler tarafından üretilen sitokinler
- Lenfokinler; aktive lenfositlerden, özellikle Th hücreleri tarafından üretilen sitokinler
- İnterlökinler; lökositler arasında mediatör olarak hareket eden sitokinler
- Kemokinler; öncelikle lökosit göçünden sorumlu küçük sitokinler

Sınıflamada benzer moleküle sahip iki ana grup vardır. Bunlar proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerdir. Bu iki grubun işlevsel özelliklerinin farklı olduğuna dikkat etmek gerekir (Baggiolin ve ark 1997). Sitokinlerin sınıflandırılması Tablo 2'de gösterilmiştir.

#### **Tablo 2.2: Sitokinlerin Fonksiyonel Sınıflaması**

- Nonspesifik immüniteyi ve enflamasyonu arttıranlar (proinflamatuvar sitokinler):IL-1, IL-6, IL-8, IFN- $\gamma$ , IL-5, TNF- $\alpha$ , IFN- $\beta$
- Lenfosit aktivasyonu, büyüme ve diferansiasyonunda görev alanlar (spesifik immünite):IL-2, IL-4, IL-5, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16.
- Kemik iliği prekürsörlerinin koloni stimülasyonu yapanlar:granülosit (GCSF) ve granülosit-makrofaj (GM-CSF) koloni stimulan faktör.
- Regülatör sitokinler: IL-10 (sitokin sentez inhibitör faktör), TGF- $\beta$ .

- Kemokinler: IL-8, RANTES ("regulated on activation normally T-cell express and secreted"; eosinofil ve monosit kemotaksisi), monosit kemoatraktan protein (MCP) 1, 2, 3 (monosit kemotaksisi), eotaksin (eosinofil kemotaksisi), makrofaj enflamatuar proteinler (MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ ).

Proinflamatuar sitokinler içinde TNF ve IL-1 sitokin kaskadındaki önemli görevleri nedeniyle, proinflamatuar orkestra şefleri olarak tanımlanabilirler. TNF (TNF $\alpha$ , TNF- $\beta$ ) ve IL-1 (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1 ra (reseptör antagonist)) bu ailenin üyeleridir.

Sitokinlerin başlıca etkileri yerel ve sistemik olarak ikiye ayrılır. Yerel etkileri; endotel hücresi aktivasyonu ile adezyon molekülü ekspresyonu, lökosit endotel yapışması ve etkileşimi, lökositlerin endoteli geçip enflamasyon bölgesine kemotaksisi, lökosit aktivasyonu, prokoagülan aktivite, sitokin sentezini yeniden aktive etme, endojen mediatör salınımı; sistemik etkileri; ateş, akut faz reaksiyonu, spesifik olmayan konakçı reaksiyonu ile ilişkili koloni stimulan faktör artışı, Naturel Killer (NK) aktivasyonu, T hücre çoğalması, B hücre aktivasyonu, sitotoksik T hücre artışıdır. (Freidin ve ark 1992). TNF proinflamatuar sitokinler ile beraber hem antiinflamatuar sitokinlerin hem de doğal sitokin inhibitörlerinin üretimini tetikler. Sonuçta aşırı sitokin yanıtı dengelenir (Kilpatrick ve Harris 1998).

Sitokinler ortak fonksiyonel ilişkilerini yansıtan yapısal özelliklerine göre ise aşağıdaki gibi sınıflandırılabilirler:

1- Doğal immünitinin mediyatörleri İnterferon alfa, beta (IFN- $\alpha$ - $\beta$ ), TNF, IL-1, IL-6 Kemokinler (IL-8, RANTES)
2- Lenfositlerin aktivasyon, büyüme ve farklılaşmasında rol oynayan mediyatörler IL-2, IL-4, TGF
3- İmmün aracılı inflamasyonda rol oynayan mediyatörler IFN- $\gamma$ , IL-10, IL-5, IL-12 Lenfotoksin



4- Hücrelerin büyüme ve farklılaşmasını uyaran sitokinler  
C-kit ligand, IL-3, IL-7  
MCSF, GCSF, GM-CSF

### **Tümör Nekroz Faktör- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )**

TNF'nin iki ayrı formu (alfa ve beta) vardır. TNF-  $\alpha$  makrofajlar, TNF-  $\beta$  ise T hücreleri tarafından üretilir. İkisi de aynı reseptöre bağlanır ve birçok etkileri paylaşırlar (Tracey ve ark 1989, Scott ve ark 1989). TNF- $\alpha$  bir polipeptittir ve TNF- $\beta$  ile uyarılmış makrofajlar tarafından sentezlenir (Money ve ark 1990). TNF- $\alpha$  birçok inflamatuvar, otoimmün hastalığın patogeneziyle ilişkili olduğu bilinen immün düzenleyici yanıtları içerir. İnflamasyon ve immünolojik reaksiyonlarda zamanlama, hedef hücre ve inflamatuvar reaksiyonun şiddetine bağlı olarak koruyucu veya patolojik rol oynadığına inanılmaktadır(Erdem ve ark 2003).

Proinflamatuvar sitokin reaksiyonu, ilk olarak IL-1 ve TNF- $\alpha$  salınımı ile başlamaktadır. TNF- $\alpha$ 'nın işlevleri arasında, lokal nötrofilik infiltrasyon, Schwartman reaksiyonu sonucu tümör nekrozu, endojen pirojen etki, akut faz reaktanlarında artış, kaşeksi, nötrofili ve anjiogenezise neden olma sayılabilir. TNF'nin immün cevaptaki önemi, antijen sunan hücreler tarafından T helper hücrelerinin aktivasyonunu arttırma özelliğinden kaynaklanmaktadır. IL-1 ve TNF, T helper hücre aktivasyonunu arttırarak tüm hümmoral ve hüccresel immün yanıtları ilerletebilirler. Bu açıdan her iki sitokin sıklıkla IL-6 ile birlikte ve onunla sinerjistik etki göstererek çalışırlar (Erken 1998b).

TNF- $\alpha$ 'nın biyolojik fonksiyonları konsantrasyonuna bağlıdır. Düşük konsantrasyonlarda etkisi lokaldir. Bu sayede lökositler ve endotel hücreleri üzerine otokrin ve parakrin etki yapar. TNF- $\alpha$ ; nötrofil, eozinofil ve mononükleer fagositlerin mikroorganizmaları öldürmesini aktive eder, mononükleer fagositler ve diğer bazı hücrelerin inflamatuvar yanıtta önemli rolleri olan IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  ve kemokin gibi sitokinlerin üretimini uyarır, hepatositlerden akut faz proteinleri sentezlenmesini artırır(Tokgöz 1997).

TNF- $\alpha$ 'nın inflamatuvar sitokin ve nörotransmitter olarak fonksiyon gördüğü ve hipotalamusun regülatuar merkezlerini innerve eden nöronlar tarafından üretildiği gösterilmiştir. TNF- $\alpha$  immünolojik etkilerinin yanı sıra sinir hücrelerinin büyümesi ve farklılaşmasını da yönlendiren bir sitokindir. Bunlara bağlı olarak TNF- $\alpha$  hem nörogelişim hem de nörodejenerasyon etkisi ile birtakım hastalıkların patofizyolojisinde rol almaktadır. TNF- $\alpha$  oligodentrositler için sitotoksiktir ve multipl skleroz, bakteriyel menenjit, HIV enfeksiyonu ve MSS yaralanmalarından sonra seviyesi yükselir(Tracey 1994).

### **İnterlökin-6 (IL-6)**

20–30 kDa molekül ağırlığında bir glikoproteindir. IL-6; monositler, makrofajlar, fibroblastlar, keratinositler, endotel hücreleri, mezenşimal hücreler, glial hücreler, kondrositler, osteoblastlar, düz kas hücreleri, T hücreleri, B hücreleri, granülositler, mast hücreleri ve tümör hücreleri tarafından üretilir(Durum ve Muegge 1995).IL-6;pleotropik aktiviteye sahiptir, konakçı direncinde kilit rol oynar ve ayrıca çeşitli doku ve hücrelerde biyolojik etkigösterir (Papanicolaou 1998).

IL-6, T hücre kökenli bir lenfokindir veolgun B hücrelerinin antikör üreten plazma hücrelerine dönüşümünü indükler. T hücrelerinin aktivasyon, büyüme ve farklılaşmasını sağlar. IL-6, immün ve akut faz yanıtında, hematopoezde, nöronların fonksiyonunda ve gelişmesinde görev almaktadır. IL-6 nöronlar ve mikroglialar tarafından salgılanır ve SSS'de nörotrofik bir faktör olarak görev yapar. Otoimmün hastalıklarda IL-6 seviyeleri yükselmişolarak gösterilmiştir (De Jongh ve ark 2003).

### **İnterlökin-10 (IL-10)**

IL-10; homodimerik bir sitokindir ve Th2, CD8+ T hücreleri, monositler, keratinositler, etkin B hücreleri tarafından salgılanır(Moore ve ark 1993).IL-10 orijinal bir sitokin sentez inhibitör faktör olarak tanımlanır veinflamasyonda major down-regülatörgörevi vardır. IL–10 monositler aracılığıyla proinflamatuvar sitokinlerin üretimini engeller. AyrıcaAPC'ler üzerinde de etkileri vardır. APC'ler tarafından IL–10 salgılanması; IL–4 ve IL-5'i içeren allerjik inflamasyonla bağlantılı sitokinleri ve IL–1, IL–6, TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin sentezini inhibe eder böylece inflamasyonu baskılamada rol oynayabilir (Borish ve ark 1996).

### **İnterferon- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )**

En önemli makrofaj uyarıcı sitokindir. Doğal ve kazanılmış immünitede önemli rolü vardır. NK hücreleri, CD4+ Th1 ve CD8+ T hücreleri tarafından sentezlenir. APC'ler ve Th 1 lenfositler tarafından spesifik antijen ya da stimülasyona cevap olarak salınan IFN'larantiinflamatuvar özelliktedir. Th1 hücreler, NK hücreler ve makrofajları aktive eder, Th2 fonksiyonlarını ise inhibe eder. IFN- $\gamma$  biyolojik bir cevap niteliğindedir ve immüdüzenleyici özelliğe sahiptir. Tümörler ve viral enfeksiyonlarda etkileri vardır(Parslow 1997, Adams ve Hamilton 1984).

IFN- $\gamma$  aynı zamanda güçlü bir makrofaj etkinleştiricisidir. IFN- $\gamma$  makrofajları uyarınca hem mikrobisidal etki hem de daha az olan bir sitotoksik etki ortaya çıkar ve IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  gibi monokinler salgılanır (Adams ve Hamilton 1992). IFN- $\gamma$ , Th hücre ayrışmasınıTh1 hücrelerinin lehine döndürür ve hücrel immüniteyi harekete geçirir (Harriman ve ark 1993).

### **Neopterin**

Neopterin;GTP'tan, IFN- $\gamma$  tarafından aktive edilen T lenfositlerin makrofajları indüklemesi ile üretilen bir moleküldür. Aktive edilen T hücreleri tarafından salınan IL-2 ve IFN- $\gamma$ gibi sitokinler hücrel immün yanıtın değerlendirilmesi için ölçülebilir. Ancak biyolojik yarı ömürleri kısa olduğu için biyomarker olarak kullanılmaları sınırlıdır. Neopterin ise biyokimyasal olarak oldukça dayanıklı bir maddedir. Vücuttaki yarı ömrü sadece renal atılıma bağlıdır. İdrar örneklerinde de analiz edilebilmesi, sitokinlerin analiz edilmesine göre daha üstündür.

Otoimmün hastalıkların patogeneğinde hücrel immünitenin etkisi olduğu bilinmektedir. T hücrelerinin aktive olması ve IFN düzeylerinin önemli derecede yükselmesi, neopterin özellikle de otoimmün hastalıkların erken evrelerinde artmaya başlamasına neden olur.Bu durum neopterin otoimmün hastalıkların aktivitesini ve yaygınlığını göstermede bir biyomarker olarak kullanılmasına olanak sağlar. Hümorale ve hücrel immün sistemin bilinen hücre ve bileşenlerinin değerlendirilmesinin yanında özellikle hücrel immün belirteç olarak neopterin kullanılabilir.MS'de, demiyelinizan plakların oluşumunda hücrel immün aktivasyonun tetikleyici olduğu bilinmektedir. Bu nedenle serum neopterin düzeylerinin MS hastalarının atak dönemini değerlendirmede objektif bir laboratuvar bulgusu olarak kullanılabilceği düşünülmektedir(Baydar ve ark 2009).

MS hastalığının teşhisinde klinik ve MRI altın standart teşkil etmektedir. Ancak MRI hala pahalı ve zaman tüketici bir testtir. Bu nedenle teşhis için kullanılabilir pratik biyomarker ihtiyacı doğmaktadır. Sitokinlerin ve Neopterin'in bu amaçla kullanılabilirliği düşünülebilir (Durastanti ve ark 2011).

### **2.1.6. Klinik Bulgular**

Hastalığın en spesifik özelliği: relaps ve remisyonlarla seyretmesi ve SSS'de birden fazla lezyona ait klinik belirti ve bulguların ortaya çıkmasıdır. Klinik bulguların yavaş yavaş kaybolması da MS için karakteristiktir (W. Ian McDonald ve John 2003). MS atağı; akut veya subakut başlangıçlı, günler haftalar içerisinde en yüksek düzeye ulaşan, sonrasında semptom ve bulgularda değişen derecelerde düzelmeye görüldüğü klinik disfonksiyon olarak tanımlanmaktadır (Miller ve ark 2003). Multipl sklerozda belirti ve bulguların değişken olmasının sebebi lezyonların MSS'de serebral korteksten spinal korda kadar herhangi bir yeri tutabilmesidir. Klinik akut, hatta hiperakut şekilde olabilir veya prodromal belirtilerle de başlayabilir (Rowland 2006).

**Duyusal Belirtiler:** MS'in en sık görülen başlangıç belirtileridir. Pozitif veya negatif duysal belirtiler olabilir. Kalıcı duyu kusuru ise genellikle alt ekstremitelerde derin duyu kaybı tarzındadır.

**Motor Belirtiler:** MS'in ikinci sıklıkta görülen başlangıç belirtileridir. Paraparezi, hemiparezi, quadriparezi yada monoparezi şeklinde veya pleji şeklinde görülebilir. Spastisite, hiperrefleksi ve patolojik refleksler de görülebilir.

**Görme ile İlgili Belirtiler:** Hastaların %30'unda başlangıç belirtisidir ve genellikle optik veya retrobulber nevrittir. Ayrıca nistagmus, diplopi, oküler dismetri, internükleer oftalmopleji, afferent pupil defekti şeklinde de saptanabilir. MS olgularında görülen Uhthoff fenomeni gereğince de vücut ısısının artmasıyla görme keskinliği azalabilir.

**Beyin Sapı Lezyonuna Ait Belirtiler:** En sık görülenler nistagmus, trigeminal nevralji, fasiyal paralizi ve internükleer oftalmoplejidir. Bilateral internükleer oftalmopleji ise özellikle gençlerde MS için karakteristiktir.

**Serebellar Belirtiler:**En sık serebellar tremor, dizartri, ataksi, nistagmus ve titubasyon gözlenir.

**Spinal Kord Belirtileri:** Her iki alt ekstremitede tonus artışı, spastik paraparezi, derin tendon refleksleri artışı, iki taraflı ekstansör taban cildi yanıtı, mesane fonksiyon bozuklukları en sık rastlanan belirtilerdir.

**Genitoüriner Sistem Belirtileri:** Sık idrara çıkma, şiddetli sıkışma hali, idrar yapmaya başlamada zorluk, yetiştirememe, tam boşaltamama ve inkontinans gibi semptomlar bulunabilir. Her iki cinste de seksüel disfonksiyon (yaklaşık %50 oranında libido kaybı) gelişebilir.

**Kognitif Belirtiler:** Hastaların %50 sinde çeşitli derecelerde kognitif işlevler bozulabilir. Bu bozukluklar lisan fonksiyonlarından ziyade dikkat, öğrenme, yürütücü işlevler ve yakın bellek bozukluğu şeklindedir.

**Psikiyatrik Belirtiler:** Depresyon ve bipolar affektif bozukluk en sık görülen psikiyatrik bulgulardır. MS’de uyku bozukluğu da görülmektedir.

**Epilepsi:** MS’li hastalarda epilepsi prevalansı %2 ile %7,5 arasında değişmektedir. Nöbetler, kortikal ya da subkortikal lezyonlardan kaynaklanmaktadır.

**Paroksizmal Semptomlar:** En sık; trigeminal nevralji, hemifasiyal spazm, dizartri, diplopi, ataksi, paroksizmal ağrı, dizestezi, kaşıntı ve ağrılı tonik spazmlar şeklinde görülür.

**Yorgunluk (Fatigue):**Fatigue, gün içinde dalgalanmalar gösteren aşırı bir halsizlik hissi veya fiziksel aktiviteyi takiben ortaya çıkan aşırı bir yorgunluk halidir.

**Ağrı:** MS hastalarında ağrılı kas spazmları, aralıklı veya sürekli ekstremitte ağrıları ya da omurga ağrılarına sık rastlanır. Primer ağrı genellikle alt ekstremitede olan dizestetik ağrılardır.

**Konstipasyon ve Diyare:** Hastaların bir kısmında otonomik etkilenme sonucunda konstipasyon veya diyare oluşabilir (Lewis 2000,Oğul 2002,Walter ve ark 2000,Miller ve ark 2003).

### 2.1.7.Hastalığın Seyri

Hastalığın klinik gidişinde temel olarak 5 farklı form belirlenmiştir:

**1- Relapsing-Remitting Multipl Skleroz (RR-MS):**Hastaların %85' inde görülen tiptir. En sık görülen klasik formdur. Klinik bulgular tamamen düzelir veya sekel kalabilir. Ataklar arasında progresyon gözlenmez.

**2- Sekonder Progresif Multipl Skleroz (SP-MS):**Başlangıçta RR-MS gibi seyir vardır, daha sonra RRMS olgularının yaklaşık %50-80'i bu forma dönüşmektedir. Bu dönüşüm yaklaşık 10 yıl içerisinde gerçekleşir. Özürlülük, ataklardan bağımsız olarak ilerleyici seyir gösterir. Ataklarda tam düzelme olmaz.

**3- Primer Progresif Multipl Skleroz (PP-MS):**Başlangıçtan itibaren yavaş ve devamlı nörolojik bozukluk mevcuttur. %5 oranında görülür. Ataklar yoktur. Geçici hafif iyileşmeler olabilir. Progresyon hızı hastadan hastaya değişir.

**4- Progresif Relapsing Multipl Skleroz (PR-MS):** %5'den daha azdır. Başlangıçta yavaş seyirli nörolojik bozukluk vardır ve daha sonra buna relapslar eklenir. Ataklar arasında progresyon olur (Lewis 2000,Walter ve ark 2000, Revel 2003,Javed ve Reder 2006).

**5-Benign Multiple Skleroz:**Ciddi sekel bırakmayan seyrek ataklarla seyreden, MRG'de düşük lezyon yükü saptananretrospektif olarak konulan bir tanıdır. Hastalığın başlangıcından 15 yıl sonra Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği [Kurtzke'sExpanded Disability Status Scale (EDSS)] skorları 3'ten düşük olan hastalar benign MS olarak kabul edilirler (Arpacı ve ark 2007).

MS'de klinik gidiş oldukça değişkendir ve klinik gidişin değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan parametre, EDSS'dir (Ek 1). Bu skala ile 8 fonksiyonel sistemdeki (FS) yetersizlik ölçülmektedir. EDSS' nin '0' olması normal nörolojik muayeneyi gösterir, '10' olması ise MS' e bağlı ölüm demektir. Bu skala, kognitif fonksiyonları ve üst ekstremitelerde dizabilitesini yeterince değerlendirememesine rağmen klinikte MS'e bağlı etkilenmeyi gösterebilen standart bir ölçektir(Walter ve ark 2000).

### 2.1.8. Prognoz

MS her hastada çok fazla değişken seyir göstermektedir. Bilinen beş klinik formun dışında otopside veya MRG'de saptanan, fakat klinik belirti vermeyen asemptomatik MS olguları da mevcuttur. Ayrıca hastaların yaklaşık %10-15'inin hayatı boyunca ikinci bir atağı da olmamaktadır (Miller ve ark 2003). Hastalarda ilk atakla ikinci atak arasında geçen süre farklılık göstermektedir. Genelde hastalığın ilk yıllarında ataklar daha fazla saptanmaktadır (Walter ve ark 2000).

MS'de iyi prognoz kriterlerini erken başlangıç, kadın cinsiyet, duyuşal semptomlarla başlangıç, ilk iki yılda relaps oranının düşük olması, EDSS' nin 3 olmasına kadar geçen sürenin uzun olması, atak sonrasında minimal özürllük kalması oluşturmaktadır. Kötü prognoz kriterlerini ise erkek cinsiyet, ileri yaş, motor ve serebellar bulgular ile başlangıç, ilk iki yılda relaps oranının yüksek olması, EDSS'nin 3 olmasına kadar geçen sürenin kısa olması oluşturmaktadır. Prognoz tayini için MRG'da beyaz cevher atrofisi, hipointens lezyon sayısı ve erken dönemde lezyon yükü kullanılmaktadır (O'Connor 2002).

Tipik bir MS olgusunda ilk atak tamamen ya da tama yakın olarak düzelir ve bir sonraki atağa kadar sessiz seyreder. Tipik ataklar saatler, günler içerisinde gelişirler. Semptomlar bir hafta içinde kaybolabilir veya düzelmeleri ayları da bulabilir. MRG klinik atakların en iyi radyolojik karşılığıdır ve atak sonrasında MRG'de kontrast tutulumu 4-6 hafta kadar devam edebilir (O'Connor 2002).

MS'in kötüleşmesinde çeşitli faktörlerin rolü vardır. Bunlardan en iyi bilineni viral enfeksiyonlardır. Ayrıca stresin hastalık aktivitesini artırıcı etkisi olduğu, vücut ısısı artışının geçici kötüleşmelere yol açtığı bilinmektedir. MS'in gebelik döneminde ise iyi seyrettiği ve atak sayısının azaldığı, bu koruyucu etkinin üçüncü trimestirde daha belirgin olduğu bulunmuştur. Buna karşın postpartum dönemde atak sıklığının arttığı görülmektedir (Brex ve ark 2002).

MS'in kitle etkisi yapan ve çevresel ödemi bulunan lezyonlarla karakterize bir formu daha mevcuttur. Tümefaktif multipl skleroz olarak adlandırılan bu form, MS varyantı olarak kabul edilmektedir. Beyin tümörü veya absesini taklit edebilir. Akut ve progresif olarak seyreder. Beyin MRG' de kitle etkisi ve beyin ödeminin yanı sıra unifokal veya multifokal kontrast tutan lezyonlar görülebilir (Çelik 2009).

Hastalığın ileri evrelerinde MS'e özgü komplikasyonlara bağlı olarak ölüm oranı artmaktadır. MS hastalarının yaklaşık %50'sinin ölüm nedeni MS'e ikincil gelişen komplikasyonlardır. Bunun en sık görülenleri pnömoni ve septisemidir. Hastalığın başından ölüme kadar geçen süre yaklaşık 30-35 yıldır. Erkeklerde, geç yaşta başlayan olgularda ve PPMS olgularında yaşam süresi daha kısa tespit edilmiştir (Lewis 2000).

### **2.1.9 Teşhis ve Laboratuvar Bulguları**

MS klinik ile tanı konulan bir hastalıktır. Klinik kesin MS için tanı ölçütleri, 2 ya da daha fazla belgelenmiş atak ve en az iki anatomik yerleşim olduğunu gösteren nörolojik muayene bulguları gerektirir ve bu bulguların başka bir nedenle açıklanamaması gerekir (Emre 2012).

MS tanısı için ilk kriterler tanımlaması Schumacher ve ark. tarafından 1965 yılında yapılmıştır. Schumacher kriterleri sadece anamnez ve muayene bulgularını içermektedir; fakat günümüzde de kullanılmakta olan tanı kriterlerinin temel prensiplerini oluşturmaktadır. Bugün için de geçerli olan klinik ve laboratuvar bulgularının zamanda ve mekanda yayılımı prensibine dayanmaktadır (Poser ve ark 1983) (Tablo 3).

### **Tablo 2.3: Schumacher Kriterleri**

1. Başlangıç yaşı 10-50 arasındadır.
  2. Semptomlar tanı koydurucu özellik taşımaz, tanı koymak için santral sinir sistemine ait objektif nörolojik bulgular gereklidir.
  3. Nörolojik bulgular 2 ya da daha fazla bölgeye ait olmalıdır.
  4. En az 1 ay arayla ortaya çıkan ve en az 24 saat süren 2 ya da daha fazla atak geçirilmiş olmalıdır (Bu anamnez bilgisi de olabilir, muayene atak sırasında yapılmış da olabilir) VEYA en az 6 aydır devam eden nörolojik kötüleşme vardır.
  5. Tanı bir nörolog tarafından konulmalıdır.
  6. Tablo başka bir nörolojik hastalık ile daha iyi açıklanabilir olmamalıdır.
- Schumacher kriterlerinde tarif edilen atak süresi 24 saat ve 2 atak arasındaki minimum süre 30 gündür.



1983 yılında Poser tanı kriterleri oluşturulmuştur. Kesin MS tanısı için “farklı zamanlarda iki ya da daha fazla MSS bölgesinin tutulumunun olduğu, iki ya da daha fazla atak gözlenmesi” altın standart olarak kabul edilmiştir. Bu kriterlerde yardımcı tanı kriterleri bulunur, bunlar; görüntüleme, elektrofizyoloji ve beyin omurilik sıvısı incelemeleridir (Poser ve ark 1983) (Tablo 4).

2001 yılına gelindiğinde ise MRG'nin giderek önem kazanması nedeniyle Mc Donald kriterleri oluşturulmuştur. Eski kriterler yeniden gözden geçirilerek MRG alansal ve zamansal kriterleri 2005 yılında ve son olarak da 2010 yılında yeniden revize edilmiştir (Polman ve ark 2011) (Tablo 5). Bu kriterlerde öyküde hastalık semptomlarının varlığı tanı koymak için yeterli değildir. Bu nedenle lezyonların zaman ve alan içinde dağılımını gösteren objektif verilere ihtiyaç vardır (Tablo 6). Klinik bilgilerin yetersiz kaldığı durumlarda BOS analizi ve VEP incelemesi tanıya yardımcı olur fakat sensitivite ve spesifitesi en yüksek olan MRG'dir, ikincisi ise VEP incelemesidir.

Mc Donald Kriterlerinde hastalar; kesin MS, olası MS ve MS değil olarak sınıflandırılmış ve de 24 saat ve daha fazla süren yakınmalar atak olarak değerlendirilmiştir. İki atak diyebilmek için belirtiler arası sürenin en az 30 gün olması gerektiği, tek paroksizmal epizodların ise atak olarak değerlendirilmeyeceği vurgulanmıştır (Poser ve Vesna 2004, McDonald ve ark 2001).

**Tablo 2.4. Poser Kriterleri (Poser ve ark 1983)**

<b>KESİN MS</b>
<b>Klinik olarak kesin MS</b>
A1. İki atak, iki ayrı lezyona ait muayene bulgusu
A2. İki atak, bir lezyona ait muayene bulgusu ve bir başka lezyona ait paraklinik bulgu
<b>Laboratuvar destekli kesin MS</b>
B1. İki atak, bir lezyona ait muayene bulgusu veya paraklinik bulgu ve BOS bulgusu
B2. Bir atak, iki ayrı lezyona ait muayene bulgusu ve BOS bulgusu
B3. Bir atak, bir lezyona ait muayene bulgusu bir başka lezyona ait paraklinik bulgu ve BOS bulgusu
<b>OLASI MS</b>
<b>Klinik olarak olası MS</b>
C1. İki atak, bir lezyona ait muayene bulgusu
C2. Bir atak, iki ayrı lezyona ait muayene bulgusu
C3. Bir atak, bir lezyona ait muayene bulgusu ve başka bir lezyona ait paraklinik bulgu
<b>Laboratuvar olası MS</b>

## D1. İki atak ve BOS bulgusu

- \*Paraklinik bulgu: MR veya norofizyolojik testlerle tespit edilen anormal bulgu,
- \*BOS bulgusu: İgG indeks artışı veya oligoklonal bant varlığı.
- \*Atak: en az 24 saat süren yeni bir semptomun olması ve 2 atak arası en az 1 ay olmalı.
- \*Ataklar farklı lokalizasyonda oluşmalı

**Tablo 2.5. Mc Donald Kriterleri 2001, 2005 ve 2010 (Thompson ve ark 2000, Polman ve ark 2011).**

Klinik Bulgu (atak)	Muayene Bulgusu	Tanı İçin Ek Kanıtlar
≥ 2	≥ 2	-Ek kanıtı gerek yok.
≥ 2	1	-MR da değişik yerleşimli lezyonlar veya BOS (+) ve ≥2 MS ile uyumlu MR lezyonu veya yeni farklı alan ile uyumlu atağı beklemek
1	≥ 2	-MR'da değişik zamanlı lezyonlar veya yeni atağı beklemek
1	1	-MR'da değişik yerleşimli lezyonlar veya ≥2 MS ile uyumlu MR lezyonu ve BOS (+) ile birlikte MR'da zamanda yayılım göstermek veya yeni atağı beklemek
Başlangıçtan itibaren progresif seyir		-BOS (+) ve MR'da değişik yerleşimli lezyonlar (MR kanıtı: ≥ 9 beyin lezyonu veya ≥2 spinal kord lezyonu veya 4-8 beyin ve 1 spinal kord lezyonu veya (+) VEP ve MR da 4-8 beyin lezyonu veya (+) VEP ve MR da < 4 beyin + 1 spinal lezyon ve MR'da değişik zamanlı lezyonların gözlenmesi veya 1 yıl süre ile klinik ilerlemenin sürmesi.

**Tablo 2.6. Zamanda ve mekanda yayılım saptamak için MRG kriterleri (McDonald ve ark 2001).**

	Zamanda Yayılım	Mekanda yayılım
MC Donald 2001	İlk klinik olaydan ≥ 3 ay sonra çekilen MRG de kontrast tutan lezyon yeterli yoksa 3 ay sonra tekrarlanan MRG'de kontrast tutan lezyon veya yeni T2 lezyonun saptanması.	Aşağıdakilerin en az üçü: ≥ 9 T2 hiperintens lezyon, ≥1 kontrast tutan lezyon, ≥3 periventriküler lezyon, ≥1 jukstakortikal lezyon, ≥1 infratentorial lezyon
MC Donald 2005	İlk klinik olaydan ≥ 3 ay sonra çekilen MRG de kontrast tutan lezyon (ilk klinik olay ile ilişkili alanda değilse) veya ilk klinik olayda çekilen referans MRG'den en az 30 gün sonra çekilen MRG'de, referans MRG ile kıyaslandığında, yeni T2 lezyonun gösterilmesi.	Aşağıdakilerin en az üçü: ≥ 9 T2 hiperintens lezyon, ≥1 kontrast tutan lezyon, ≥3 periventriküler lezyon, ≥1 jukstakortikal lezyon, ≥1 infratentorial lezyon. Spinal kord lezyon/lezyonları infratentorial lezyon yerine geçebilir, total lezyon sayısına dahil olabilir, kontrast tutulumu varsa kontrast tutan lezyon yerine geçebilir.
MC Donald 2010	Tariflenen alanların ≥ 2 sinde ≥ 1 lezyon: periventriküler jukstakortikal, posterior fossa, spinal kord	İlk MR dan sonra yapılan (süre kısıtlaması yok) takip MR larında yeni T2 lezyon saptanması.

MS tanısı öncelikle klinik bir tanıdır, ancak ayırıcı tanıda yer alan diğer hastalıkları ekarte etmek ve tanıyı desteklemek amacıyla laboratuvar incelemelerinden faydalanılabilir. Bu incelemeler; radyolojik incelemeler, BOS analizi, serum analizleri ve elektrofizyolojik incelemeler olarak sıralanmaktadır (Emre2012).

### **BOS Analizi**

BOS analizi,MS tanısında, diğer ayırıcı tanıları dışlamak ve tanıyı laboratuvarla desteklemek amacıyla kullanılır. Bu anlamda MS inceleme algoritmasında önemli bir rol alır ve tanı kriterlerinde geçen bir para klinik bulgudur. BOS bulguları görüntüleme bulguları yetersiz veya klinik atipik olduğunda tanıyı koymada yardımcı olur(Lewis 2000, Walter ve ark 2000, McDonald ve ark 2001).

BOS numunesi; MS'i taklit edebilen MSS'ni etkileyen sistemik inflamatuvar bir durumu ya da vaskülit, MSS sınırlı inflamatuvar infeksiyöz süreçleri ayırmada faydalı olabilmektedir.MS'de BOS genellikle normaldir; hücre sayısı genellikle  $5-35 \times 10^6/L$  hücredir. Bu hücrelerin %90'ı lenfositlerdir.Hastaların %40'ında BOS'da total protein hafif yüksektir (McDonald ve ark 2001).

### **MS tanısına Özel testler:**

1-Oligoklonal Bantlar: MS tanısında sık kullanılan bir BOS analiz parametresidir.OKB incelemesi için uluslararası standartlara göre izoelektrik odaklama yönteminin, seçici olarak agaroz jelde kullanılması önerilmektedir. Bu yöntemin en yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir. Agaroz jelde izoelektrik odaklama sonrasında immun blotlama metodu ile elde edilen sonuçlar uluslararası standartlara uygun olarak 5 patern içinde değerlendirilir (Danilov ve ark 2003).

Patern 1: BOS ve serum örneklerinde bant yok

Patern 2: BOS'da izole bantlar, serumda bant yok (MS'de sık )

Patern 3: BOS'da izole bantlar yanı sıra, BOS ve serumda eş zamanlı bantlar

Patern 4: BOS ve serumda aynı bantlar

Patern 5: BOS ve serumda monoklonal bantlar

Bu patenlerden Patern 1 normal bulgu iken, Patern 2 ve 3 intratekal IgG sentezini, Patern 4 ise intratekal olmayan sistemik IgG sentezini göstermektedir. Patern 5 ise paraproteinemi varlığını gösterir.

Klinik kesin MS olgularında %80'inin OKB pozitifdir. MS'de tanı duyarlılığı %96,2 özgüllüğü %92,5'tir. Nörosifilizde, Lyme hastalığında ve SSPE'de de OKB pozitif bulunabilmektedir (Oğul 2002).

2- IgG indeksi: MS'de en önemli BOS bulgusu IgG konsantrasyonundaki artıştır. IgG indeksi; KBB disfonksiyonunu ve intratekal IgG sentezini göstermektedir. Bu nedenle MS gelişiminde ve seyrinde rolü olabileceği düşünülmektedir. IgG indeksi hesaplamak için genel kabul gören formül şu şekildedir:

BOS IgG / Serum IgG

IgG indeksi: -----

BOS albümin / Serum albümin

IgG indeksi 0,7'den büyük olması intratekal Ig sentezi olduğunu gösterir. Bu durum; MS şüphesi oluşturmaktadır ve kesin MS hastalarının %90'ından fazlasında görülmektedir (Lewis 2000, Lance 2004, Walter ve ark 2000).

### **Uyarılmış Potansiyeller**

Uyarılmış potansiyeller MSS'nin bir dış uyarı ile uyarılması ile elde edilen nörofizyolojik testlerdir. Radyolojik olarak gösterilemeyen sessiz plakların varlığını gösterebilir. Patolojilerin yerini tespit etmede ve duyu hızının ölçümünde yarar sağlar. Ancak MS tanısında MRG'nin daha sensitif olması ve daha fazla anatomik bilgi vermesi nedeniyle uyarılma potansiyellerinin kullanımı çok azalmıştır (Lewis 2000, Walter ve ark 2000).

Görsel Uyarılma Potansiyeli (Visual Evoked Potential, VEP): Bir gözün görme alanına verilen uyarının oksipital korteks üzerinden kayıtlanması esasına dayanır. Uyarı değişen, dama taşı şeklindeki siyah-beyaz karelerden oluşur. Dama taşı uyarımı ile negatif iki dalga (N70, N135) ve pozitif (P100) dalga potansiyeli gözlenir. Demiyelinizan lezyonlarda dalga formu çok fazla etkilenmez ancak latans belirgin olarak uzar. Aksonal bir lezyonda ise latans etkilenmez ancak amplitüde

ciddi düşme olur. VEP patoloji için duyarlıdır fakat özgül değildir. Bu testlerin arasında güvenilirliği en fazla olan VEP'dir (% 50-60) (Lewis 2000, Walter ve ark 2000).

**Beyinsapı İşitsel Uyarılma Potansiyeli (Brainstem Auditory Evoked Potential, BAEP):** Bir kulağa verilen işitsel uyarının temporal korteks üzerinden kayıtlanması esasına dayanır. Akustik sinir, koklear nükleus, trapezoidal cisimcik, süperior olivar nükleus ve lateral lemniskus aracılı yolun değerlendirilmesine yardımcı olur. BAEP duyarlı bir yöntemdir ancak özgül değildir. Klinikte beyin sapı tutulumunun eşlik ettiği hastalıklarda duyarlılığı mevcuttur.

**Duysal Uyarılma Potansiyeli (Somatosensorial Evoked Potential, SEP):** Duysal sinir ya da mikst sinirin periferde uyarılması sonucu yanıtların primer duysal kortekse kadar olan yol üzerinden kayıtlanması esasına dayanır, güvenilirliği % 59-90 arasındadır. Üstte median sinir, altta fibuler veya tibial sinir uyarımı ile sırasıyla periferik sinir, spinal kord, fasikulus kuneatus-grasilis, medial lemniskus ve duysal korteks yanıtları kayıtlanır. Elde edilen latanslar ve amplitüdüleri iki taraf arasında karşılaştırılır. Dezavantajı posterior yerleşimli çıkan duysal yolun dışındaki spinal tutuluştaki patolojiyi göstermemesidir. Buna karşın duyu muayenesi normal olan MS hastalarında duysal anormalliklerin tespitine yardımcı olur.

**Motor Uyarılma Potansiyeli (Motor Evoked Potential, MEP):** Korteksten spinal korda kadar olan motor yollardaki lezyonların belirlenmesinde yararlıdır, ancak yaygın olarak kullanılmamaktadır (Lewis 2000, Walter ve ark 2000).

### **Radyolojik İncelemeler**

Radyolojik incelemeler; mevcut laboratuvar incelemeleri arasında hem tanı hem de hastalık seyri hakkında en iyi bilgi veren incelemelerdir. En önemli avantajları; girişim gerektirmemesi, güvenli oluşu, tekrarlanabilirliği ve kolay uygulanabilirliğidir.

### **Bilgisayarlı Tomografi (BT) Bulguları**

MS hastalığında BT, tedavi edilebilen, aynı semptomları yapabilen başka hastalıkların ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. MS lezyonlarında BT'nin duyarlılığı düşüktür (Walter ve ark 2000).

## MRG Bulguları

MRG, MS için ilk kez 1981 yılında kullanılmıştır ve günümüzde hastalığın tanısını koyma ve tedavi etkinliğinin belirlenmesi amacıyla en çok kullanılan tetkiktir. MRG kullanımı ile erken dönemde tanı konan hasta sayısı artış göstermiştir. Hastaların %90'ında MRG'de anormal bulgular olabilmektedir (Lewis 2000, Oğul 2002, Walter ve ark 2000).

MRG, tedavi izleminde en güvenilir parametrelerden biridir. MRG aktivitesi klinik aktivitenin 5-10 katıdır. MS için tipik MRG bulguları saptanmasında yüksek spesifiteye sahiptir, ancak MRG bulgularının olmaması, MS tanısını kesin olarak ekarte ettirmez (Walter ve ark 2000, Javed ve Reder 2006).

MS'de MR görüntülemesi 3 temel bilgiyi sağlamaktadır:

1-Demyelinizan lezyonların santral sinir sistemi boyunca yerleştiği alanlar (Alanda yayılım kriteri)

2-Tekrarlayan zamanlarda MRG incelemelerinde lezyonların zamansal değişimi (Zamanda dağılım kriteri)

3-Klinik görünümü taklit eden olası farklı nedenlerin ayırıcı tanısında destek (ayırıcı tanı kriterleri) (Walter ve ark 2000).

MS için tipik kranial MR görüntüsü; multipl, yuvarlak veya oval, ventriküllere dik yerleşim gösteren, büyüklükleri genellikle bir kaç mm ile bir kaç cm arasında değişen T2 hiperintens lezyonlardır. T1 hipointens lezyonlar da görülebilir ancak sayıca T2 sekansında görülen lezyon miktarı daima daha fazladır. MRG'de çoğu plak T1 ağırlıklı görüntülemelerde izo-hipointens, T2 ağırlıklı görüntülemelerde ise hiperintensdir (Javed ve Reder 2006, McDonald ve ark 2001).

MS olgularının %85'den fazlasında periventriküler, lateral ventrikül uzun aksına dik, ovoid yapıda ve çapı 0,5-3 cm arasında değişen lezyonlar bulunur. Bu görünüme Dawson's Fingers denir. MS'de ikinci sıklıkta yerleşim yeri korpus kallozumdur. Klinik olarak kesin MS tanısı alan olguların %50-90'ında korpus kallozum lezyonu vardır. Bunun dışında plaklar sentrum semiovale, beyinsapı ve serebellumda da yerleşim gösterebilirler (Lewis 2000, Walter ve ark 2000). İlerlemiş olgularda, T1 ağırlıklı görüntülemelerde hipointens olarak görülebilen lezyonlara kara delik (black hole) lezyonlar denir. Bunlar, belirgin nörolojik hasarı ve klinik

progresyonu gösterir. Ayrıca kronik olgularda kortikal atrofi de görülebilmektedir (Oğul 2002, Javed ve Reder 2006).

MS lezyonları akut dönemde 4-6 hafta süresince kontrast tutulumu gösterir, bunun nedeni KBB'nin bozulmasıdır. KBB'nin tekrar düzelmesi için yaklaşık 8 hafta gereklidir. Lezyonların kontrast tutması 6-12 hafta içinde giderek azalarak kaybolur. MRG'de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların eş zamanlı bulunması bu lezyonların daha çok MS ile uyumlu olduğunun bir kanıtıdır (Walter ve ark 2000).

Kranial MR ile birlikte spinal MRG incelemesinde hastalık hakkında bilgi vericidir. Spinal kord incelemesinde görülen lezyon yükü kranial incelemeye oranla daha azdır, ancak kranial MRG'de yaşa bağlı görülen ak madde değişiklikleri spinal MR'da görülmediği için özgüllüğü yüksektir. Günümüzde MS'de MRG incelemelerinin standardizasyonu için standart bir protokol önerilmiştir.

**Tablo 2.7: MS'de Kranial MR Lezyonlarının Özellikleri**

<ul style="list-style-type: none"><li>-Lezyon Sayısı <math>\geq 4</math></li><li>-Lezyon Hacmi <math>&gt; 3</math> mm çap</li><li>-Lezyon Lokalizasyonu: Çoğunluğu ak maddede, asimetrik, korpus kallosum tutulumu, periventriküler, infratentoryal lezyonlar, jukstakortikal lezyonlar</li><li>-Lezyon Şekli: ovoid ve ventriküle dik</li><li>-Kontrast Tutan Lezyonlar: Bir veya daha fazla kontrast tutulumu gösteren lezyonlar</li></ul>
--

**Tablo 2.8: MS'de Spinal MR Lezyonlarının Özellikleri**

<ul style="list-style-type: none"><li>-Lezyon Uzunluğu <math>\leq 2</math> vertebra korpusu</li><li>-Lezyon Alanı Sagittal alanın <math>\leq 50</math> si (<math>\leq 15</math>mm)</li><li>-Lezyon Lokalizasyonu: Servikal, Torakal, Dorsal</li><li>-Lezyon Şekli: asimetrik, multipl</li><li>-Lateral / dorsal <math>&gt;</math> anterior lokalizasyon</li><li>-Ödem ve kontrast tutulumu akut lezyonlarda,</li><li>-Fokal ve diffüz atrofi</li></ul>
--

**Tablo 2.9: MS’de çekilirken standart protokol**

Kranial MR: Sagittal FLAIR Aksiyal T2, FLAIR Aksiyal T1 Kontrast verilerek aksiyal ve koronal T1 çekimleri Kontrastlı inceleme (0,1 mmol/kg Gd 30 sn içinde verildikten en az 5-10 dakika sonra)
Spinal MR: Sagittal T2 ve T1 Kontrastlı inceleme (0,1 mmol/kg Gd 30 sn içinde verildikten en az 5-10 dakika sonra)

Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS), MS tanısında giderek kullanımı artan bir tekniktir. MS plaklarındaki metabolik değişiklikleri gösterir ve MS prognozunu belirlemede yararlıdır. N-asetil aspartat (NAA) sadece nöronlarda bulunan bir maddedir. Akut ve kronik MS lezyonlarında akson kaybı nedeniyle NAA piki azalır. Akut MS plağında ise kolin ve laktat piki artış gösterir (Walter ve ark 2000, Berry ve ark 1998). Spektroskopik görüntüleme ile standart MRG’deki normal görünümlü beyaz maddede (NAWM-Normal Appearing White Matter) NAA değerlerinde azalma, yani bu bölgelerin de normal olmadığı gösterilmiştir (Oğul 2002).

MS’de Magnetization Transfer Imaging (MTI), Difüzyon MRG ve Fonksiyonel MRG ile çalışmalar yapılmaktadır. MTI metodunun gelişmesi ve MS araştırmalarında kullanılmaya başlaması ile hastalık patogenezinde ve seyrinde aksonal yıkım sürecinin etkili olduğu bulunmuştur. Bu yeni MRG teknikleri; ödem, membran hasarı, demiyelinizasyon, gliosis, hücrel infiltrasyon ve aksonal kayıp gibi MS’de görülen temel patolojik değişiklikleri daha iyi göstermektedir (Oğul 2002, Berry ve ark 1998).

MRG, hastalık gelişimi açısından da günümüz inceleme teknikleri arasında en güçlüsüdür. Klinik İzole Sendrom (KİS) ile başvuran hastaların %65’inde MRG’de serebral lezyonlar bulunur. KİS hastalarının MRG ile ak madde lezyonu görülenlerinin ilk 1 yıl içerisinde %30’u, 5 yıl içerisinde %50’si, 10 yıl içerisinde %80’i MS’e dönüşmektedir. İlk atakta MRG bulguları normal olan olguların ise 14 yıllık izlemlerinde yalnızca %19’u MS’e dönüşmektedir. Lezyon yükü klinik



özürlülük gelişimi için de göstergedir. Özürlülükle ilişkili en iyi gösterilmiş MRG parametresi MSS atrofisidir. MSS atrofisindeki artış klinik özürlülükte artış ile korelasyon gösterir. Spinal kord atrofisi ise hem özürlülük (EDSS) hem de hastalık süresi ile yakın ilişkilidir (Fox ve ark 2000).

### **Nörokognitif testler**

Hastalarda işlevselliği ve yaşam kalitesini en çok etkileyen yakınmalardandır. Yeni yapılan bazı çalışmalarda MS seyrinde gelişen kognitif semptomlarda asetilkolin esteraz inhibitörlerinin olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Medikal tedavinin yanı sıra kognitif rehabilitasyonunda faydası olduğu gösterilmiştir. Hastalarda kognitif düzeyin saptanması, tedavi yöntemlerinin belirlenmesi ve tedavi yanıtının izlenmesi amacıyla nöropsikolojik testler kullanılmaktadır (Oğul 2002).

### **2.1.10 Tedavi**

MS, multidisipliner tedavi gerektiren bir hastalıktır. Bu disiplin içerisinde nörolog, psikiyatrist, fizyoterapist, hemşire ve sosyal hizmet uzmanı yer almalıdır. Günümüzde mevcut olan tedavi yöntemleri hastalığın tipi ve klinik dönemine göre farklılık göstermekle beraber atak tedavisi, koruyucu tedavi, semptomatik ve rehabilitasyon tedavisi olmak üzere üçe ayrılmaktadır (Walter ve ark 2000).

### **Akut Atak Tedavisi**

MS hastalığında inflamatuvar ve demiyelinizan nedenlere bağlı yeni semptomların ortaya çıktığı veya daha önce varolan atakların şiddetlendiği, en az 24 saat süren yeni nörolojik bulguların saptandığı, kötüleşme dönemi atak olarak isimlendirilir (Multiple Sclerosis, 2004).

Akut atak döneminde yatak istirahati gereklidir. Atak döneminde uygulanan standart tedavi protokolü yüksek doz (1000 mg/gün) Metilprednizolon'un serum içerisinde IV olarak 3-10 gün süreyle verilmesi şeklindedir. Bu tedavi semptomların daha kısa sürede düzelmesine yardımcı olur. Bazı ekollerde bu tedavinin ardından, oral prednizolon 60-80 mg/gün tedavisine geçilebilir. Doz, kademeli olarak azaltılır ve 3 hafta içerisinde tedavi tamamlanır (Lewis 2000, Lance 2004, Walter ve ark 2000).

MS'de atak döneminde IV metilprednizolon yerine alternatif olarak ACTH kullanılabilir. ACTH; MS ataklarında hızlandırılmış iyileşme sağladığı kanıtlanmış bir ajandır. Bu ajan intramuskuler veya subkutan olarak kullanılabilir, ancak bu tedavinin metilprednizolon tedavisine üstünlüğü kanıtlanmamıştır(Lewis 2000,Walter ve ark 2000).

### **Koruyucu Tedavi**

MS tedavisinde amaç; atakların sıklık ve şiddetini azaltmak, süregen ilerleyici döneme girişi önlemek, özürüllüğün ilerlemesini durdurmaktır (Eraksoy ve Demir 2011). İki veya üç ataktan sonra koruyucu tedavi düşünülmelidir. Spinal kord tutulumu varsa, 2. ataktan sonra koruyucu tedaviye başlanabilir. Ancak son yayınlarda tedaviye ne kadar erken başlanırsa, o kadar fazla yarar görüleceği belirtilmektedir ( Javed ve Reder 2006).

### **İnterferonlar**

İnterferon beta immünmodülatuar etkili bir ajandır. Bu etkisini otoreaktif T hücre apopitozu, regülatör T hücre aktivasyonu, T hücre inhibisyonu, lökositlerin KBB geçişinin engellenmesi, sitokin modülasyonu gibi farklı mekanizmalar ile gösterir (Tablo 10). İnterferonların RRMS, atakla seyreden SPMS ve KİS hastalarında, erken dönemde atak oranı, atak hızı, MRG aktivitesini azalttığı tespit edilmiştir (Rudick ve Cutter 2007).

**Tablo 2.10. İnterferon Tedavisi.**

Ürün	İnterferon beta 1b	İnterferon beta 1a	İnterferon beta 1a
(Betaferon)	(Avonex)	(Rebif)	
Uygulama	250µg/sc/gün aşırı	30 µg/im/hafta	22/44 µg/sc/haftada 3 kez

**Glatiramer Asetat (Copaxone):**Dört aminoasitten oluşan sentetik bir polipeptidtir. RRMS hastalarında tek doz 20 mg subkutan olarak önerilir. Hastalık aktivitesini ve relaps oranını azalttığı bildirilmiştir (Mirza 2002,Oğul 2002, Kieseier ve ark 2005, Walter ve ark 2000,Javed ve Reder 2006).

**Teriflunamid (Aubagio):**RRMS ve SPMS hastalarında 14 mg/gün dozunda günde tek doz oral olarak kullanılır. Teriflunamidin yıllık atak sayısını ve kontrast tutan MRG lezyonlarını azalttığı, progresyon indeksinde isegerileme sağladığı gösterilmiştir (O'Connor ve ark 2006).

**Azotiopürin (Imuran):**Atak oranı ve hastalık progresyonu üzerinde etki gösterir (Turan 2002).

**Mitoksantron (Mitoxantrone):** Mitoksantron RRMS, SPMS ve progresif seyirli PRMS hastalarında kullanılır. İlk olarak antineoplastik olarak üretilmiş sitotoksik ve güçlü immünsupresif bir ajan olan mitoksantron, etkisini topoizomeraz-2 üzerinden gösterir. Kardiyotoksisite, alopesi, menstrüel düzensizlik, amenore ve lökopeni gibi yan etkileri vardır (Neuhaus ve ark 2007).

**Natalizumab (Tysabri):**Natalizumab ile monoterapi, yıllık atak oranında, özürülük progresyonunda, beyin T2 ağırlıklı MRG lezyonlarında ve beyin gadolinyum kontrastlı MRG lezyonlarında azalma sağlamaktadır (Rudick ve ark 2006). Başağrısı, başdönmesi, yorgunluk, hipersensitivite reaksiyonu ve 1/1000 oranında görülen Progressif Multifokal Lökoensefalopati (PML) gelişimi gibi yan etkileri bulunmaktadır(Lin ve ark 2012).

**Fingolimod (Gilenya):**Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı alan bir ilaç olup oral yoldan 0,5 mg/gün dozunda kullanılır. Kontrollü faz II çalışmasında kontrast tutan lezyonları anlamlı oranda azalttığı saptanmıştır. Yan etki olarak bradikardi, atrioventriküler blok, lenfopeni, maküla ödemi ve varisella infeksiyonu görülebilmektedir.

**Dimetil Fumarat (Tecfidera):**MS hastalarının tedavisinde ise 2006 yılından beri denenmektedir. Günde iki kez 120/240 mg dozlarda oral olarak verilmektedir.

**Fampiridin (Fampyra):** SSS deki potasyum kanallarını bloke eder. İlacın MS'de hastalığın seyri üzerine etkisi yoktur ancak, hastalarda yürüme hızını ve hareket yeteneğini arttırmaktadır. Bu nedenle yalnızca yürüme güçlüğü olan ancak halen yürüyebilen hastalarda, yani orta-ileri düzey MS hastalarında kullanılmaktadır (Muraro ve Bielekova2007).

**IVIG:**Proinflamatuarsitokin üretimini baskılar, MS tedavisinde kullanılır (Mirza 2002).

### **Diğer İmmünsüpresifler ve Tedaviler:**

**Mikofenolat mofetil:** Progresif MS’de kısmen yararlı olduğu gösterilmiştir(Neuhaus ve ark 2007).

**Metotreksat:** Progresif MS hastalarında özürlülük durumunda düzelme sağlamaktadır.

**Alemtuzumab:**MS’de kontrast tutan lezyonlarda ve hastalık progresyonunda azalma sağlar.

**Rituximab:** CD 20’ye karşı geliştirilen monoklinal antikordur. Çalışmalarda kontrast tutan lezyonları azalttığı bulunmuştur.

**Daclizumab:**Subkutan uygulanır. Çift kör faz II çalışmada kontrast tutan lezyon ve yeni lezyonsayısını azalttığı gözlenmiştir (Muraro ve Bielekova 2007).

**Siklofosfamid:** Alkilleyici bir immünsupressiftir. MS tedavisinde kullanılan ilk immünsüpresif ilaçtır. Hastalık süresi kısa olan sık ataklı ve hastalığın hızlı progrese olduğu RRMS ve SPMS olgularında kullanılmaktadır(Rinaldi ve ark 2009).

### **Semptomatik Tedavi ve Rehabilitasyon**

**Spastisite:** Spastisite tedavisinde kullanılan fizyoterapi-rehabilitasyon yöntemleri; egzersiz, soğuk uygulama, gevşeme teknikleri, cihazlama ve pozisyonlamadır. Medikal tedavide; baklofen, tizanidin, benzodiazepinler, dantrolen sodyum ve botulinum toxin tip A kullanılabilir.

**Serebellar Bozukluklar:** Tremor tedavisinde izoniazid, pridoksin, primidon, karbamazepin, gabapentin, topiramet, klonazepam, propranolol ve ondansetron kullanılabilir. Ayrıca cerrahi talamotomi veya derin beyin stimulasyonu (DBS) uygulanabilir (Bradley ve Daroff 2000,Bradley ve ark 2004).

**Yorgunluk (Fatigue):** “Fatigue” olarak adlandırılan bu semptomun tedavisinde Amantadin kullanılır.Bunun dışında modafinil, metilfenidat, düşük doz aspirin ve SSRI’lar da kullanılabilir.

**Mesane Disfonksiyonu:** Tedavide ilk yapılması gereken sıvı tedavisi, zamanlı işeme ve yatakbaşı lazımlık kullanımınıdır. Medikal tedavide ise oksibutin, imipramin, desmopressin, terazosin hidroklorür kullanılabilir. Uygun şekilde mesanesini boşaltamayan hastalara kendi kendine yapılan aralıklı kateterizasyon önerilir(Bradley ve Daroff 2000).

**Cinsel sorunlar:** MS hastalarında erkeklerde erektil disfonksiyon, kadınlarda ise kuruluk gibi problemlerin tedavisinde erkeklerde sildenafil ve benzerleri, kadınlarda lubrikanlar faydalı olabilir (Bradley ve ark 2004).

**Paroksizmal belirtiler:** Tedavide antikonvulsif ilaçlar, benzodiazepinler, baklofen, asetazolamid, izoniazid, ibuprofen ve bromokriptinin yararlı olabileceği gösterilmiştir (Bradley ve Daroff 2000).

**Kasılmalar ve Epileptik Nöbetler:** MS'de ortaya çıkan bu paroksizmal durumların tedavisinde lamotrijin ve topiramid kullanılabilir. Ayrıca gabapentin, sodyum valproat veya levetiracetam da tercih edilebilir.

**Tremor:** Tedavide gabapentin, klonazepam, karbamazepin, INH, pirasetam, propranolol gibi ilaçlar denenebilir, ancak genellikle yararlı ve kalıcı bir sonuç alınmamaktadır. Buna karşın stereotaksik talamotomi ve daha yeni olan talamik elektrostimulasyon ile iyi sonuçlar alınabilmektedir.

**Depresyon:** Tedavide SSRI/SNRI grubu antidepresanlar ilk tercih olarak kullanılmaktadır. Patolojik ağlama/gülme durumlarında da SSRI'lar öncelik taşıyabilir (Bradley ve ark 2004).

**Rehabilitasyon:** Fizyoterapi hastalığın her evresinde çok kıymetlidir. Fonksiyonları en üst düzeyde sürdürebilmek, özür lülüğü azaltabilmek ve sekonder komplikasyonları önlemek açısından rehabilitasyon son derece önemlidir (Mirza 2002, Oğul 2002, Kieseier ve ark 2005, Walter ve ark 2000, Javed ve Reder 2006).

## 2.2. MS'de Özürlülük Durumu

Çoğunlukla genç erişkinlerin etkilendiği MS'in iş, sosyal yaşam ve aile yaşamı üzerinde büyük etkisi söz konusudur. İster relaps ve remisyonlarla seyretsin, ister ilerleyici seyri olsun hastalık özürllüğün birikimine yol açar (Freidin ve ark 1998). MS hastalarında özürllüğün klinik değerlendirilmesinde EDSS, Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) ve Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS) gibi ölçütler kullanılmaktadır. Kurtzke tarafından 1970 yılında Disability Status Scale (DSS) isimliskala oluşturulmuş ve sonrasında bu skala geliştirilerek 1983 yılında Expanded Disability Status Scale (EDSS) olarak yayınlanmıştır. EDSS birçok epidemiyolojik çalışma ve ilaç çalışmasında kullanılan bir ölçüt olmuş ve genel kullanıma girmiştir. MSFC ve MSSS de MS'de özgün ölçütlerdir ancak genel kullanıma girmemişlerdir. EDSS, MS merkezlerinde hastaların poliklinik takiplerinde kullanılmaktadır(Tablo 12).

EDSS, MS hastalarında nörolojik tabloyu değerlendirmek için kullanılan özürllük skalasıdır. Bu 10 puanlık bir skaladır ve genellikle 3 ve 3'ün altı puan alan hastalar minimal özürllük sahibi olarak kabul edilirler. EDSS 6'da yürümek için tek yanlı desteğe, 6,5'de iki yanlı desteğe gereksinim gösterirler, 7'de ise tekerlekli sandalyeye bağımlıdırlar. EDSS 10 MS'e bağılı ölümdür(Licinio ve ark 1998,Kurtzke 1983).

**Tablo 2.11.EDSS Ölçeği:**

0. Normal nörolojik bulgular
1. Özürlülük yok ve minimal anormal muayene bulgusu
2. Yalnızca bir işlev sisteminde minimal özürlülük
3.Yardımsız yürüyebilir, fakat bir işlev sisteminde orta derecede özürlülük mevcuttur
4. En az 500 metre yardımsız yürüyebilir, fakat bir işlev sisteminde şiddetli derecede özürlülük mevcuttur
5. En az 200 metre yardımsız yürüyebilir, fakat özürlülük işini tam olarak yapmasını engelleyecek kadar şiddetlidir
6. 100 metre yürümek için dinlenme olsun olmasın baston, koltuk değneği ya da diğer yardımlara gereksinim duyar
7.Yardımla 5 metreden fazla yürüyemez, tekerlekli sandalyeyi kullanabilir ve yardımsız gidebilir
8.Tekerlekli sandalyeye bağımlı, gitmek için yardıma gereksinim duyar, kollar işlevseldir
9. Çaresiz ve yatağa bağımlı, kollar işlevsel değil, fakat yiyebilir ve konuşabilir
10. MS nedeniyle ölüm(Licinio ve ark 1998).

### **3.GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışma 8.12.2015 tarihli Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Toplantısı'nda görüşülmüş olup kurulun konu ile ilgili 2015/317 sayılı kararı ile Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nda onaylanmıştır.

Bu çalışmaya Aralık 2015- Ekim 2016 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji bölümüne başvuran 18 yaş üzerinde, en az bir defa klinik atak öyküsü olan, ayrıntılı hikaye, fizik ve nörolojik muayene, tam kan sayımı, biyokimya, Manyetik Rezonans Görüntüleme, Elektrofizyolojitetkikleri, Lomber Ponksiyon yapıldıktan sonra Multiple Skleroz tanısı konulan ve daha önceden MS tanısı olan 29 olgu (atak ve remisyon dönemlerinde olmak üzere) dahil edildi. Bu çalışma için McDonald kriterlerine uyan, relapsing remitting (RRMS) ve sekonder

progresif (SPMS) hastalar seçildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların bilgileri Türkiye Multipl Skleroz Çalışma Grubu (TUMSSG) formuna göre dolduruldu (Ek 2). Hastanın demografik bilgileri, özgeçmiş, soygeçmiş bilgileri, hastalığın başlama tarihi, başlangıç şekli, hastanın ifadesine göre başlangıç yakınması ve semptomları, bulguları ve başlangıç semptomlarına göre olası lokalizasyonu, eğer incelendiyse OKB, IgG indeks bilgileri, EDSS değerleri, atak sayıları ve uzun süreli birinci ve ikinci basamak tedavileri bu formda kayıt edildi. Yine Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde çalışan personel, öğrenci veya herhangi bir polikliniğe başvurup aktif enfeksiyonu, metabolik ve kronik hastalığı olmayan, bunlara bağlı kronik ilaç kullanımı bulunmayan ve herhangi bir nörolojik ve psikiyatrik hastalığı olmayan, nörolojik muayenelerinde nörolojik patoloji saptanmayan 29 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Hastalar ve kontrol subjeler yapılacak işlem ve değerlendirme ile ilgili gerekli açıklama yapıp bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra çalışmaya kabul edildiler.

### **3.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri**

- 1) 01.12.2015- 01.10.2016 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvurmuş olmak ve çalışmaya katılmayı kabul etmiş olmak
- 2) Daha önce veya yeni MS tanısı almış olmak
- 3) 18-75 yaş arası olmak
- 4) Kontrol grubuna alınan kişilerde herhangi bilinen nörolojik hastalık olmaması
- 5) Başka sistemik, romatolojik, immünolojik v.b. hastalığının olmaması
- 6) Başvuru esnasında enfektif ve enflamatuvar bir durumun olmaması
- 7) Başvurudan 1 hafta öncesine kadar NSAİ/Aspirin kullanmaması
- 8) Başvurudan 2 ay öncesine kadar viral aşı, travma, stres/emosyonel travma öyküsünün olmaması



### 3.2. Çalışmadan dışlama kriterleri

- 1) Çalışmaya katılmayı kabul etmemiş olmak
- 2) Sistemik herhangi bir hastalık tanısı almış olmak
- 3) Kompresif spinal kord sendromları, vasküler malformasyonlar, santral sinir sistemini etkileyen sistemik vaskulitler, subakut kombine dejenerasyon, motor nöron hastalığı, nörosifiliz, nörosarkoidozis vb hastalığın bulunması
- 4) Araştırmaya alınma kriterlerine sahip olmayan kişiler

Tüm katılımcıların demografik verileri kayıtları, yakınmaları sorgulanıp detaylı anamnezleri alındı. Olgu ve kontrol gruplarının tümünün aynı değerlendirmeci tarafından yeterli süre ayrılarak genel fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı, “EDSS” puanları hesaplandı. Daha önceden veya yeni MS tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızda değerlendirilen katılımcılar, aktif atak dönemlerindeki kişilerden seçildi. Katılımcılar ayrıca remisyon dönemlerinde de tekrar değerlendirildi.

### 3.3. Serum örneklerinin toplanması

Çalışma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Bölümüne başvuran anamnez, fizik muayene ve yapılan tetkikler sonucunda Multiple Skleroz tanısı konulan hastalar ile sağlıklı kişilerden oluşturulan kontrol grubunda gerçekleştirildi. Kontrol grubunda 1 kişi takiplerinde otoimmün hepatit tanısı aldığı için çalışmadan çıkarıldı. Hasta grubunda ise bir kişide üriner enfeksiyon, iki kişide de gribal enfeksiyon tespit edilmesi nedeniyle toplam 3 kişi çalışmadan çıkarıldı. Hasta grubu 26 kişilik 16’sı kadın ve 10’u erkek bireyden oluşup, ortalama yaşı 33,26 yıldır; kontrol grubu 28 kişilik 18 kadın ve 10 erkek bireyden oluşup, ortalama yaşı 29,28 yıldır. Çalışmaya dahil edilen tüm kişilerin çalışma esnasında inflamasyon odağı olmamasına, son bir haftada aspirin veya nonsteroidal antiinflatuar ilaç kullanmamasına, son iki aydır aşı yaptırmamış olmasına dikkat edildi. Hastalar atak ve remisyon dönemlerinde ayrı ayrı değerlendirildi. Atak nedeniyle steroid

tedavisialmaya başlamış olanlar çalışmaya alınmadı.Olguların, tedavi öncesinde ve tedaviden iki ay sonra kontrole gelişlerindenörolojik muayeneleri yapıldı, EDSS'leri belirlendi. Tedavi öncesinde ve tedaviden ortalama iki ay sonra tam remisyondöneminde olmak üzere olgulardan iki kez antikoagulan içermeyen vakumlu tüplere venöz kan örnekleri alındı.Remisyon dönemindeherhangi bir enfeksiyonu olanların kanları, klinik düzeldikten sonra yaklaşık bir ayiçinde alındı. Çalışma ile ilgili olarak Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul onayı alınarak, tüm katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirildi ve aydınlatılmış onayı alındı.

### **3.4.Serumların Değerlendirilmesi**

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji bölümüne başvuran Multipl Skleroz hastaları ve sağlıklı gönüllülerden antekubital bölgeden vacotainer yardımı ile jelli biyokimya tüplerine alınan kan örnekleri 25-30 dakika bekletildikten sonra +4 °C de 3000rpm de 5 dakika santrifüj edildi. Süpernatant alınıp eppendorflara porsiyonlandı. Çalışma gününe kadar numuneler -80°Cdeki derin dondurucudasaklandı.

Çalışma günü numuneler oda ısısında çözdürüldükten sonra vortekslendi. Çalışma günü tek seansta aynı günde ve aynı ekip tarafından serum örneklerinden, Bioscience San Diego (USA) marka ticari kitler kullanılarak, kit çalışma prosedürlerine uygun olarak, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Araştırma Laboratuvarında bulunan Rayto-2100C Microplate Reader (India) cihazında, Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemikullanılarak TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-10 ve IL-6 düzeyleriölçüldü. Birimleripg/ml olarak kabul edildi. Ayrıca Neopterin düzeyleri için de Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında bulunan Yüksek Performanslı Likid Kromotografi (HPLC) Agilent 1100 (USA)Cihazında, Phenomenex Luna marka C<sub>18</sub> kolon kullanılarak analizler yapıldı.Mobil faz olarak KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> ve K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> distile suda çözümlenerek kullanıldı. Birimi nmol/lolan değişik konsantrasyonlarda standartlar hazırlanarak hasta sonuçları hesaplandı.

Çalışmada Bioscience San Diego vePhenomenex Luna firmasının kitleri kullanıldı.Kitler çalışılırken, üretici firmanın tarif ettiği protokol, değişiklik yapılmadanuygulandı.

### 3.4. İstatistiksel incelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 18,0 programı kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi. Verilerin değerlendirilmesinde sayı, yüzde, ortalama, standart sapma kullanıldı. Kategorik verilerin sıklık dağılımları verilerle gruplar arasında Chi-square testi, çoklu kategorik testler için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İki ayrı grubun belli bir değişkene ait ölçümlerini karşılaştırmak için normal dağılan gruplar için Student-t testi kullanıldı. Çoklu grupların karşılaştırılması için, One-Way ANOVA testiyle birlikte TUKEY ve Tamhane's T2 testi yapıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Korelasyon katsayısı (r); 0,000-0,249 arası zayıf; 0,250-0,499 arası orta; 0,500-0,749 arası güçlü; 0,750-1,000 arası çok güçlü ilişki olarak değerlendirildi. Önemlilik düzeyi olarak  $p < 0,05$  alındı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin cinsiyete göre dağılımları

Çalışmaya 26 hasta dahil edilmiş ve yaş ortalaması  $33,26 \pm 11,50$  olarak hesaplanmıştır. 26 hastanın %61,5'i (n=16) kadın ve %38,5'i (n=10) erkek bireylerden oluşmaktadır. Kontrol grubuna 28 hasta dahil edilmiş ve yaş ortalaması  $29,28 \pm 7,90$  olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubunu ise %64,2'sini (n=18) kadın ve %35,8'ini (n=10) erkek bireyler oluşturmaktadır. Yaş ve cinsiyet yönünden gruplar arasında anlamlı fark yoktur (**Tablo 4.1**).

**Tablo 4.1** Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalaması

	Grup		p
	Hasta	Kontrol	
Cinsiyet (n)	Kadın	16	0,83
	Erkek	10	
Yaş (ort $\pm$ SS)	$33,26 \pm 11,50$	$29,28 \pm 7,90$	0,14

*n: Hasta Sayısı, SS: Standart Sapma*

**Tablo 4.2**Multipl Skleroz hastalarının demografik özellikleri

		<b>Frekans</b>	<b>Yüzde%</b>
Cinsiyet	Kadın	10	38,5
	Erkek	16	61,5
Doğum yeri	Konya	21	80,8
	Diğer	5	19,2
Ençok yaşadığı	Konya	21	80,8
	Diğer	5	19,2
Meslek	Ev hanımı	9	34,6
	Öğrenci	5	19,2
	Memur	3	11,5
	Çiftci	2	7,7
	İşçi	4	15,4
	Esnaf	3	11,5
Çalışma durumu	Çalışıyor	17	65,4
	Kısıtlı çalışabiliyor	7	26,9
	Çalışmıyor	1	3,8
	Malulen emekli	1	3,8
Öğrenim düzeyi	İlkokul	7	26,9
	Ortaokul-ilköğretim	7	26,9
	Ortaokul-lise	7	26,9
	Yüksek	5	19,2
Ailede MS	Var	3	11,5
	Yok	23	88,5
Ailede otoimmün hastalık	Var	1	3,8
	Yok	25	96,2

MS olgularının demografik özellikleri **Tablo 4.2**'de verildi.

**Tablo 4.3** Kadın MS olgularının demografik özellikleri

		<b>Frekans</b>	<b>Yüzde%</b>
Çocuk	Var	10	62,5
	Yok	6	37,5
Gebelik emzirme	Var	1	6,25
	Yok	15	93,75
Düşük ölü doğum	Var	2	12,5
	Yok	14	87,5

Kadın MS olgularının %62,5'inin (n=10) çocuk sahibi olduğu görüldü ve MS li kadınlarda düşük-ölü doğum oranı %12,5 (n=2) olarak tespit edildi (**Tablo 4.3**).

**Tablo 4.4** MS olgularının alışkanlıkları ve vücut kitle indeksleri

MS hastalarının %50'sinin (n=13) sebze ağırlıklı beslendiği, %42,3'ünün (n=11) et ürünleri ağırlıklı beslendiği saptandı. Hastaların %26,9'unun (n=7) ise sigara kullandığı öğrenildi. Olguların VKİ leri değerlendirildiğinde ise %50'sinin (n=13) 25 ve üzerinde olduğu görüldü (**Tablo 4.4**).

		<b>Frekans</b>	<b>Yüzde%</b>
Beslenme alışkanlığı	Ete dayalı	11	42,3
	Sebze	13	50,0
	Unlu mamüller	2	7,7
Sigara	Var	7	26,9
	Yok	19	73,1
Alkol	Var	0	0
	Yok	26	100
VKİ	18-21 arası	5	19,2
	21-25 arası	8	30,8
	25 üstü	13	50

**Tablo 4.5** MS olgularının klinik özellikleri ve tedavi özellikleri

		<b>Frekans</b>	<b>Yüzde%</b>
Başlangıç şekli	Optik Nörit	10	38,5
	Motor semptom	3	11,5
	Duyusal semptom	6	23,1
	Beyin sapı	3	11,5
	Serebellar	4	15,4
Atak profili	Optik Nörit	5	19,2
	Motor semptom	4	15,4
	Duyusal semptom	10	38,5
	Beyin sapı	3	11,5
	Serebellar	4	15,4
Hastalık tipi	RRMS	22	84,6

	SPMS	4	15,4
Optik nörit atağı	Var	11	42,3
	Yok	15	57,7
Cinsel bozukluk	Var	4	15,4
	Yok	22	84,6
Başka romatolojik hastalık	Var	4	15,4
	Yok	22	84,6
Immümodulator ilaç kullanıyor mu	Evet	17	65,4
	Hayır	9	34,6
Kullandığı ilaç	IFN beta 1a	7	41,2
	Glatiramerasetat	6	35,3
	Natalizumab	2	11,8
	Teriflunomide	1	5,9
	IFN beta 1b	1	5,9
BOS OKB sonucu	Pozitif	9	56,2
	Negatif	7	43,8

Çalışmamızda MS hastalığının başlangıç şekli en sık %38,5 (n=10) ile Optik Nörit olarak bulundu. İkinci sırada ise %23,1 (n=6) ile duyuşal semptomlar yer aldı. Hastalığın atak profilinde ise en sık %38,5 (n=10) ile duyuşal semptomların görüldüğü bulundu. Olguların %84,6'sı (n=22) RRMS iken, %15,4'ü (n=4) SPMS idi. Hastaların %42,3'ünde optik nörit atağı, %15,4'ünde cinsel fonksiyon bozukluğu, %15,4'ünde de başka romatolojik hastalık bulunduğ u öğrenildi. Hastaların %65,4 'ü (n=17) immümodulator tedavi kullanmaktadır (**Tablo 4.5**).

**Tablo 4.6** MS (atak ve remisyon) ve kontrol grubunun serum sitokin düzeyleri karşılaştırması

Grup	Neopterin	TNF- $\alpha$	IFN- $\gamma$	IL6	IL10
Remisyon	4,08 $\pm$ 2,30	4,92 $\pm$ 0,43	0,31 (0,22-0,66)	3,03 (2,10-6,51)	<b>4,19 (2,92-17,50)*</b>
Atak	3,00 $\pm$ 1,62	4,76 $\pm$ 0,73	<b>0,38 (0,22-2,12)<sup>b</sup></b>	3,06 (1,68-6,29)	<b>4,13 (3,24-15,11)<sup>a</sup></b>
Kontrol	3,25 $\pm$ 1,67	4,84 $\pm$ 0,65	<b>0,27 (0,22-1,10)<sup>b</sup></b>	2,76 (2-7,11)	<b>3,56 (3,00-10,82)<sup>a</sup></b>
p	0,102	0,662	<b>0,029</b>	0,463	<b>0,008</b>

\*p=0,013, <sup>a</sup>p=0,004, <sup>b</sup>=0,010

IFN- $\gamma$  ve IL-10 düzeyleri karşılaştırmalarında ortalama değerler MS atak grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Neopterin ve TNF- $\alpha$  atak düzeyleri ise remisyon dönemine ve kontrol grubuna göre düşük bulunmuş ancak istatistiki olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır ( $p > 0,05$ ). IL-6 düzeyi ise MS atak grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ancak istatistiki olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır ( $p > 0,05$ ) (**Tablo 4.6**).

IL-10 düzeyi MS hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Ayrıca IL-10 düzeyi MS hastalarında remisyon döneminde atak dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p < 0,05$ ) (**Tablo 4.6**).

IFN- $\gamma$  düzeyi MS atak döneminde remisyon dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p < 0,05$ ) (**Tablo 4.6**).

**Tablo 4.7** Kadın ve Erkek MS (atak ve remisyon) ve kontrol grubunun serum sitokin düzeyleri karşılaştırması

Serum sitokin düzeylerinin cinsiyetlere göre yapılan karşılaştırılmasında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ) (**Tablo 4.7**).

		Ortalama Kadın	Standart Sapma Kadın	p	Ortalama Erkek	Standart Sapma Erkek	p
Neopterin	Remisyon	4,291	2,277	0,21	3,764	2,440	0,49
	Kontrol	3,321	1,802		3,144	1,497	
	Atak	3,135	1,839		2,797	1,278	
TNF- $\alpha$	Remisyon	4,966	,462	0,38	4,851	,399	0,64
	Kontrol	4,711	,383		5,075	,958	
	Atak	4,751	,782		4,786	,690	
IFN- $\gamma$	Remisyon	,344	,118	0,19	,343	,115	0,26
	Kontrol	,345	,204		,344	,141	
	Atak	,505	,450		,477	,308	
IL-6	Remisyon	3,039	,576	0,27	3,707	1,297	0,64
	Kontrol	2,705	,438		3,685	1,411	
	Atak	3,170	1,332		3,222	1,148	
IL-10	Remisyon	5,349	3,095	0,11	5,350	4,287	0,78
	Kontrol	3,805	,993		4,832	2,691	
	Atak	5,026	2,286		6,063	4,615	

**Tablo 4.8** MS olgularının klinik özelliklerine göre atak dönemindeki serum sitokin düzeylerinin karşılaştırılması

		N	Neopterin		TNF- $\alpha$		IFN- $\gamma$		IL-6		IL-10	
			Ort $\pm$ SS	p	Ort $\pm$ SS	p	Ort $\pm$ SS	p	Ort $\pm$ SS	p	Ort $\pm$ SS	p
Cinsiyet	Kadın	16	3,13 $\pm$ 1,83	0,617	4,75 $\pm$ 0,78	0,907	0,39 (0,22-	0,66	3,04 (1,68-	0,66	4,27 (3,24-	0,698
	Erkek	10	2,79 $\pm$ 1,27		4,78 $\pm$ 0,69		0,34 (0,25-1,06)		3,17 (1,87-5,68)		4,07 (3,40-15,11)	
Hastalık Tipi	RRMS	22	3,05 $\pm$ 1,67	0,740	4,70 $\pm$ 0,77	0,342	0,38 (0,25-2,11)	0,607	3,15 (1,68-6,28)	0,471	4,15 (3,24-15,10)	0,471
	SPMS	4	2,7 $\pm$ 1,51		5,09 $\pm$ 0,36		0,36 (0,22-0,52)		2,31 (2-4,06)		4,05 (3,28-5,22)	
Atak profili	Optik Nörit	5	2,64 $\pm$ 0,51	0,429	4,09 $\pm$ 0,66	0,092	0,40 (0,26-0,76)	0,608	3,90 (2,06-6,29)	0,165	4,17 (3,36-15,11)	0,947
	Motor semptom	4	3,94 $\pm$ 2,42		4,72 $\pm$ 0,63		0,38 (0,34-0,44)		3,52 (2,83-4,06)		4,13 (3,85-4,66)	
	Duyusal semptom	10	3,39 $\pm$ 1,87		3,91 $\pm$ 2,87		0,35 (0,28-2,12)		3,15 (1,68-5,71)		4,11 (3,24-14,50)	
	Beyinsapı	3	2,10 $\pm$ 1,54		4,14 $\pm$ 0,41		0,46 (0,25-0,55)		3,04 (1,87-5,68)		4,09 (3,65-4,50)	
	Serebellar	4	2,22 $\pm$ 0,34		5,23 $\pm$ 2,01		0,27 (0,22-0,52)		2,00 (1,71-2,51)		4,67 (3,28-5,87)	
Başlangıç şekli	Optik Nörit	10	3,36 $\pm$ 1,52	0,458	4,57 $\pm$ 0,77	0,858	0,38 (0,26-0,76)	0,74	2,74 (2-6,28)	0,386	4,13 (3,36-15,10)	0,824
	Motor semptom	3	3,88 $\pm$ 2,96		4,82 $\pm$ 0,73		0,38(0,33-0,43)		3,77 (3,27-4,06)		4,25 (4,01-4,65)	
	Duyusal semptom	6	3,10 $\pm$ 1,50		4,95 $\pm$ 0,69		0,73 (0,28-2,11)		3,15 (1,68-5,71)		4,67 (3,28-14,50)	
	Beyinsapı	3	2,10 $\pm$ 1,55		5,00 $\pm$ 0,67		0,46 (0,25-0,54)		3,04(1,87-5,68)		4,09(3,64-4,49)	
	Serebellar	4	1,99 $\pm$ 0,67		4,74 $\pm$ 0,97		0,27 (0,22-0,28)		2 (1,71-3,65)		3,70 (3,24-5,87)	

N: Hasta Sayısı, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma,

MS olgularında atak dönemindeki serum Neopterin, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6 ve IL-10 düzeylerinin, cinsiyet, hastalık tipi, hastalığın başlangıç şekli ve hastalığın atak profili ile yapılan karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (**Tablo 4.8**).



**Tablo 4.9**MS olgularının klinik özelliklerine göre remisyon dönemindeki serum sitokin düzeylerinin karşılaştırılması

		N	Neopterin		TNF- $\alpha$		IFN- $\gamma$		IL-6		IL-10	
			Ort $\pm$ SS	p	Ort $\pm$ SS	p	Ort $\pm$ SS	p	Ort $\pm$ SS	p	Ort $\pm$ SS	p
Cinsiyet	Kadın	16	4,29 $\pm$ 2,27	0,581	4,96 $\pm$ 0,46	0,524	0,31 (0,23-0,66)	0,990	2,92 (2,10-4,06)	0,286	4,31 (2,92-15,27)	0,623
	Erkek	10	3,76 $\pm$ 2,44		4,85 $\pm$ 0,39		0,31 (0,22-0,60)		3,47 (2,38-6,51)		4,09 (3,52-17,50)	
Hastalık Tipi	RRMS	22	4,18 $\pm$ 2,44	0,623	4,90 $\pm$ 0,44	0,742	0,31 (0,22-0,65)	0,656	3,39 (2,09-6,50)	0,096	4,21 (2,91-17,49)	0,352
	SPMS	4	3,55 $\pm$ 1,43		4,99 $\pm$ 0,43		0,30 (0,25-0,33)		2,63 (2,19-2,95)		3,56 (3,28-9,15)	
Atak profili	Optik Nörit	5	3,68 $\pm$ 1,88	0,891	4,76 $\pm$ 0,53	0,692	0,31 (0,23-0,76)	0,405	3,22 (2,06-6,29)	0,037	4,29 (3,36-17,50)	0,560
	Motor semptom	4	3,83 $\pm$ 2,89		4,84 $\pm$ 0,20		0,35 (0,27-0,44)		3,07 (2,64-4,60)		4,01 (3,00-5,19)	
	Duyusal semptom	10	3,91 $\pm$ 2,87		5,08 $\pm$ 0,42		0,32 (0,23-2,12)		3,31 (1,68-5,71)*		4,13 (3,24-15,27)	
	Beyinsapı	3	4,14 $\pm$ 0,41		4,78 $\pm$ 0,56		0,45 (0,25-0,66)		3,25 (1,87-6,51)		4,15 (2,92-4,50)	
	Serebellar	4	5,23 $\pm$ 2,01		4,90 $\pm$ 0,48		0,28 (0,22-0,52)		2,34 (1,71-2,95)*		4,15 (3,28-9,15)	
Başlangıç şekli	Optik Nörit	10	3,3302 $\pm$ 1,48875	0,781	4,8255 $\pm$ 0,40020	0,639	0,3125 (0,234-0,759)	0,87	2,7615 (2-6,285)	0,182	4,0705 (3,281-17,498)	0,709
	Motor semptom	3	4,4694 $\pm$ 3,19847		4,7890 $\pm$ 0,20673		0,3525 (0,314-0,437)		3,0795 (2,635-4,063)		4,1315 (2,997-5,185)	
	Duyusal semptom	6	4,6580 $\pm$ 3,58783		5,1127 $\pm$ 0,52988		0,4085 (0,23-2,116)		3,5395 (1,682-5,714)		4,9215 (3,281-15,27)	
	Beyinsapı	3	4,1408 $\pm$ 0,41580		4,7887 $\pm$ 0,56594		0,4525 (0,253-0,659)		3,2535 (1,873-6,507)		4,1515 (2,916-4,496)	
	Serebellar	4	4,8084 $\pm$ 2,43528		5,0783 $\pm$ 0,46421		0,278 (0,222-0,376)		2,571 (1,714-3,682)		4,1515 (3,24-9,154)	

N: Hasta Sayısı, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, \*p=0,008

MS olgularında remisyon dönemindeki serum Neopterin, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6 ve IL-10 düzeylerinin, cinsiyet, hastalık tipi, hastalığın başlangıç şekli ve hastalığın atak profili ile yapılan karşılaştırmalarında; sadece IL-6 remisyon düzeyleri ile hastalığın atak profili arasında yapılan karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05) (**Tablo 4.9**).

**Tablo 4.10** MS oligularında atak ve remisyon dönemlerindeki EDSS değeri ile serum sitokin düzeylerinin korelasyonu

		EDSSdeğ eriatak	EDSSde ğerirem	Neopteri natak	Neopteri nrem	TNFa atak	TNF arem	IFNg atak	IFNg rem	IL6 atak	IL6 rem	IL10 atak	IL10 rem
EDSSdeğ eriatak	r	1,000	,970**	-,030	,247	,104	-,078	- ,432*	,028	- ,250	- ,391*	-,117	-,356
	p		,000	,883	,223	,614	,705	,027	,892	,219	,049	,569	,074
EDSSdeğ erirem	r	,970**	1,000	,092	,280	,036	-,113	- ,464*	-,024	- ,249	- ,411*	-,066	-,347
	p	,000		,655	,166	,860	,583	,017	,908	,220	,037	,748	,082
Neopteri natak	r	-,030	,092	1,000	,040	-,166	-,061	-,080	-,241	- ,155	,035	,195	,203
	p	,883	,655		,846	,417	,766	,699	,236	,449	,866	,340	,319
Neopteri nrem	r	,247	,280	,040	1,000	,148	-,009	-,247	,176	,061	- ,110	-,029	-,059
	p	,223	,166	,846		,471	,966	,225	,390	,766	,592	,888	,775
TNFa atak	r	,104	,036	-,166	,148	1,000	,459*	,108	,553*	,506	,230	-,221	,193
	p	,614	,860	,417	,471		,018	,599	,003	,008	,258	,279	,345
TNFa rem	r	-,078	-,113	-,061	-,009	,459*	1,000	,110	,178	,254	,215	- ,507*	,268
	p	,705	,583	,766	,966	,018		,592	,384	,211	,291	,008	,185
IFNg atak	r	-,432*	-,464*	-,080	-,247	,108	,110	1,000	,282	,122	,046	,491*	-,041
	p	,027	,017	,699	,225	,599	,592		,163	,554	,822	,011	,843
IFNg rem	r	,028	-,024	-,241	,176	,553**	,178	,282	1,000	,594	,339	,186	,200
	p	,892	,908	,236	,390	,003	,384	,163		,001	,090	,363	,327
IL6 Atak	r	-,250	-,249	-,155	,061	,506**	,254	,122	,594*	1,00	,388	-,117	,418*
	p	,219	,220	,449	,766	,008	,211	,554	,001		,050	,571	,034
IL6 Rem	r	-,391*	-,411*	,035	-,110	,230	,215	,046	,339	,388	1,00	-,082	,479*
	p	,049	,037	,866	,592	,258	,291	,822	,090	,050		,690	,013
IL10 Atak	r	-,117	-,066	,195	-,029	-,221	- ,507**	,491*	,186	- ,117	- ,082	1,000	-,026
	p	,569	,748	,340	,888	,279	,008	,011	,363	,571	,690		,900
IL10 rem	r	-,356	-,347	,203	-,059	,193	,268	-,041	,200	,418	,479	-,026	1,00
	p	,074	,082	,319	,775	,345	,185	,843	,327	,034	,013	,900	

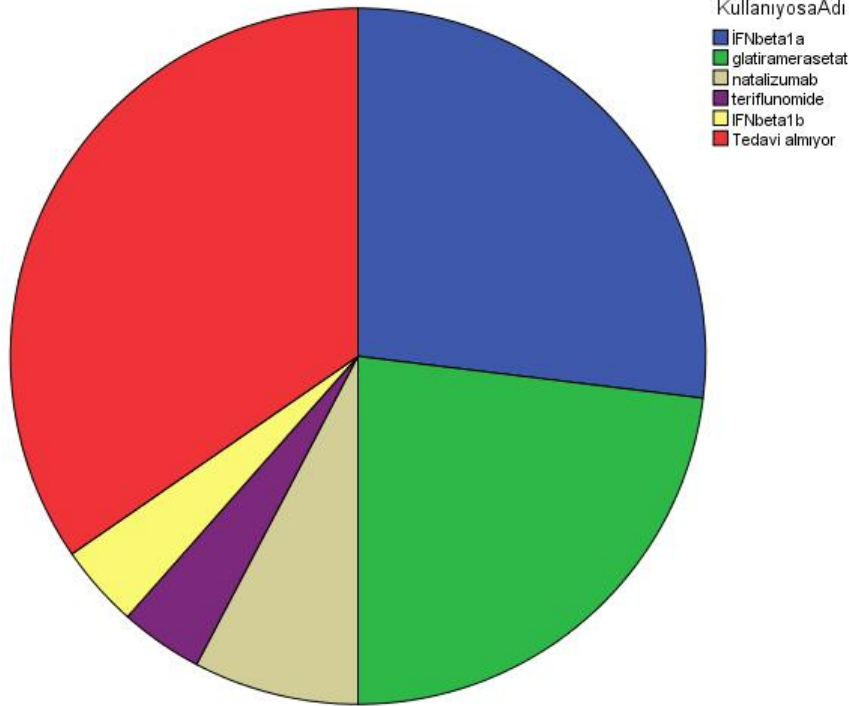
\*p<0,050 \*\*p<0,001

MS olgularında atak ve remisyon dönemlerindeki EDSS değeri ile serum IFN- $\gamma$  atak değeri arasında yapılan karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Serum IFN- $\gamma$ remisyon değeri ile atak dönemindeki EDSS değeri arasında pozitif ( $r=0,28$ ), remisyon dönemindeki EDSS değeri arasında negatif ( $r=-0,24$ ) bir korelasyon vardır, yani IFN- $\gamma$  remisyon değeri arttıkça atak EDSS artar, remisyon EDSS ise azalır (**Tablo 4.10**).

MS olgularında atak ve remisyon dönemlerindeki EDSS değeri ile serum IL-6 remisyon değeri arasında yapılan karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (**Tablo 4.10**).

### MS olgularının tedavi özellikleri

	Frekans	Yüzde%
IFN $\beta$ -1a	7	26,9
Glatiramerasetat	6	23,1
Natalizumab	2	7,7
Teriflunomide	1	3,8
IFN $\beta$ -1b	1	3,8
Kullanmayan	9	34,6
Total	26	100,0



**Tablo 4.11** MS olgularında immunmodülatör ilaç kullanan ve kullanmayanlar arasında serum sitokin düzeylerinin karşılaştırılması

MS olgularında immunmodülatör ilaç kullananlar ile kullanmayanlar arasında serum sitokin düzeylerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (**Tablo 4.11**).

İmmunmodülatör İlaçKullanıyormu		N	Ortalama	Standart Sapma	r	p
Neopterin atak	evet	17	3,259	1,716	1,099	,283
	hayır	9	2,525	1,408		
Neopterin remisyon	evet	17	4,177	2,453	,265	,794
	hayır	9	3,921	2,133		
TNF- $\alpha$ atak	evet	16	4,747	,823	-,150	,882
	hayır	9	4,795	,641		
TNF- $\alpha$ remisyon	evet	17	4,956	,403	,542	,593
	hayır	9	4,857	,509		
IFN- $\gamma$ atak	evet	17	,513	,461	,318	,753
	hayır	9	,460	,243		
IFN- $\gamma$ remisyon	evet	17	,359	,131	,987	,334
	hayır	9	,313	,073		
IL-6 atak	evet	17	2,978	1,034	-1,207	,239
	hayır	9	3,590	1,548		
IL-6 remisyon	evet	17	3,204	,774	-,668	,511
	hayır	9	3,470	1,268		
IL-10 atak	evet	17	5,595	3,161	,352	,728
	hayır	9	5,103	3,799		
IL-10 remisyon	evet	17	5,053	2,987	-,582	,566
	hayır	9	5,909	4,501		

**Tablo 4.12**MS olgularında hastanın hastalığının başlangıç yaşı ile başlangıç semptomu arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Olgularda başlangıç semptomu olarak Optik Nöritve serebellar semptomlar daha genç yaşta (ort-26,30 ve 26,98) karşımıza çıkarken, beyin sapı semptomları daha ileri yaşta (ort-41,66) karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızda hastalığının başlangıç yaşı ile başlangıç semptomu arasındaki karşılaştırma istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (**Tablo 4.12**).

	Yaş ortalama±ss min-max	
Optik Nörit	26,98±8,13	17-43
Motor semptom	32,00±10,44	25-44
Duyusal semptom	30,45±13,47	18-51
Beyin sapı	41,66±17,38	22-55
Serebellar	26,30±7,38	19-36
p	0,341	

**Tablo 4.13**MS olgularında hastanın atak profili ve BOS proteini arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Atak profili	BOS proteini
Optik Nörit	32,76±6,51
Motor semptom	37,6
Duyusal semptom	39,22±8,89
Beyin sapı	42,85±15,76
Serebellar	26,90
p	0,166

MS hastalarında BOS protein değerleri; beyin sapı semptomları ile seyredenlerde en yüksek (42,85), serebellar semptomlar ile seyredenlerde ise en düşük (26,90) bulunmuştur. Ancak hasta olguların atak profili ile BOS protein değerleri arasında yapılan karşılaştırmada genel olarak istatistiki anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (**Tablo 4.13**).

**Tablo 4.14**MS olgularında hastanın atak profilive Igg indeksi arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Atak profili	Igg indeksi
Optik Nörit	0,57±0,051 <sup>a</sup>
Motor semptom	4,49±0,00 <sup>abcd</sup>
Duyusal semptom	0,56±0,17 <sup>b</sup>
Beyin sapı	0,52±0,07 <sup>c</sup>
Serebellar	1,20±0,74 <sup>d</sup>
p	<b>&lt;0,001</b>

<sup>a,b,c</sup> $p<0,001$  <sup>d</sup> $=0,001$

MS hastalarında Igg indeks değerleri; motor semptomlar ile seyredenlerde en yüksek (4,49), beyin sapı semptomları ile seyredenlerde ise en düşük (0,52)

bulunmuştur. Hasta olguların atak profili ile Igg indeks değerleri arasında yapılan karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,05$ ) (**Tablo 4.14**).

**Tablo 4.15** MS olgularında hastaların öyküsünde ortik nörit olup olmasına göre remisyon dönemindeki serum sitokin düzeylerinin karşılaştırılması

MS olgularında hastaların öyküsünde optik nörit olup olmasına göre atak ve remisyon dönemindeki serum sitokin düzeylerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ) (**Tablo 4.15 ve 4.16**).

OptikNöritAtağı		N	Ortalama	Standart Sapma	p
TNF $\alpha$ -remisyon	var	11	4,793	,385	0,203
	yok	15	5,016	,457	
IFN $\gamma$ -remisyon	var	11	,308	,053	0,186
	yok	15	,369	,141	
IL6-remisyon	var	11	2,897	,643	0,067
	yok	15	3,589	1,059	
Neopterin-remisyon	var	11	3,457	1,896	0,240
	yok	15	4,552	2,529	
IL10-remisyon	var	11	5,379	4,162	0,971
	yok	15	5,327	3,115	

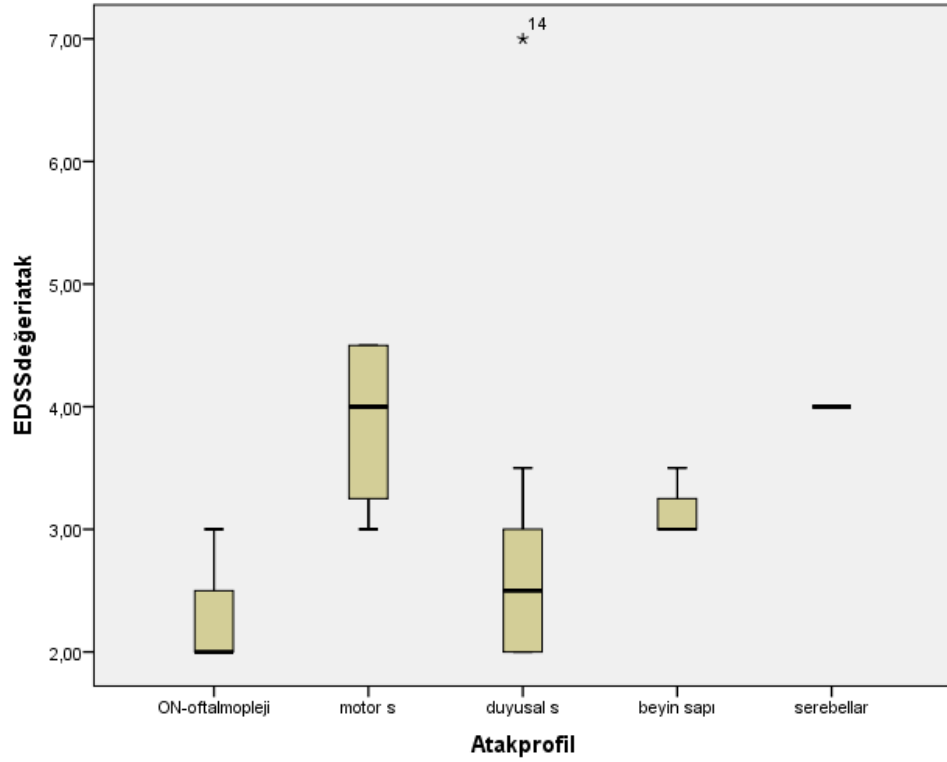
**Tablo 4.16** MS olgularında hastaların öyküsünde ortik nörit olup olmasına göre atak dönemindeki serum sitokin düzeylerinin karşılaştırılması

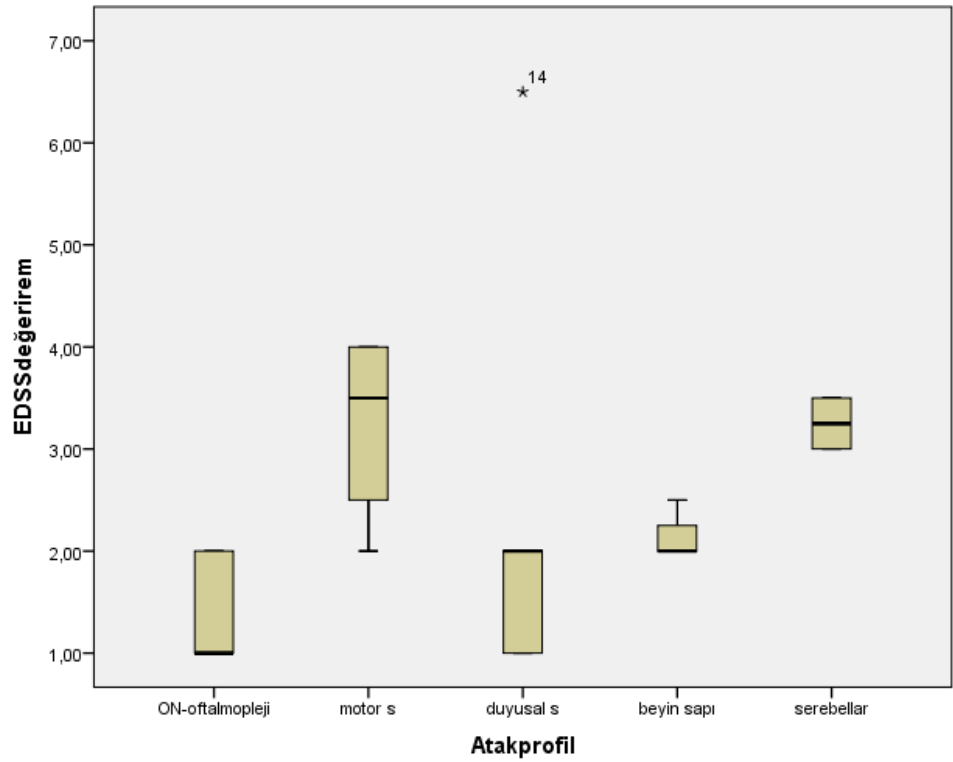
OptikNöritAtağı		N	Ortalama	Standart Sapma	p
TNF $\alpha$ -atak	var	11	4,566	,749	0,246
	yok	15	4,910	,713	
IFN $\gamma$ -atak	var	11	,420	,137	0,420
	yok	15	,549	,507	
IL6-atak	var	11	3,180	1,238	0,973
	yok	15	3,197	1,286	
Neopterin-atak	var	11	3,615	1,913	0,102
	yok	15	2,558	1,266	
IL10-atak	var	11	5,659	3,577	0,765
	yok	15	5,253	3,248	

**Tablo 4.17** MS olgularında hastanın atak profili ile atak ve remisyon dönemindeki EDSS değeri arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

EDSS değeri remisyon				EDSS değeri atak	
	N	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma
Optik Nörit	5	1,400	,547	2,300	,447
motor semptom	4	3,250	,957	3,875	,750
duyusal semptom	10	2,050	1,640	2,950	1,517
beyin sapı	3	2,166	,288	3,166	,288
serebellar	4	3,250	,288	4,000	0,000
p	0,105			0,128	

MS olgularında EDSS değerleri; atak döneminde remisyon dönemine göre yüksek bulunmuştur. EDSS değeri en çok motor ve serebellar semptomları olan hastalarda yüksek bulunmuştur. Ancak hastalarda atak profili ile atak ve remisyon dönemlerindeki EDSS değeri arasında yapılan karşılaştırmada genel olarak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.17).





**Tablo 4.18**MS olgularının kullandığı ilaçlar (interferon beta 1a, interferon beta 1b, glatiramer asetat, natalizumab, teriflunomid) ile tedavi almayanların atak dönemindeki serum sitokin düzeylerinin karşılaştırılması

		N	Ortalama	Standart Sapma	p
Neopterinatac	IFNbeta 1a	7	3,494	1,834	0,539
	Glatiramerasetat	6	3,663	1,927	
	Natalizumab	2	2,203	,295	
	Teriflunomide	1	1,106		
	IFNbeta 1b	1	3,458		
	Tedavialmayan	9	2,525	1,408	
TNF- $\alpha$ atak	IFNbeta 1a	7	4,181	,682	0,070
	Glatiramerasetat	6	4,975	,647	
	Natalizumab	1	5,064		
	Teriflunomide	1	6,006		
	IFNbeta 1b	1	5,770		
	Tedavialmayan	9	4,795	,641	
IFN- $\gamma$ atak	IFNbeta 1a	7	,636	,674	0,610
	Glatiramerasetat	6	,352	,118	
	Natalizumab	2	,429	,130	
	Teriflunomide	1	,276		



	IFNbeta1b	1	1,016		
	Tedavialmayan	9	,460	,243	
IL-6 atak	IFNbeta1a	7	3,051	1,418	0,853
	Glatiramerasetat	6	2,677	,785	
	Natalizumab	2	3,142	,897	
	Teriflunomide	1	3,650		
	IFNbeta1b	1	3,270		
	Tedavialmayan	9	3,590	1,548	
IL-10 atak	IFNbeta1a	7	6,182	3,059	0,072
	Glatiramerasetat	6	4,036	,412	
	Natalizumab	2	4,941	,400	
	Teriflunomide	1	3,240		
	IFNbeta1b	1	14,501		
	Tedavialmayan	9	5,103	3,799	

**Tablo 4.19** MS olgularının kullandığı ilaçlar (interferon beta 1a, interferon beta 1b, glatiramerasetat, natalizumab, teriflunomid) ile tedavi almayanların remisyon dönemindeki serum sitokin düzeylerinin karşılaştırılması

MS olgularının kullandığı ilaçlar (interferon beta 1a, interferon beta 1b, glatiramerasetat, natalizumab, teriflunomid) ile tedavi almayanların atak ve remisyon dönemindeki serum sitokin düzeyleri karşılaştırıldığında genel olarak istatistiki anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ) (**Tablo 4.18 ve 4.19**).

		N	Ortalama	Standart Sapma	p
Neopterin remisyon	IFNbeta1a	7	3,814	2,376	0,106
	Glatiramerasetat	6	3,302	1,356	
	Natalizumab	2	6,199	2,775	
	Teriflunomide	1	2,534		
	IFNbeta1b	1	9,576		
	Tedavialmayan	9	3,921	2,133	
TNF- $\alpha$ remisyon	IFNbeta1a	7	4,903	,519	0,759
	Glatiramerasetat	6	5,073	,314	
	Natalizumab	1	4,593	0,000	
	Teriflunomide	1	5,299		
	IFNbeta1b	1	5,005		
	Tedavialmayan	9	4,857	,509	
	IFNbeta1a	7	,322	,127	0,299

IFN- $\gamma$ remisyon	Glatiramerasetat	6	,363	,147	
	Natalizumab	2	,351	,024	
	Teriflunomide	1	,376		
	IFNbeta1b	1	,602		
	Tedavialmayan	9	,313	,073	
IL-6 remisyon	IFNbeta1a	7	3,342	,798	0,346
	Glatiramerasetat	6	2,946	,403	
	Natalizumab	2	2,412	,314	
	Teriflunomide	1	3,682		
	IFNbeta1b	1	4,888		
	Tedavialmayan	9	3,470	1,268	
IL-10 remisyon	IFNbeta1a	7	5,821	4,196	0,942
	Glatiramerasetat	6	4,691	2,201	
	Natalizumab	2	3,139	,200	
	Teriflunomide	1	5,833		
	IFNbeta1b	1	4,901		
	Tedavialmayan	9	5,909	4,501	

**Tablo 4.20** MS olgularında hastanın BOS OKB sonucu ile atak ve remisyon dönemindeki EDSS değeri arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

MS olgularında BOS OKB sonucu pozitif olanların hem atak hem de remisyon dönemindeki EDSS değeri, negatif olanlara göre yüksek bulunmuştur, ancak istatistiki olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır ( $p>0,05$ )(**Tablo 4.20**).

EDSSdeğeri		N	Ortalama remisyon	Standart Sapma remisyon	p	Ortalama Atak	Standart Sapma Atak	p
BOS OKB sonucu	pozitif	9	3,111	1,516	0,186	3,833	1,391	0,223
	negatif	7	2,142	1,180		3,000	1,000	

**Tablo 4.21** MS olgularında hastalığın başlangıç şekli ile atak ve remisyon dönemindeki EDSS değeri arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

MS olgularında hastalığın başlangıç şekli ile atak ve remisyon dönemindeki EDSS değeri arasında yapılan karşılaştırmada genel olarak istatistiki anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (**Tablo 4.21**).

EDSSdeğeriremisyon				EDSSdeğeriatak	
	N	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma
ON-ofthalmopleji	10	2,150	1,667	3,000	1,545
motor semptom	3	3,666	,577	4,166	,577
duyusal semptom	6	1,500	,547	2,416	,491
beyin sapı	3	2,166	,288	3,166	,288
serebellar	4	3,000	,707	3,875	,250
p		0,114		0,145	

**Tablo 4.22** MS olgularında hastanın Igg indeks değeri ile atak ve remisyon dönemindeki EDSS değeri arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

MS olgularında hastanın Igg indeks değeri ile atak ve remisyon dönemindeki EDSS değeri arasında yapılan karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (**Tablo 4.22**).

EDSSdeğeriremisyon				EDSSdeğeriatak	
	N	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma
normal	10	2,000	,849	2,900	,809
artmış	2	3,75	,353	4,250	,353
bakılmadı	10	1,700	,675	2,650	,668
Bakıldı bilgi yok	4	3,875	1,931	4,500	1,779
p		<b>0,003</b>		<b>0,010</b>	

## 5. TARTIŞMA

Multipl Skleroz, merkezi sinir sisteminde inflamasyon ve demiyelinizasyon yapan bir hastalıktır. Genç erişkinlerde merkezi sinir sistemi kaynaklı özürllülüğün en sık ikinci sebebidir. MS; inflamasyon ve demiyelinizasyonun yanısıra merkezi sinir sisteminde aksonal hasarlanma ile de karakterizedir ve bu durumun önemi hastalık ilerledikçe öne çıkmaktadır. Etyolojisi halen net olarak aydınlatılamamakla birlikte hastalığın başlangıcı ve progresyonunda immunolojik mekanizmaların rolü bilinmektedir (Ülkü Türkbörü 2006).

Kan-beyin bariyeriintravasküler alan ile MSS yapıları arasında koruyucu rol üstlenir ve büyük moleküller ve hücrelerin MSS'ne geçişini engeller. Bu bariyer immunolojik mekanizmalarla hasarlanır iseaktif Th1 hücreleri MSS'ne geçer ve proinflamatuvar sitokin salgılayarak hastalık sürecini başlatır (Lublin ve Miller 2008).

MS'in patogeneğinde gelişen aksonal dejenerasyon, nörolojik disabilitenin temel nedenini oluşturmaktadır. MS olguları genellikle; 20 ile 40 yaş arasında, akut nörolojik fonksiyon bozuklukları ile başlamaktadır ve bunu kısmi veya tam düzelmenin olduğu remisyon periyodları takip etmektedir. Bu süreç, hastalığın relapsing-remitting fazını oluşturmaktadır. Bu fazıda sıklıklayeni atakların eşlik edebildiği ilerleyiciolan progresif faz izlemektedir. Ayrıca 1 yıl boyunca, relaps ve remisyonların olmadığı geri dönüşümsüzfonksiyon kaybının görüldüğü progresif tablo Primer Progresif MS olarak adlandırılmaktadır (Kremenutzky 2003).

Günümüzde MS'in genel seyri iyi bilinmektedir ve ambulasyonda geri dönüşümsüz sınırlılık ile karakterizedir. Tekerlekli sandalyeye bağımlılık için geçmesi gereken süre yaklaşık 20 yıldır; ancak yaşam beklentisinde belirgin fark yoktur. Hastalığın değişen klinik zenginliği (benign olgular-progresif seyirli olgular) ve etyopatogenetik çeşitliliği düşünüldüğünde bireysel seyir hakkında net bir kanaate varmak günümüzde mümkün değildir.

Çalışmamızda 2001 yılı itibariyle uluslararası alanda kabul görenve 2005 ve 2010 yılında revize edilen "McDonald Kriterleri" kullanılmıştır. Ayrıca çalışmamızda özürllülük için de EDSS'den faydalanılmıştır ve EDSS değerleri her hasta için atak ve remisyon dönemlerinde ayrı ayrı hesaplanmıştır.

Multipl skleroz, özellikle periventriküler beyaz cevherde demiyelinizasyon, oligodendrosit kaybı ve reaktif astrogliozun bulunduğu plaklarla karakterizedir (Olek ve Dawson 2000). Hastalığın erken dönemlerinden beri akson kaybı mevcuttur. Akson kaybı yaygınlaştığında SPMS'e dönüşüm ve kalıcı nörolojik defisit meydana gelir. MS'de hastalığa yatkın olan kişinin viral veya bakteriyel bir ajanla karşılaşması sonucu öncelikle miyelin proteinleri olmak üzere tüm SSS elemanlarına karşı otoimmün bir yanıt gelişir (Trapp ve ark 1998, Bitsch ve Brück 2002). Bu gelişimde hücrel immün yanıtın ve özellikle de T hücrelerinin en önemli role sahip olduğu kabul edilmektedir. Atak ve remisyonlarla seyreden MS'de atak dönemi için belirleyici bir laboratuvar tetkiki halen bulunmamaktadır (Shaw ve ark 1995, Fredrikson ve ark 1987a, Ülkü Türkbörü 2006).

MS'de hastalığın patofizyolojisinde atak dönemlerinde proinflamatuvar, remisyon dönemlerinde ise antiinflamatuvar sitokinlerin etkili olabileceği (Amedei ve ark 2012) ve bu sitokinlerin spesifik biyomarker olarak kullanılabileceği düşünülerek çalışmamızda TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  (proinflamatuvar), IL-6 ve IL-10 (antiinflamatuvar) ve Neopterin düzeyleri, atak ve remisyon dönemlerinde araştırıldı. Bulgular birbirleriyle ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı, ayrıca sitokin düzeyleri ile EDSS değerlerinin korelasyonu da değerlendirildi.

Çalışmamıza 26 hasta dahil edildi (16 kadın ve 10 erkek) ve yaş ortalaması  $33,26 \pm 11,50$  olarak hesaplandı. Kontrol grubuna 28 hasta dahil edildi (18 kadın ve 10 erkek) ve yaş ortalaması  $29,28 \pm 7,90$  olarak hesaplandı. Yaş ve cinsiyet yönünden gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Literatürde kadın erkek oranı 2-3/1 iken (Vukusic ve ark 2010) bizim çalışmamızda 1,6/1 olarak saptandı.

PPMS hastalarında başlangıç yaşının, RRMS hastalarına göre daha ileri yaşlarda olduğu bilinmektedir. Ebers ve ark. nın çalışmasında 25 yıl boyunca takip edilen hastalarda PPMS grubunda hastalık başlangıç yaşı 10 yıl geç bulunmuş ve 38,5 olarak saptanmıştır (Ebers 2004). Genel olarak MS'de hastalık başlangıç yaşını Confavreux ve ark.  $30 \pm 10$  yıl, Weinshenker ve ark.  $30,5 \pm 0,3$  yıl, Amato ve Ponziani  $29,8 \pm 9,8$  yıl olarak bulmuşlardır (Compston 2005). Çalışmamızda hastalık başlangıç yaşı  $29,10 \pm 10,4$  olarak bulunmuştur. Başlangıç yaşı açısından kadın ve erkek cinsiyet arasında herhangi bir fark gözlenmemiştir. Bu çalışmada hastalık başlangıç yaşında diğer çalışmalara göre belirgin farklılık bulunmamıştır. Hastalık tanısı

koymak için geçen süre ortalama  $4,46 \pm 4,50$  yıl olarak bulunmuştur. Tanı konması için geçen bu uzun süre, hastalığın erken döneminde atakların kendiliğinden sekelsiz iyileşmesine ve bu nedenle hastanın sağlık kuruluşuna başvurmamasına ya da tedavi için Nöroloji dışı polikliniklere başvurmasına bağlı olabilir.

Londra kohortuna bakıldığında başlangıç semptomlarının %45 duyuşsal, %17 optik nörit, %20 motor, %13 diplopi / vertigo ve %13 dengesizlik/ekstremitte ataksisi olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda motor semptomlar daha düşük oranda (%15,4) saptanmış olup, duyuşsal yakınmalar (hipoestezi ve parestezi) iki ayrı başlık yerine birlikte incelendiğinde diğer bulgularla beraber uyumlu bulunmuştur. Hastalığın erken dönemlerinde dahi kognitif tutulum olduğu gösterilmiş olsa (Feinstein 2004) da bu durum geç döneme kadar özür lülük oluşturmadığından hastalar tarafından pek belirtilmemektedir. Bu nedenle çalışmamızda istatistiksel analiz yapılabilecek sayıda kognitif tutulum tespit edilmemiştir.

Cottrell ve ark. ile McDonnell ve ark. tarafından, başlangıçta tutulan sistemden bağımsız olarak, tek sistem tutulumu olan hastaların (motor, sensoryal, serebellar ve diğerleri) EDSS 6.0 ve 8.0'e ulaşma süreleri açısından aralarında fark olmadığı saptanmıştır (Cottrell ve ark 1999, McDonnell ve Hawkins 2002). Bu çalışmada başlangıç semptomlarının, hastalığın progresyonu ve EDSS değeri ile olan ilişkisi incelendiğinde motor ve serebellar semptomlar ile başlayanların EDSS 3'e daha erken ulaştığı saptanmıştır. Hastalığın başlangıcında piramidal tutulum ve beyin sapı yerleşimi olması EDSS 3'e ulaşma hızında etkili bulunur iken sensoryal ve optik nörit tutulumu olmasının etkisi anlamlı bulunmamıştır.

MS'de OKB pozitifliğinin immunohistopatolojik çalışmalarda aktif inflamasyonu desteklediği bilinmektedir. BOS'da OKB, erkek cinsiyet ve geç başlangıçlı progresif olgularda negatif saptanabilmektedir. 40 yaş üzeri OKB pozitifliği %50'dir. OKB pozitifliği; Mc Donald'ın serisinde %57, Rovaris'in serisinde %61,1 iken bizim çalışmamızda %56,2 oranında bulunmuştur. Yani güncel literatür ile uyumlu bulunmuştur (Lunding ve ark 2000, Amedei ve ark 2012). Literatürle uyumlu şekilde çalışmamızda BOS OKB pozitifliği ile EDSS değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Fakat yeni geliştirilmekte olan protein biomarkerları rutin kullanıma girerse BOS incelemesinin prognostik değerinin artacağına inanılmaktadır (Avsar ve ark 2012).

Çalışmamızda 26 hasta ile Multipl Skleroz'un özürüllük üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Klinik özürüllüğün göstergesi olan EDSS'de belirli değerlere ulaşılmasında hastalık başlangıç yaşının geç olması, ilk ataktan ikinci atağa kadar geçen sürenin kısa olması, tanı konmasında gecikme ve progresif hastalık tipleri risk faktörleri arasında yer almaktadır. Özellikle tedavi alan hastaların daha kısa sürede bu değerlere ulaştığını saptamış olmamız, koruyucu tedavi başlanacak hastaların seçilmesinde daha doğru kararlar verildiğini göstermekte ve bu tarz çalışmalarda MRG tetkiklerinin de kullanılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Başlangıç yakınma, semptom ve lokalizasyonlarına göre yapılan değerlendirmelerde ise hastaların motor ve serebellar semptomlar ile başvurmaları, piramidal sistem ve beyin sapı tutulumunun kötü prognoz işaretçileri olarak ön plana çıktığı görülmüştür. Optik sinir tutulumu ve duyuusal semptomlar ile başlangıcın ise iyi prognostik faktör olduğu saptanmıştır.

MS'de hastalığın patofizyolojisinde atak dönemlerinde proinflatuar, remisyon dönemlerinde ise antiinflatuar sitokinlerin etkili olabileceği düşünülerek çalışmamızda TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  (proinflatuar), IL-6 ve IL-10 (antiinflatuar) bakılması planlanmıştır (Amedei ve ark 2012).

### **Multipl Skleroz; Neopterin ilişkisi**

Neopterin; guanozin trifosfat cyclohidrolase I enzimi (GTP-CH I) aracılığıyla, guanozin trifosfattan derive edilen 250 dalton molekül ağırlığında bir pyrimidine-pyrimide bileşimidir. Aktive olmuş T lenfositleri tarafından salınan gama interferon bu enzimi artırarak, makrofajlar tarafından neopterin üretimini arttırır (Hamerlinck 1999). Serum, idrar ve BOS gibi vücut sıvılarında, radyoimmünoassay ve enzimimmünoassay gibi metotlarla neopterin hassas ve kolay bir şekilde ölçülebilmektedir (Berdowska ve Zwirski-Korczala 2001).

Neopterin tetrahidro-biopterinin sentetik yolağında bir yan üründür ve neopterin artışı IFN- $\gamma$  makrofaj stimulasyonunda, biopterin sentezi seviyelerini bloke eder. Vücut sıvılarında neopterin konsantrasyonu; enfeksiyonlar, maligniteler, otoimmün hastalıklar ve organ nakilleri gibi durumlarda artış gösterir. Yani neopterin; IFN- $\gamma$  seviyelerinin ve makrofajstimulasyon yoğunluğunun indirektindikatörü olarak düşünülebilir. Neopterin allograft alan hastalarda olası

immünolojik komplikasyonların erken belirlenmesinde immün aktivasyonun bir markerı olarak yüksek ilgi kazanmıştır (Durastanti ve ark 2011).

T hücrelerinin aktive olması ve IFN düzeylerinin önemli derecede yükselmesi, neopterin özellikle de otoimmün hastalıkların erken evrelerinde artmaya başlamasına neden olur. Bu durum neopterin otoimmün hastalıkların aktivitesini ve yaygınlığını göstermede bir biyomarker olarak kullanılmasına olanak sağlar.

Bu çalışmada kliniğimizde takip edilen RRMS'li ve SPMS'li hastalarda hücrel immün aktivasyonun en önemli göstergelerinden biri olan neopterin atak ve remisyon dönemlerindeki serum değerlerinin saptanması ve neopterin atak dönemleri için belirleyici bir laboratuvar tetkiki olup olamayacağının tartışılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda yaş ortalaması  $33,26 \pm 11,5$  olan 26 RRMS hastası ve 28 kontrol karşılaştırıldı. Hastaların 9 (%34,6)'sı herhangi bir koruyucu tedavi almayan, 17 (%65,4)'ü ise interferon-beta1a (IFN- $\beta$ 1a), interferon-beta1b (IFN-  $\beta$ 1b) ya da başka immunmodülatör alan hastalardan oluşuyordu. Serum neopterin düzeyleri; kontrol grubunda  $3,25 \pm 1,67$  nmol/L, MS hastalarında atak döneminde  $3,00 \pm 1,62$  nmol/L ( $p > 0,05$ ), remisyon döneminde  $4,08 \pm 2,30$  nmol/L ( $p > 0,05$ ) olarak tespit edilmiştir. Serum neopterin düzeyleri; kontrol grubunda MS atak dönemine göre yüksek bulunmuştur ve bu durum anlamlı olarak değerlendirilmemiştir. Koruyucu olarak IFN- $\beta$  kullanan hastaların atak dönemindeki serum neopterin düzeyleri IFN almayanlara göre yüksek bulunmuş, ancak istatistiki olarak anlamlı değerlendirilmemiştir ( $p > 0,05$ ). Remisyon döneminde ise IFN tedavisialan ve almayan hastaların serum neopterin düzeyleri arasında anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir ( $p > 0,05$ ). Genel olarak MS'li hastaların EDSS skoru (atak ve remisyon dönemi) ve neopterin düzeyleri arasında pozitif veya negatif bir korelasyon olduğu saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ,  $r = 0,247$ ). Neopterin düzeyinin etkileneceği düşünülerek enfeksiyöz ve inflamatuvar durumları olan kişiler çalışma dışı bırakılmıştır (3 hasta ve 1 kontrol grubu).

MS'li hastalarda serum neopterin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göredahayüksek olduğunu ileri süren çalışmalar mevcuttur (Akbulut ve ark 2005). Akbulutve arkadaşlarının çalışmasında hasta grubun neopterin düzeyleri  $18,77 \pm 2,36$



nmol/L olarak gözlenirken, kontrol grubunda  $11,79 \pm 3,35$  nmol/L olarak bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Atak dönemindeki MS hastalarında neopterin değerleri  $24,42 \pm 7,56$  nmol/L iken, remisyon dönemindeki hastalarda ise  $15,95 \pm 3,41$  nmol/L olarak bulunmuştur ( $p < 0,01$ ). Profilaktik olarak IFN- $\beta$  kullanan hastaların atak dönemindeki serum neopterin düzeyleri arasında fark bulunmamıştır. Remisyon döneminde ise IFN profilaksisi almayan hastaların serum neopterin düzeylerinin alanlardan anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (sırasıyla;  $11,15 \pm 3,97$  nmol/L,  $18,50 \pm 3,31$  nmol/L,  $p < 0,05$ ). Genel olarak MS'li hastaların EDSS skoru ve neopterin düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır ( $p < 0,05$ ,  $\rho = 0,8$ ) (Akbulut ve ark 2005).

MS'li hastalarda serum ve BOS neopterin düzeylerinin araştırıldığı bir başka çalışma Ott ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada yaş ortalaması  $31 \pm 7,1$  olan 26 RRMS hastası ve 27 kontrol karşılaştırılmış ve serum neopterin düzeyleri; kontrol grubunda  $3,85 \pm 1,70$  nmol/L, MS hastalarında  $5,82 \pm 5,91$  nmol/L ( $p < 0,05$ ) olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada BOS neopterin düzeyleri ise; kontrol grubunda  $1,82 \pm 1,29$  nmol/L, MS hastalarında  $3,54 \pm 1,87$  nmol/L ( $p < 0,05$ ) olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (Ott ve ark 1993).

Fredrikson ve ark.nın çalışmasında serum neopterin düzeyleri atak sırasında  $7,1$  nmol/L, remisyonunda ise  $5,9$  nmol/L olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada BOS sıvısında neopterin düzeyleri atak sırasında  $3,95$  nmol/L olarak bulunurken, remisyonunda  $2,9$  nmol/L olarak gözlenmiştir. Çalışmacılar daha fazla hasta grubunda çalışılmasını önermişlerdir (Fredrikson ve ark 1987b).

Bizim çalışmamızda serum neopterin düzeyleri atak ve remisyon dönemlerinde RRMS grubunda sırasıyla  $3,05 \pm 1,67$  ve  $4,18 \pm 2,44$ , SPMS grubunda ise sırasıyla  $2,7 \pm 1,51$  ve  $3,55 \pm 1,43$  olarak, kontrol grubunda ise  $3,25 \pm 1,67$  olarak tespit edilmiştir. Sonuçta RRMS grubunda SPMS grubuna göre daha yüksek bulunmuş, ancak aralarındaki fark anlamlı bulunmamıştır.

Giovannoni ve ark. nın 10 primer progressif MS (PPMS), 10 RRMS, 11 SPMS hastasını ve 14 sağlıklı kişiyi değerlendirdiği çalışmasında idrar neopterin düzeylerine bakılmıştır ve PPMS'de  $2,1 \pm 1,8$ , RRMS'de  $3,0 \pm 1,7$ , SPMS'de  $3,3 \pm 2,3$  mumol/mol, kontrol grubunda ise  $0,2 \pm 0,6$  mumol/mol olarak bulunmuştur.

Neopterinin, MS hastalarında bir aktivasyon markeri olarak kullanılabilceği ifade edilmiştir (Giovannoni ve ark 1997).

Serum neopterin düzeylerinin normal sınırları erişkin yaşlarda  $\leq 10$  nmol/L'dir (Berdowska ve Zwirski-Korczala 2001). Ancak ticari firmanın önerisine göre, her ülke hatta her bölgenin kendi laboratuvar normallerini belirlemesi gerekmektedir. Bizim çalışmamızda kontrol grubunda ve hasta grubunda tespit ettiğimiz ortalama serum neopterin düzeyinin, literatür normalleri ile örtüştüğü görülmektedir (Kontrol grubunda  $3,25 \pm 1,67$  nmol/L, MS atak döneminde  $3,00 \pm 1,62$  nmol/L ( $p > 0,05$ ), remisyon döneminde  $4,08 \pm 2,30$  nmol/L).

Serum neopterin düzeylerinin, enfeksiyonlar, cerrahi girişimler ve malign hastalıkların yanı sıra, IFN tedavisi alanlarda da yükseldiği gösterilmiştir (Berdowska ve Zwirski-Korczala 2001). MS'de profilaktik tedavide IFN $\beta$ -1a ve IFN $\beta$ -1b en sık kullanılan ajanlardır. Her iki preparatın 75 sağlıklı gönüllüye uygulandığı bir çalışmada en yüksek dozlarda dahi neopterin gibi biyolojik markerlerin artışının en fazla 1 hafta sürdüğü gösterilmiştir (Sturzebecher ve ark 1999). Buna karşın Akbulut ve ark. nın çalışmasında atak döneminde IFN profilaksisi kullanmanın serum neopterin düzeyleri üzerine herhangi bir etkisi olmadığı, remisyon döneminde ise IFN almayanlarda serum neopterin düzeylerinin kontrol grubuna yakın olduğu gösterilmiştir (Akbulut ve ark 2005). Bu bulgu çalışmadaki hasta popülasyonunda IFN'ların serum neopterin düzeyleri üzerine etkisinin daha uzun sürdüğünü göstermektedir.

Birçok çalışmada hem sağlıklı hem de MS hastası bireylerde IFN $\beta$ -1a enjeksiyonundan sonra neopterin değerlerinin 48-72 saat boyunca anlamlı derecede yüksek kaldığı tespit edilmiştir (Durastanti ve ark 2011). Durastanti ve ark. nın çalışmasında 101 RRMS hastası 24 ay boyunca takip edilmiş ve bu hastalar IFN $\beta$ -1a'nın iki dozundan biriyle tedavi edilmiştir. Bu hastalarda neopterin ve triptofan düzeyi, ayrıca fiziksel engellilik, IFN $\beta$ -1a'nın biyolojik ve klinik etkileri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Her bir tedavi grubunda neopterin konsantrasyonu ( $p < 0,001$ ) ve kyn/trp (triptofan yıkım ürünü) oranı ( $p = 0,0013$ ) başlangıç zamanına göre artmıştır. Veriler neopterinin IFN $\beta$  nın biyolojik cevabının sensitif bir ölçümü olduğunu göstermektedir. Neopterin ve klinik ilerleme arasında bir ilişki

bulunmamıştır, bu nedenle IFN $\beta$  nın klinik etkisinin ölçülmesi için neopterin kullanılabileceği gösterilememiştir. MRG görüldüğü gibi, MS'in doğası düşünüldüğünde hastalık ilerlemesinin etkilerinin açıkça gösterilmesi için uzun dönem gözlemlerin gerektiğinin altını çizmek gerekir. Biyolojik markerler ve klinik etkinliğin arasındaki korelasyona daha derinden bakabilmek için, hastalık ilerlemesinin ve klinik relapsların neopterin üretiminden ve triptofan yıkımından etkilenip etkilenmediği de incelenmiştir. Hastalık ilerlemesinin bulunmasının ya da klinik relapsların biyomarker seviyelerini anlamlı bir şekilde etkilemediği bulunmuştur. Bunun yanında çalışma sırasında atak geçiren hastalarla geçirmeyenler arasında doz etkisine bağlı bir farklılık da bulunmamıştır. Bu bulgular, biyomarkerlerin IFN $\beta$ -1a nın farmakodinamik etkilerini gösterse de klinik etkinliğe paralel olmadıklarını göstermektedir (Durastanti ve ark 2011).

Giovannoni ve ark. serum inflamatuvar markerları ve hastalık progresyonu arasındaki ilişkileri inceledikleri çalışmada, neopterin düzeyi ile kısa süreli klinik progresyon arasında herhangi bir ilişki bulunamamışlardır. Ancak Akbulut ve ark. nın çalışmasında EDSS skoru ile belirgin olmasa da hafif bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir (Giovannoni ve ark 2001). Bizim çalışmamızda ise MS'li hastaların EDSS skoru (atak ve remisyon dönemi) ve neopterin düzeyleri arasında pozitif veya negatif bir korelasyon bulunmamıştır.

Bizim çalışmamızda neopterin düzeyi sonuçları genel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bunun sebebi MS'de immunoinflamatuvar süreç SSS'de olur ve hastalık aktivitesi sistemik immün kompartman tarafından yalnızca parsiyel olarak yansıtılır, bunun yanında bir çok marker periferde instabil ve böbrekler tarafından hızla elimine edilir. Bundan dolayı farz edilen birçok marker anlamlı şekilde dalgalanır ve tek bir ölçüm sadece anlamlıdır. Bu gözlemler MS'de hastalık aktivitesini gösteren markerleri ölçmek için serumun uygun vücut sıvısı olmayabileceğini göstermektedir. Biyolojik örnek olarak serum yerine idrar örnekleme yapmak uygun olabilir. Bir diğer olası izah ise relapsı olan hastalar yüksek doz kortikosteroid almaktadırlar ve bu tip bir tedavi neopterin üretimini bir süre baskılayabilir. Hastalık ilerlemesine göre, bu çalışma on aylık bir çalışma olduğundan, hastalık ilerlemesi ve biyomarker türlerinin seviyesi bakımından

hastaların tüm klinik aşamalarını göstermeyebilir. İleriki çalışmaların bu naif markerları gözlemek için daha dikkatli yapılması önerilir.

MS'de klinik bulgular ile paralel olarak seyreden laboratuvar bulgusu halen bulunmamaktadır. Bu nedenle klinik bulguların tanımlanması bazen subjektif olarak kalmaktadır. Aktif plakların oluşumunda, makrofajların reseptör aracılı endositoz ile demiyelinizasyona katkı sağladığı saptanmıştır. Özellikle IFN- $\gamma$  tarafından uyarılan makrofajlar neopterin oluşumunu da arttırmaktadır. Böylece hem serum, hem de BOS'da neopterin düzeylerinin yüksek bulunması demiyelinizasyonun arttığını düşündürecektir. Bu nedenle MS'li hastaların atak dönemlerinde serum neopterin düzeyleri objektif bir laboratuvar bulgusu olarak göz önünde bulundurulabilir.

### **Multipl Skleroz; Sitokinler (TNF- $\alpha$ ,IFN-g, IL-6 ve IL-10) ile ilişkisi**

Sitokinler multifonksiyonel peptidlerdir ve immunolojik, inflamatuvar olaylarda fizyolojik ve patolojik etkileri vardır. Sitokinlerin anormal üretimi, birçok inflamatuvar ve otoimmün hastalığın patogenezinin sorumlu tutulmaktadır. MS'de rolü olduğu düşünülen proinflamatuvar sitokinler arasında TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2; antiinflamatuvar sitokinler arasında IL-6, IL-10 ve IL-35 sayılabilir (Kılıçtırgay 1994). Bu çalışmada, MS'de hastalık aktivasyonunu belirlemede ve tedavi yanıtını takip etmede kullanılabilecek muhtemel belirleyiciler olan TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10 ve IFN- $\gamma$  düzeyleri, ELISA yöntemiyle atak ve remisyon dönemlerinde araştırıldı. IFN- $\gamma$  ve IL-10 düzeyleri MS atak grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p < 0,05$ ). TNF- $\alpha$  atak düzeyi ise remisyon dönemine ve kontrol grubuna göre düşük bulundu ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ). IL-6 düzeyi ise MS atak grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulundu ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ).

Literatürde MS olgularında serum proinflamatuvar sitokin düzeylerinin, sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğunu gösteren birçok çalışma yer almaktadır (Trabattoni ve ark 2000, Kouwenhoven ve ark 2001, Amedei ve ark 2012). MS atak dönemindeki olgularda BOS ve serum TNF- $\alpha$  düzeylerinin, hastalığı remisyonunda olanlara ve kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Hauser ve ark 1990, Sharief ve Thompson 1992, Reder ve ark 1998). BOS TNF- $\alpha$  düzeyleri

iseserum düzeylerinden belirgin olarak daha yüksek saptanmış ve sonuç olarak yüksek TNF- $\alpha$  düzeyinin, hastalığın progresyonu ve KBB hasarı ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Sharief ve Thompson 1992). Ayrıca, MS olgularının BOS ve serumlarında diğer proinflamatuvar sitokin düzeylerinin desaylıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Gironi ve ark 2000, Hauser ve ark 1990, Reder ve ark 1998, Imamura ve ark 1993). Bununla birlikte, T hücre aktivasyonunu ve proinflamatuvar sitokin üretimini azaltan tedavilerin (IFN- $\beta$  ve immünosupresif ajanlar gibi) MS hastalarında yararlı olabileceği düşünülmektedir (Noronha ve ark 1993, Amedei ve ark 2012).

MS olgularında; Polymerase Chain Reaction (PCR) tekniği ile atak dönemlerinde proinflamatuvar, remisyon dönemlerinde de antiinflamatuvar sitokin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (Kahl ve ark 2002, Furlan ve ark 2005, Rieckmann ve ark 1994). Rieckmann ve ark (Rieckmann ve ark 1995), aynı teknikle atak dönemlerinde proinflamatuvar sitokin düzeylerinin arttığını, antiinflamatuvar sitokin düzeylerinin ise azaldığını tespit etmişlerdir. Sonuçta hastalığın aktivitesi ile ilişkili olan sitokin düzeylerindeki değişikliklerin, hastalığın immünolojik durumu ile ilgili bilgiler verebileceği ve bu sitokinlerin yapılacak çalışmalarda değerli parametreler olarak kullanılabilmesi belirtilmiştir. PCR tekniği ile serum sitokin mRNA profilinin kantitatif analizinin, gelecekte MS tedavisinde hastalığın aktivitesinin monitorize edilmesinde kullanılabilmesi ifade edilmiştir.

Farrokhi ve ark. nın yaptığı çalışmada RRMS hastalarının BOS TNF- $\alpha$  konsantrasyonları kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda BOS TNF- $\alpha$  düzeyi 8,03 pg/ml olarak, kontrol grubunda ise 3,29 pg/ml olarak bulunmuştur. Sonuçta RRMS hastalarının ortalama BOS TNF- $\alpha$  konsantrasyonu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ( $p < 0,05$ ) (Farrokhi ve ark 2015).

MS hastalarında BOS TNF- $\alpha$  konsantrasyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Özenci ve ark. stabil MS hastalarında kanda TNF- $\alpha$  düzeyini kontrollere göre daha yüksek tespit etmiştir. Jurewicz, MS hastalarının ve kontrol grubunun periferik kan mononükleer hücrelerinde TNF- $\alpha$  üretimini ölçmüş ve stabil MS hastalarında ve kronik progresif formdaki hastalarda, relaps döneminde

daha belirgin olmak üzere yüksek TNF- $\alpha$  düzeyleri tespit etmiştir (Özenci ve ark. 2013).

Çalışmamızda atak dönemindeki IFN- $\gamma$  ve IL-10 düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. Ancak MS olgularında ölçülen TNF- $\alpha$  ve IL-6 sonuçları istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sonuçlarımızın daha önceki çalışmalarla ilişkili olması, farklı metot uygulanmasına bağlı olabilir. Hasta grubumuz içinde yeni tanı alanların fazla olması, çalışma kanlarının alınma zamanındaki farklılıklar, kanların çalışılma metodunun farklı olması gibi nedenler bu sonuca yol açmış olabilir. Ayrıca bizim çalışmamızdaki gibi çelişkili sonuçların bulunduğu çalışmalar da vardır (Duran ve ark 2001, Soldan ve ark 2004). Rudick ve ark (Rudick ve Ransohoff 1992) nın yaptığı çalışmada atak dönemindeki MS olgularında TNF- $\alpha$  düzeyleri, remisyon dönemdekilere göre daha düşük iken, IL-1 ise, hiç tespit edilememiştir. Başka bir çalışmada MS olgularında BOS antiinflamatuvar sitokin düzeyleri, sağlıklı kontrollerden ve diğer nörolojik hastalığı olan gruptan daha yüksek bulunmuştur (Link ve ark 1994). Kouwenhoven ve ark (Kouwenhoven ve ark 2001) nın yaptıkları çalışmada MS hastaları ve sağlıklı kontrol grubu serum TNF- $\alpha$  ve IL-10 düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamış ve daha önceki çalışmalarla olan bu farklılığın, farklı metodoloji yaklaşımına ve uygulanan metotların sensitivitesine bağlı olduğu söylenmiştir.

Yapılan başka bir çalışmada, RRMS olgularında IFN- $\beta$  tedavisi öncesi ve sonrasında BOS ve serumda IL-10 ve IL-12 düzeyleri karşılaştırılmış, böylece tedaviye yanıt veren ve vermeyen olgular araştırılmıştır. Tedavi öncesinde IL-10 düzeyleri daha düşük iken (özellikle tedaviye yanıt veren grupta), IL-12 düzeylerinde fark bulunamamış, ayrıca iki grup arasındaki sitokin düzeylerinde genel olarak farklılıklar olduğu saptanmıştır. Sonuçta proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokin sistemlerinin düzenlenmesinin, olguların genetik özelliklerine bağlı olarak değişebileceği ve bu değişkenliğin de her olguda farklı sitokin düzeyine neden olabileceği belirtilmiştir (Bartosik-Psujek ve Stelmasiak 2005). Başka bir çalışmada olguların bir kısmında IL-10 düzeylerinin daha düşük ve IFN tedavisine yanıtın daha iyi olduğu tespit edilmiş, IL-10 üretiminin olguların genetik özelliklerine göre değişiklik gösterdiği ve bunun tedaviye (IFN- $\beta$ ) verilen yanıtı etkileyebileceği belirtilmiştir (Wergeland ve ark 2005). Çalışmamızda TNF- $\alpha$  ve IL-6

düzelelerinde MS ile kontrol grubu arasındaki farkın belirgin olmaması da aynı şekilde çalışmaya alınan olguların farklı genetik özelliklerine bağlı olabilir.

Birçok çalışmada MS olgularının atak dönemindeki proinflatuar sitokin düzeyleri, remisyondaki olgulara ve kontrol grubuna kıyasla daha yüksek, antiinflatuar sitokin düzeylerinin ise daha düşük olduğu ve tedavi sonrasında proinflatuar sitokinlerde düşüş, antiinflatuar sitokinlerde ise artış olduğu tespit edilmiştir (Trabattoni ve ark 2000, Amedei ve ark 2012). Bu konuda çelişkili sonuçlar da olmasına rağmen, çalışmalar antiinflatuar sitokinlerin hastalığın atak döneminde azaldığını, remisyondöneminde ise arttığını göstermiştir (Link ve ark 1994, Navikas ve ark 1995, Reder ve ark 1998). Sonuç olarak da antiinflatuar sitokinlerin koruyucu etkilerinin olmasından dolayı, MS tedavisinde bu sitokinlerin yapımını artıran tedavilerin (IFN- $\beta$  gibi) etkili olabileceği ileri sürülmüştür (Bar-Or ve ark 1999, Noronha ve ark 1993). MS'in de içinde olduğu birçok inflamatuvar SSS hastalığının immünopatogenezinde proinflatuar sitokinler rol oynadığı için, gelecekte bu hastalıkların tedavisinde anti sitokin antikolar veya sitokin reseptör antagonistleri gibi yeni tedavi seçeneklerinin kullanılabilceği belirtilmiştir (Woodroffe 1995).

Altıntaş ve ark (Altıntaş ve ark 2000), MS'in immünolojik ve klinik sürecinde önemli rol oynadığı düşünülen proinflatuar sitokinlerden, sadece IL-1 ile hastalık aktivitesi arasında ilişki bulmuşlar, BOS ve serumda TNF- $\alpha$  tespit edememişlerdir. BOS IL-2 düzeyleri, MS ve kontrol grubunda anlamlı farklılık göstermezken, IFN- $\gamma$  düzeylerinin kontrol grubundan daha düşük olduğu görülmüştür. Aynı şekilde BOS ve serumda farklı sitokinlerin ELISA yöntemiyle düşük düzeylerde tespit edildiği ya da hiç tespit edilemediği başka çalışmalar da mevcuttur (Rudick ve Ransohoff 1992, Vladic ve ark 2002). Sonuçta ELISA yöntemiyle ölçülen sitokinlerin hastalık aktivitesini gösteren bir belirleyici olarak kullanılamayacağı belirtilmiştir.

MS patogenezinde IL-6 önemli role sahiptir. MS hastalarında akut ve kronik aktif plaklarda makrofajlar, mononükleer infiltrat hücreleri ve özellikle astrositlerde IL-6'nın varlığı gösterilmiştir. MS'in en yaygın hayvan modellerinden birisi deneysel otoimmün ensefalomyelit (EAE). SSS'de EAE boyunca IL-6

upregülasyonu olur ve bu sitokinin major rolünde farklı yaklaşımlar gösterilmiştir. IL-6'nın antikorlar ile nötralizasyonunun hastalıkları azalttığı bulunmuştur. Çalışmalarda IL-6 eksikliği olan farelerin EAE'ye dirençli olduğu gösterilmiştir.

Taşdemir ve ark. nin çalışmasında 40 MS'li hasta (29'u RRMS, 11'i SPMS) ve 35 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış, hastaların özürülük puanları (EDSS), magnetik rezonans görüntüleme (MRG) lezyon yükü, görsel uyarılmış potansiyel (VEP) gecikmeleri ve serum sitokin düzeyleri ilişkisi incelenmiştir. Hasta grubunun EDSS puanlarının 1,5-8,5 arasında olduğu, hepsinde anormal MRG T2 plak yükü olduğu ve %65'inde anormal VEP gecikmesi olduğu gösterilmiştir. Serum TNF- $\alpha$  ve IL-2 reseptör düzeyleri hastalarda kontrol grubundan anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (sırasıyla,  $p < 0,01$  ve  $p < 0,001$ ). Serum IL-6 ve IL-10 düzeyleri hasta ve kontrol gruplarında farklı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). Total EDSS puanları T2 plak sayısı ile korele bulunmuştur ( $r=0,637$ ,  $p < 0,001$ ). Ölçülen tüm sitokinler içinde sadece IL-8 düzeyi total EDSS puanları ve MRG lezyon yükü ile korele bulunmuştur (sırasıyla,  $r=0,590$ ,  $p < 0,001$  ve  $r=0,535$ ,  $p < 0,001$ ). Diğer sitokin düzeyleri sakatlık puanları, MRG lezyon yükü ve VEP gecikmeleri ile ilişkili bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). Sonuçta elde edilen verilerin klinik stabil olmasına rağmen, MS'de immunolojik aktivitenin kesintiye uğramadığını ve farklı sitokinlerin üretiminin immunomodülatör tedaviyle tek düze etkilenmediğini gösterdiği belirtilmiştir. Sitokin dengesini düzeltecek yeni tedavi stratejilerinin MS'de yararlı olabileceği belirtilmiştir (Taşdemir ve ark 2009).

MS'de inflamatuvar moleküller için hastalığın veya hastalık aktivitesinin periferdeki belirleyicileri oldukları söylenebilir, ancak MS için uygun olan belirleyiciler çalışmamızda belirlenmemiştir. Bu moleküllerin karakteristik özellikleri (kısa ömürlü olmaları, otokrin ve parakrin etki göstermeleri gibi), uygulanan metodolojilerin çeşitliliği (farklı tekniklerle, farklı sonuçlar elde edilmektedir), örneklerin saklanması ve çalışılma koşullarının sonuçları çok etkilemesi ve serum örneklerinin SSS'ni tam yansıtamaması gibi nedenlerden dolayı, sitokinlerin henüz uygun immunolojik belirleyiciler olmaları konusu tartışmalıdır.

Çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmesinin muhtemel nedenlerinden biri de MS lezyonlarının patogenezinin, saf Th1 aracılı otoimmün hastalıktan daha



karmaşıklaşması sayılabilir (W. Ian McDonald ve John 2003). Th1 hücrelerinden başka hücreler de inflamatuvar olaya katkıda bulunabilir. CD4+ T hücreleri, çoğunlukla perivasküler bölgede yerleşirken, CD8+ T hücreleri aktif miyelin hasarının olduğu MS lezyonlarında daha fazla bulunmaktadırlar. PCR tekniği ile yapılan çalışmalarda CD8+ T hücrelerinin daha yaygın olduğu gösterilmiştir (Babbe ve ark 2000). Ayrıca MS lezyonlarındaki aksonal hasarın, CD4+T hücrelerinden ziyade, CD8+ T hücreleri ve makrofajlarla daha çok ilişkili olduğu gösterilmiştir (Bitsch ve ark 2000). İnflamatuvar hücrelerin ve özellikle T hücrelerinin aktif demiyelinizasyon alanlarında her zaman bulunmadığı ve sürekli inflamasyonun kronik MS lezyonlarının tipik özelliği olduğu, nöropatolojik çalışmalarda gösterilmiştir. Bununla birlikte, MS'de T hücrelerine yönelik tedavilerin etkilerinin sınırlı olması da T hücre aracılı immünolojik olayların, MS patogeneziindeki tek olay olmadığını desteklemektedir (W. Ian McDonald ve John 2003).

Çalışmamızda MS olgularında atak ve remisyon dönemlerindeki serum sitokin düzeyleri EDSS değerleri ile karşılaştırıldı. Bu çalışmada EDSS değerleri; hastaların atak döneminde remisyon dönemine göre yüksek bulundu. EDSS değeri en çok motor ve serebellar semptomları olan hastalarda yüksek bulundu. SPMS de RRMS'e göre hem atak hem de remisyon döneminde EDSS değeri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. Ayrıca EDSS, hastalık süresi 5 yıldan uzun olanlarda ve atak sayısı 3 den fazla olanlarda daha yüksek saptandı. Çalışmamızdaki hastaların Igg indeks değeri ile EDSS değeri arasında yapılan karşılaştırma da istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Çalışmamızda sitokin düzeyleri ile EDSS arasında anlamlı ilişkiler bulundu. Hastaların atak ve remisyon dönemlerindeki EDSS değeri ile serum IFN- $\gamma$  atak değeri arasında yapılan karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ). Serum IFN- $\gamma$  remisyon değeri ile atak dönemindeki EDSS değeri arasında pozitif ( $r=0,28$ ), remisyon dönemindeki EDSS değeri arasında negatif ( $r=-0,24$ ) bir korelasyon saptandı. Ayrıca olgularda atak ve remisyon dönemlerindeki EDSS değeri ile serum IL-6 remisyon değeri arasında yapılan karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ).

Sitokinler ile hastaların kliniği arasındaki ilişkinin gösterildiği birçok çalışma mevcuttur ve bu çalışmalardan birisinde hastalığı iyi seyirli olan ve minimum zörlülüğü olan olgularda TGF-β'nin daha fazla üretildiği gösterilmiştir (Link 1998). Başka bir çalışmada IFN-γ düzeyleri ile EDSS arasında pozitif ilişki, TGF-β düzeyleri ile EDSS arasında ise negatif ilişki olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak, IFN-γ inhibisyonu veya TGF-β aktivasyonu yapan tedavilerin MS'de kullanılabileceği ve ayrıca MS olgularında kullanılan ilaçların, TGF-β ekspresyonu üzerine olan etkilerinin bilinmesi ve olumsuz etkilerinin olmamasının gerektiği belirtilmiştir (Link ve ark 1994).

MS, günümüzde etyopatogenezisadece bir faktöre indirgenemeyecek, oldukça kompleks immün mekanizmaların, çevresel ve genetik etmenlerin rol oynadığı, ilginç bir hastalık olarak halen gizemini korumaktadır. Bu nedenle, sadece bu açıdan yapılan bir tedavi yaklaşımı yetersiz kalacaktır. Fakat bu çalışmada elde edilen sonuçların, bu konu ile ilgili yapılacak diğer çalışmalara ışık tutacağını rahatlıkla söyleyebiliriz.

Sonuç olarak, günümüzde sağlığı korumak, erken tanı, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi ve prognoz için ideal biyomarkere gereksinim vardır. Her geçen gün artan sayıda veri ile neopterin ve diğer sitokinlerin bazı patolojilerde erken biyomarker olarak saptanabileceği bildirilmektedir. Ancak daha iyi sonuçlar elde edebilmek için konu ile ilgili özellikle geniş popülasyonlarda yapılan araştırmalara gereksinim vardır.

## **6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER**

1) MS olgularında hastalık başlangıç yaşı  $29,10 \pm 10,4$  olarak bulunmuştur. Başlangıç yaşı açısından kadın ve erkek cinsiyet arasında fark bulunmadı. Çalışmamızda hastalık başlangıç yaşında diğer çalışmalara göre belirgin farklılık yoktu. Hastalık tanısı koymak için geçen süre ortalama  $4,46 \pm 4,50$  yıl olarak bulundu. Tanı konması için geçen bu uzun süre, hastalığın erken döneminde atakların kendiliğinden sekelsiz iyileşmesine ve bu nedenle hastanın sağlık kuruluşuna başvurmamasına ya da tedavi için nöroloji dışı polikliniklere başvurmasına bağlıdır.

2) MS olgularında başlangıç semptomu en sık Optik Nörit olarak bulundu. İkinci sırada ise duyuşal semptomlar yer aldı. Hastalığın atak profilinde ise en sık duyuşal semptomların olduğu görüldü. Literatürle karşılaştırıldığında motor semptomlar daha düşük oranda saptanmış olup, duyuşal yakınmalar diğer bulgularla beraber uyumlu bulunmuştur. Olgularda başlangıç semptomu olarak Optik Nörit ve serebellar semptomlar daha genç yaşta, beyin sapı semptomları ise daha ileri yaşta karşımıza çıktı. Çalışmamızda başlangıç semptomlarının, hastalığın progresyonu ve EDSS değeri ile olan ilişkisi incelendiğinde motor ve serebellar semptomlar ile başlayanların EDSS 3'e daha erken ulaştığı saptandı. Hastalığın başlangıcında piramidal tutulum ve beyin sapı yerleşimi olması EDSS 3'e ulaşma hızında etkili bulunur iken sensoryal ve optik nörit tutulumu olmasının etkisi anlamlı bulunmadı. Başlangıç yakınma, semptom ve lokalizasyonlarına göre yapılan değerlendirmelerde ise hastaların motor ve serebellar semptomlar ile başvurmaları, piramidal sistem ve beyin sapı tutulumunun kötü prognoz işaretçileri olarak ön plana çıktığı görüldü. Optik sinir tutulumu ve duyuşal semptomlar ile başlangıcın ise iyi prognostik faktör olduğu saptandı.

3) MS olgularında neopterin düzeyleri; kontrol grubuna göre düşük bulundu ve bu durum anlamlı olarak değerlendirilmedi. Profilaktik olarak IFN-β kullanan hastaların atak dönemindeki serum neopterin düzeyleri IFN profilaksisi almayanlara göre yüksek bulundu, ancak istatistiki olarak anlamlı değerlendirilmedi. Remisyon döneminde ise IFN profilaksisi alan ve almayan hastaların serum neopterin düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu. Genel olarak MS'li hastaların EDSS skoru (atak ve remisyon dönemi) ve neopterin düzeyleri arasında pozitif veya negatif bir korelasyon saptanmadı. Neopterin düzeyi RRMS grubunda SPMS grubuna göre daha yüksek bulundu, ancak sonuç anlamlı bulunmadı. Çalışmamızda kontrol grubunda ve hasta grubunda tespit ettiğimiz ortalama serum neopterin düzeyinin, literatür normalleri ile örtüştüğü görüldü.

4) MS olgularının atak dönemindeki IFN-γ ve IL-10 düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p < 0,05$ ). Neopterin ve TNF-α atak düzeyleri ise remisyon dönemine ve kontrol grubuna göre düşük bulundu ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ). IL-6 düzeyi ise MS atak grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulundu ancak sonuçlar istatistiksel olarak

anlamli değildi ( $p>0,05$ ). Sonuçlarımızın daha önceki çalışmalarla çelişkili olması, farklı metot uygulanmasına bağlandı. TNF- $\alpha$  ve IL-6 düzeylerinde MS ile kontrol grubu arasındaki farkın belirgin olmaması da çalışmaya alınan olguların farklı genetik özelliklerine bağlandı.

5) IL-10 düzeyi MS hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamli şekilde yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Ayrıca IL-10 düzeyi MS hastalarında remisyon döneminde atak döneminde göre istatistiksel olarak anlamli şekilde yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). IFN- $\gamma$  düzeyi MS atak döneminde remisyon döneminde göre istatistiksel olarak anlamli şekilde yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Hastaların remisyon dönemindeki serum IL-6 düzeyleri ile hastalığın atak profili arasında yapılan karşılaştırma istatistiksel olarak anlamli bulundu ( $p<0,05$ ).

6) MS olgularında BOS OKB pozitifliği %56,2 oranında bulundu. Yani güncel literatür ile uyumlu bulundu. Literatürle uyumlu şekilde alışmamızda BOS OKB pozitifliği ile EDSS değerleri arasında anlamli bir ilişki bulunmadı. Fakat yeni geliştirilmekte olan protein biomarkerlarının rutin kullanıma girmesi ile BOS incelemesinin prognostik değerinin artacağı düşünüldü.

7) MS hastalarında BOS protein değerleri; beyin sapı semptomları ile seyredenlerde en yüksek, serebellar semptomlar ile seyredenlerde ise en düşük oranda bulundu. Ancak hasta olguların atak profili ile BOS protein değerleri arasında yapılan karşılaştırma sonuçları genel olarak anlamli bulunmadı ( $p>0,05$ ).

8) MS hastalarında Igg indeks değerleri; motor semptomlar ile seyredenlerde en yüksek, beyin sapı semptomları ile seyredenlerde ise en düşük oranda bulundu. Hasta olguların atak profili ile Igg indeks değerleri arasında yapılan karşılaştırma istatistiksel olarak anlamli bulundu ( $p<0,05$ ).

9) MS olgularında atak ve remisyon dönemlerindeki serum sitokin düzeyleri EDSS değerleri ile karşılaştırıldı ve hastaların atak döneminde remisyon döneminde göre yüksek bulundu. EDSS değeri en çok motor ve serebellar semptomları olan hastalarda yüksek bulundu. Çalışmamızdaki hastaların Igg indeks değeri ile EDSS değeri arasında yapılan karşılaştırma da istatistiksel olarak anlamli bulundu. Klinik zrllğn göstergesi olan EDSS'de belirli değerlere ulaşılmasında hastalık başlangıç yaşının geç olması, ilk ataktan ikinci atağa kadar geçen sürenin kısa

olması, tanı konmasında gecikme ve progresif hastalık tipleri risk faktörleri olarak düşünüldü.

10) MS olgularında sitokin düzeyleri ile EDSS arasında anlamlı ilişkiler bulundu. Hastaların atak ve remisyon dönemlerindeki EDSS değeri ile serum IFN- $\gamma$  atak değeri arasında yapılan karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ). Serum IFN- $\gamma$  remisyon değeri ile atak dönemindeki EDSS değeri arasında pozitif ( $r=0,28$ ), remisyon dönemindeki EDSS değeri arasında negatif ( $r=-0,24$ ) bir korelasyon saptandı. Ayrıca olgularda atak ve remisyon dönemlerindeki EDSS değeri ile serum IL-6 remisyon değeri arasında yapılan karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ).

11) Sonuç olarak; çalışmamızda serum sitokin düzeylerinin MS'in atak ve remisyon döneminde olası etkilerinin belirlenmesi ve atak tanısı için pratik biyomarker geliştirilmesi amaçlanmıştır. Ancak araştırmamızın sonuçlarında Multipl Skleroz ile sadece serum IFN- $\gamma$  ve IL-10 düzeyleri arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir. Bu nedenle bu sitokinler MS'dehastalık aktivitesini değerlendirmede spesifik biyomarker olarak kullanılabilir, bu sitokinlere etkili medikasyonlar da MS'in medikal tedavisinde kullanılabilir. IL-10 gibi antiinflamatuarsitokinlerin koruyucu etkilerinin olmasından dolayı, MS tedavisinde bu sitokinlerinyapımını artıran tedavilerin etkili olabileceği söylenebilir. MS'in de içinde olduğu birçok inflamatuvar SSS hastalığının immünopatogenezindeproinflamatuvar sitokinler rol oynadığı için, gelecekte bu hastalıklarının tedavisindeantisitokin antikorlar veya sitokin reseptör antagonistleri gibi yeni tedavi seçeneklerikullanılabilir.

## 7.KAYNAKLAR

- Adams DO, Hamilton TA. The cell biology of macrophage activation. *Ann Rev Immunol* 1984;2:283-318.
- Adams DO, Hamilton TA. Molecular basis of macrophage activation: diversity and its origins. In: C.E. Lewis and J. O'D. McGee, eds. *The Macrophage*. Oxford University Pres, Oxford 1992;75-114.
- Ader R, Cohen N. Psychoneuroimmunology: conditioning and stres. *Ann Rev Psychol* 1993;44:53-85.
- Aeron E Miller, Fred D Lublin, Patricia K Coyle. *Multiple Sclerosis in Clinical Practice* (First ed) Taylor & Francis Group, London 2003, pp. 1-29, 103-29.
- Akbulut H, Bulut S, Berilgen MS, Kansız F. Serum Neopterin Levels In The Patients Of Multiple Sclerosis. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2005, 25:178-182
- Altıntaş A, Kantarcı O, Siva A. Multipl Skleroz'da sitokin düzeyleri. *Türk Nöroloji Dergisi*. 2000; 6: 1-9.
- Amedei A., Prisco D. and D'Elis MM..Multiple Sclerosis: The Role of Cytokines in Pathogenesis and in Therapies.*Int. J. Mol. Sci.* 2012, 13, 13438-13460; doi:10.3390/ijms131013438
- Arnold DL, Riess GT, Matthews PM, et al. Use of proton magnetic resonance spectroscopy for monitoring disease progression in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1994; 36: 76-82.
- Arpacı E, Mavioğlu H, Gedizlioğlu M, Çe P, Ture S. Benign multiple sclerosis: a retrospective survey and evaluation of descriptive clinical Criteria *JNS [Turkish]* 2007; 13: 264-269.
- Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol*. 2007; 61(4):288-99.
- Avsar T, Korkmaz D, Tütüncü M, Demirci NO, Saip S, Kamasak M, et al. Protein biomarkers for multiple sclerosis: semi-quantitative analysis of cerebrospinal fluid candidate protein biomarkers in different forms of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2012;18:1081-91.
- Ayşe Altıntaş, Orhun Kantarcı, Aksel Siva "Multipl Skleroz da sitokinlerin rolü". *Türk Nöroloji Dergisi* 1995; 4.
- Babbe H, Roers A, Waisman A, et al. Clonal expansion of CD8(+) T cellsdominate the T cell infiltrate in active multiple sclerosis lesions as shown bymicromanipulation and single cell polymerase chain reaction. *J Exp Med*. 2000;192: 393-404.
- Baggiolini M, Dewald B, Moser B. Human chemokines: an update. *Annu Rev Immunol*. 1997;15:675-705.
- Bar-Or A, Oliveira EM, Anderson DE, et al. Molecular pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 1999; 100: 252-9.4
- Bartosik-Psujek H, Stelmasiak Z. The interleukin-10 levels as a potentialindicator of positive response to interferon beta treatment of multiple sclerosispatients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2005 Dec 9; [Epub ahead of print].
- Bennett JL. Stüve O. Update on Inflammation, Neurodegeneration and Immunoregulation in Multiple Sclerosis: Therapeutic. Implications *Cli Neuropharmacol* 2009; 32: 121-32.
- Berdowska A, Zwirska-Korczala K. Neopterinmeasure-ments in clinical diagnosis. *J Clin Pharm Ther* 2001;26 319-29.
- Berry I, Ranjeva JP, Manelfe.C, et al. MRI visualization of multiple sclerosis lesions. *Rev Neurol (Paris)*. 1998; 154: 607-17.

- Bitsch A, Brück W. Differentiation of multiple sclerosis subtypes. *CNS Drugs* 2002;16:405-18.
- Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, et al. Acute axonal injury in multiple sclerosis: Correlation with demyelination and inflammation. *Brain*. 2000; 123:1174-83.
- Borish L, Aarons A, Rumbyrt J, Cvietusa P, Negri J, Wenzel S. Interleukin-10 regulation in normal subjects and patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;97:1288-1296.
- Bradley W.G, Daroff R.B. Multiple Sclerosis and Other Inflammatory Demyelinating Diseases of the central Nervous System. In: *Neurology in Clinical Practice*. USA, Butterworth-Heinemann, 2000:1431-1463.
- Bradley W, Daroff R, Fenichel G, Jankovic J. *Neurology in Clinical Practice Principles of Diagnosis and Management*, Fourth Edition, 2004. Part III, 60: 1631- 1664.
- Brex P, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2002; 346: 158-64.
- Chapel H, Haeney M, Misbah S, Snowden N (eds). *Essentials of Clinical Immunology* (4th ed). Oxford, Blackwell Science Ltd, 1999: 1-31.
- Clanet M, Berry I. Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 1998; 11: 299-303.
- Comabella M, Balashov K, Issazadeh S, et al. Elevated interleukin-12 in progressive multiple sclerosis correlates with disease activity and is normalized by pulse cyclophosphamide therapy. *J Clin Invest*. 1998; 102: 671-8.
- Compston A. *McAlpine's multiple sclerosis*. 2005.
- Compston A, Wekerle H. The genetics of multiple sclerosis. Compston A (editor). *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2006: 113-181.
- Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GP, Koopman WJ, Hader W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain : a Journal of Neurology* 1999;122 ( Pt 4):625-39.
- Cubitt CL, Lausch RN, Oakes JE. Differences in interleukin-6 gene expression between cultured human corneal epithelial cells and keratocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36: 330-336.
- Çelik Y. Multiple sclerosis'da ayırıcı tanı. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi*, 2009; 2: 67-75.
- Danilov AI, Andersson M, Bavand N, et al. Nitric oxide metabolite determinations reveal continuous inflammation in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2003; 136: 112-8.
- De Jongh RF, Vissers KC, Meert TF, Booij LH, De Deyne CS, Heylen RJ. The role of interleukin-6 in nociception and pain. *Anesth Analg* 2003; 96: 1096-1103.
- De Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, Figdor CG, de Vries JE. Interleukin-10 (IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med*. 1991;174:1209-1220.
- Doherty PC, Kaufmann SHE. Immunity of infection. *Current Opin Immunology* 1994; 6: 515-517.
- Dunn AJ. Interactions Between the Nervous System and the Immune System- Implications for Psychopharmacology- Chapter 69. In: Watson SJ, editor. *Psychopharmacology CD-ROM*. USA: American College of Neuropsychopharmacology Inc, Lippincott-Raven, 1998.
- Duran I, Martinez-Caceres EM, Brieva L, et al. Similar pro- and anti-inflammatory cytokine production in the different clinical forms of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2001; 7: 151-6.

Durum SK, Muegge K. Cytokines linking the immune and inflammatory systems: IL-1, TNF, IL-6, IFN- $\alpha\beta$  and TGF- $\beta$ . Eds: Rich, R.R.R, Fleisher TA, Schwartz BD (Eds). *Clinical Immunology Principles and Practice* New York 1995; pp. 350-362.

Ebers GC. Natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2004;10:8–15.

Emre M. *Temel Nöroloji*. 1. Baskı 2012;1111-1141.

Eraksoy M, Akman Demir G. Merkezi sinir sisteminin myelin hastalıkları: İçinde Öge E, Baykam B (editor). *Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Nöroloji*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2011;603-30.

Erdem MT, Gulec AI, Kiziltunc A, ve ark. Increased serum levels of tumor necrosis factor alpha in lichen planus. *Dermatology* 2003; 207: 367-370.

Erhan Oğul. *Klinik Nöroloji*. İçinde: Egemen İdman, Ö. Faruk Turan, *Demyelinizan Hastalıklar* (Birinci baskı). Nobel & Güneş, İstanbul 2002, ss.15985.

Erken E. Kemokinler. *Aktüel Tıp Dergisi* 1998 ; 3: 110-112.

Erken E. Sitokinler. *Aktüel Tıp Dergisi* 1998; 3: 98-109.

Farrokhi M, Etemadifar M, Alavi MS, Zarkesh-Esfahani SH, Behjati M. TNF-alpha Production by Peripheral Blood Monocytes in Multiple Sclerosis Patients and Healthy Controls. *Immunological Investigations*, 2015. 44:6, 590-601

Feinstein A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Canadian Journal of Psychiatry Revue Canadienne de Psychiatrie* 2004;49:157–63.

Ferrante P. The puzzling natural history of multiple sclerosis: a challenge for the research and care. *J. Neurovirol.* 2000; 6 (Suppl 2): 1-3.

Fox NC, Jenkins R, Leary SM, Stevenson VL, Losseff NA, Crum WR, et al. Progressive cerebral atrophy in MS: a serial study using registered, volumetric MRI. *Neurology* 2000;54:807–12.

Freidin M, Bennett MV, Kessler JA. Cultured sympathetic neurons synthesize and release the cytokine interleukin 1 beta. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89(21):10440-3.

Fredrikson S, Eneroth P, Link H. Intrathecal production of neopterin in aseptic meningo-encephalitis and multiple sclerosis. *Clin Exp Immunol* 1987;67:76-81.

Fredrikson S, Link H, Eneroth P. CSF neopterin as a marker of disease activity in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1987;75:352-5.

Furlan R, Rovaris M, Martinelli Boneschi F, et al. Immunological patterns identifying disease course and evolution in multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol.* 2005; 165: 192-200.

Gilroy J. *Temel Nöroloji*. Türkçe 1. baskı (çev. Karabudak R.) Ankara: Güneş Kitabevi, 2002:199-224.

Giovannoni G, Lai M, Kidd D. Daily urinary neopterin excretion as an immunological marker of disease activity in multiple sclerosis. *Brain* 1997;120:1-13.

Giovannoni G, Miller DH, Losseff NA, et al. Serum inflammatory markers and clinical/MRI markers of disease progression in multiple sclerosis. *J Neurol* 2001;248:487- 95.

Gironi M, Bergami A, Brambilla E, et al. Immunological markers in multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2000; 21(4 Suppl 2): 871-5.

Hamerlinck FF. Neopterin: A review. *Exp Dermatol* 1999;8:167-76.



Harriman W, Volk H, Defranoux N, Walb M. Immunoglobulin class switch recombination. *Ann Rev Immunol* 1993;11:361-384.

Hauser SL, Doolittle TH, Lincoln R, et al. Cytokine accumulations in CSF of multiple sclerosis patients: frequent detection of interleukin-1 and tumor necrosis factor but not interleukin-6. *Neurology*. 1990; 40: 1735-9.

Hickey WF. The pathology of multiple sclerosis: a historical perspective. *J Neuroimmunol*. 1999; 98: 37-44.

Hohnoki K, Inoue A, Koh CS. Elevated serum levels of IFN-gamma, IL-4 and TNF-alfa/unelevated serum levels of IL-10 in patients with demyelinating disease during the acute stage. *J Neuroimmunology* 1998;87:27-32

Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, Confavreux C, Giovannoni G, Galetta SL, et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *Journal of Neurology* 2009;256:405–15.

Imamura K, Suzumura A, Hayashi F, Marunouchi T. Cytokine production by peripheral blood monocytes/macrophages in multiple sclerosis patients. *ActaNeurol Scand*. 1993; 87: 281-5.

Javed A, Reder AT. Therapeutic role of beta-interferons in multiple sclerosis. *Pharmacol Ther*. 2006; 110: 35-56. Epub 2005 Oct 17.

Jun-hua Z, Yu-guang H. The immune system: a new look at pain. *Chinese Medical Journal* 2006; Vol.119 No.11:930-938.

Kasper LH, Shoemaker J. Multiple sclerosis immunology: The healthy immune system vs the MS immune system *Neurology* 2010; 5: 2-8.

Keegan BM, Noseworthy JH. Multiple sclerosis. *Annual Review of Medicine* 2002;53:285–302.

Kılıçturgay K. İmmunolojiye giriş. 3. Basım. Bursa: Güneş ve Nobel Tıp Kitabevleri 1994; 72-83.

Kieseier BC, Hemmer B, Hartung HP. Multiple sclerosis – novel insights and new therapeutic strategies. *Curr Opin Neurol*. 2005; 18: 211-20.

Kilpatrick L, Harris MC. Cytokines and the inflammatory response In: Polin RA, Fox WW (eds). *Fetal and Neonatal Physiology* (9th ed). Philadelphia: WB Saunders, 1998: 1967-1979.

Kishimoto T. The biology of IL-6. *Blood* 1989; 74: 1-10.

Kokuludağ A, Gümüşiş G, Doğanavşargil E. Sitokinler. *Klinik Romatoloji, Ege Romatoloji* 1999;39-47.

Kouwenhoven M, Teleshova N, Ozenci V, et al. Monocytes in multiple sclerosis: phenotype and cytokine profile. *J Neuroimmunol*. 2001; 112: 197-205.

Kremenutzky M. Primary progressive MS. *International MS Journal / MS Forum* 2003;10:89–95.

Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983; 33: 1444-52.

Lance D, Blumhardt. *Dictionary of Multiple Sclerosis* (First ed). Taylor & Francis Group, London 2004.

Lewis P, Rowland. Merritt's Neurology. In: James R. Miller (eds), *Multiple Sclerosis* (10th ed). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000, pp. 77392.

Licinio J, Kling M.A, Hauser P. Cytokines and brain function: relevance to interferon alpha-induced mood and cognitive changes. *Seminars in Oncology*, 1998; 25(suppl.1):30-38.

Lin R, Charlesworth J, van der Mei, Taylor BV, The genetics of multiplesclerosis. *Pract Neurol*. 2012 Oct;12(5):279-88. doi: 10.1136/practneurol-2012000276.

- Link H. The cytokine storm in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 1998; 4: 12-5.
- Link J, Soderstrom M, Olsson T, et al. Increased transforming growth factorbeta, interleukin-4, and interferon-gamma in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1994; 36: 379-86.
- Lublin FD, Miller AE. Multipl skleroz ve santral sinir sisteminin diğer demiyelinizan hastalıkları: In Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM. *Neurology in Clinical Practice.* Çeviri editörü: Tan E, Özdamar SE. Beşinci edisyon. İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık; 2008; 1583-1615.
- Lunding J, Midgard R, Vedeler CA. Oligoclonal bands in cerebrospinal fluid:a comparative study of isoelectric focusing, agarose gel electrophoresis and IgG index. *Acta Neurologica Scandinavica* 2000;102:322-5.
- Marinero M, Kiyano H, VanCott JL, et al. Vaccine for selective induction of Th1 and Th2 cell responses and their roles in mucosal immunity. In: Kagnoff MF, Kiyono H, eds. *Essentials of Mucosal Immunology.* San Diego, Calif: Academic Pres;1996: 461-475.
- Mastermann T, Ligers A. HLA-DR15 is associated with lower age at onset in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2000;48:211-219.
- McDonald W , Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lub lin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol,* (2001);50(1):121-7.
- McDonnell G V, Hawkins SA. Primary progressive multiple sclerosis: increasing clarity but many unanswered questions. *Journal of the Neurological Sciences* 2002;199:1-15.
- Merrill JE, Strom SR, Ellison GW, Myers LW. In vitro study of mediators of inflammation in multiple sclerosis. *J Clin Immunol.* 1989; 9: 84-96.
- Mirza M. Multipl Sklerozun etyoloji ve epidemiyolojisi. *Erciyes Tıp Dergisi.* 2002; 24: 40-7.
- Money DP, O'Reilly, Gamelli RL. Tumor necrosis factor and wound healing. *Ann Surg.* 1990; 211: 124-9
- Moore KW, O'Garra A, de Waal Malefyt R, Vieira P, Mosmann TR. Interleukin-10. *Ann Rev Immunol* 1993;11: 165-90.
- Multiple Sclerosis- National clinical guideline for diagnosis and management in primarand secondary care. Copyright © Royal College of Physicians of London 2004
- Muraro PA, Bielekova B. Emerging Therapies for Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics.* 2007; Vol. 4, 676- 692.
- Nathan CF. Secretory products of macrophages. *J Clin Invest* 1987;79:319326.
- Navikas F, Matusевич D, Soderstrom M, Fredrikson S, Kıvısakk P, Ljungdahl A, Hojeberg B, Link H. Increased interleukine -6 expression in blood and cerebrospinal fluid mononuclear cells in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 1996;64:63-69
- Navikas V, Link J, Palasik W, et al. Increased mRNA expression of IL-10 inmononuclear cells in multiple sclerosis and optic neuritis. *Scand J Immunol.*1995; 41: 171-8.
- Neuhaus O, Kieseier BC, Hartung HP. İmmunosuppressive Agents in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2007; 4, 654- 660
- Noronha A, Toscas A, Jensen MA. Interferon beta decreases T cell activation and interferon gamma production in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 1993; 46:145-53.

- O'Connor PW, Li D, Freedman MS et al. A phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis. *Neurology* 2006;66:894-900
- O'Connor P. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. An overview. *Neurology*, 2002;59:1-33.
- O'Connor P, SandbergWollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinschenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011; 69 (2): 292-302.
- Olek MJ, Dawson DM. Multiple sclerosis and other inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, eds. *Neurology in Clinical Practice*. 3rd ed. Boston: Butterworth Heinemann; 2000.p.1431-65.
- Ott M, Demisch L, Engelhardt W, Fischer PA. Interleukin- 2, soluble interleukin-2-receptor, neopterin, L-tryptophan and  $\beta$ 2- microglobulin levels in CSF and serum of patients with relapsing-remitting or chronic-progressive multiple sclerosis. *J Neurol*1993;241:108-14.
- Özenci V, Kouwenhoven M. Multiple Sclerosis is associated with an imbalance between tumor necrosis factor-alpha and IL-10-secreting blood cells that is corrected by interferon beta treatment. *Clin Exp Immunol*, 2013;120:147-153
- Papanicolaou DA. The pathophysiologic roles of IL-6 in human disease. *Ann Intern Med* 1998;128:127-137.
- Parslow TG. The Immune Response. In: Stites DP, Terr AI, Parslow TG. Eds *Medical Immunology*. 9th ed. 1997;63-73.
- Pegram M, Mitsuyasu RT. Immune Modulation Interferons and Interleukins. In: Rich RR, Fleisher TA, Schwartz BD, Shearer WT, Strober W. eds. *Clinical Immunology, Principles and Practice* Mosby Year book 1996;2030-2045.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, Poser CM, Vesna VB. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: an historical review. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 106 (2004) 147–158
- Poser CM, Brinar VV. Diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2001; 103: 1-11.
- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of Neurology*. 1983;13:227-231.
- Prat E, Martin R. The immunopathogenesis of multiple sclerosis. *J Rehabil Res Dev*. 2002; 39: 187-99.
- Reder AT, Genc K, Byskosh PV, Porrini AM. Monocyte activation in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 1998; 4: 162-8.
- Revel M. Interferon- $\beta$  in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Pharmacol Ther*. 2003; 100: 49-62.
- Rieckmann P, Albrecht M, Kitzke B, et al. Cytokine mRNA levels in mononuclear blood cells from patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 1994; 44: 1523-6.
- Rieckmann P, Albrecht M, Kitzke B, et al. Tumor necrosis factor-alpha messenger RNA expression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis is associated with disease activity. *Ann Neurol*. 1995; 37: 82-8.

- Rinaldi L, Perini P, Calabrese M, Gallo P. Cyclophosphamide as second-line therapy in multiple sclerosis: benefits and risks. *Neurological Sciences : Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2009;30 Suppl 2:S171-3.
- Ringheim GE, Burgher KL, Heroux JA. Interleukin-6 mRNA expression by cortical neurons in culture: evidence for neuronal sources of interleukin-6 production in the brain. *J Neuro Immunol* 1995;63: 113-123.
- Romagnani S. Human TH1 and TH2 subsets: doubt no more. *Immunol Today* 1991;12:256-257.
- Romagnani S. T-cell subsets (Th1 versus Th2). *Annals of Allergy, Asthma, Immunology* 2000;85:9-21.
- Rothwell NJ, Luheshi G. Pharmacology of interleukin-1 actions in the brain. *Adv Pharmacol.* 1994;25:1-20.
- Rowland LP. *Merritt's Textbook of Neurology*. 4th ed. Baltimore: Neurol In Press, 2006: 804-826.
- Rudick RA, Cutter G. Interferon-beta for multiple sclerosis: long-term benefits *Ann Neurol* 2007; 61:283-85.
- Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galeta SL, Radue EW, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 911-923.
- Rudick RA, Ransohoff RM. Cytokine secretion by multiple sclerosis monocytes. Relationship to disease activity. *Arch Neurol.* 1992; 49: 265-70.
- Schlupe M, van Melle G, Henry H, et al. In vitro cytokine profiles as indicators of relapse activity and clinical course in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 1998; 4:198-202.
- Scott K, Durum and Joost J. Macrophage-derived mediators: Interleukin 1, Tumor Necrosis Factor, Interleukin 6, Interferon and Related Cytokines. *Fundamental immunology*. Second edition, William E. Paul (Ed). New York: Raven Press Ltd 1989;639-656.
- Selmaj K, Raine CS, Cannella B, Brosnan CF. Identification of lymphotoxin and tumor necrosis factor in multiple sclerosis lesions. *J Clin Invest.* 1991; 87: 949-54.
- Sharief MK. Cytokines in multiple sclerosis: pro-inflammation or proremyelination? *Mult Scler.* 1998; 4: 169-73.
- Sharief MK, Thompson EJ. In vivo relationship of tumor necrosis factor alpha to blood-brain barrier damage in patients with active multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 1992; 38: 27-33.
- Shaw CE, Dunbar PR, Macaulay HA, Neale TJ. Measurement of immune markers in the serum and cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients during clinical remission. *J Neurol* 1995;242:53-8.
- Siva A, Radhakrishnan K, Kurland LT, et al. Trauma and multiple sclerosis: a population-based cohort study from Olmsted County, Minnesota. *Neurology.* 1993; 43: 1878-82.
- Skender-Gazibara M, Dozic DC, Jovanovic V, Dozic S. Etiopathogenesis of multiple sclerosis. *Arch Oncology* 2001; 9: 8-10.
- Soldan SS, Alvarez Retuerto AI, Sicotte NL, et al. Dysregulation of IL-10 and IL-12 p40 in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2004;146: 209-15.
- Sotelo J, Martínez-Palomo A, Ordoñez G, Pineda B. Varicella-zoster virus in cerebrospinal fluid at relapses of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2008;63(3):303.
- Speciale L, Sarasella M, Ruzzante S, et al. Endothelin and nitric oxide levels in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *J Neurovirol.* 2000; 6 Suppl 2: 62-6.

Sturzebecher S, Maibauer R, Heuner A, Beckmann K, Aufdembrinke B. Pharmacodynamic comparison of single doses of IFN-beta 1a and IFN-beta 1b in healthy volunteers. *J Interferon Cytokine Res* 1999;19:1257-64.

Taşdemir N, Karaca EE, Ece A, Yücel Y, Dikici S, Taşdemir MS. Multiple Sclerosis: Relationships Between Cytokines, MRI Lesion Burden, Visual Evoked Potentials and Disability Scores. *European Journal of General Medicine*, Vol. 7, No. 2, April-June, 2010, pp. 167-173

Terken Baydar, Sezin Palabıyık and Gönül Şahin."Neopterin:Today's Popular Biyomarker? Review"  
*Turkish JI of Med Scien* 2009;29(5):1280-91

Thompson AJ, Montalman X, Barkhof F, Brochet B, Filippi M, Miller DH, Polman CH, Stevenson VL, McDonald WI. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann Neurol*. 2000; 47(6): 831-835.

Tılg H, Dinarello CA, Mier JW. IL-6 and APPs anti-inflammatory and immunosuppressive mediators. *Immunol Today* 1997;18:428-432

Tokgöz G. Sitokinler. *Klinik immünoloji*. 1997;11:85-100.

Trabattoni D, Ferrante P, Fusi ML, et al. Augmented type I cytokines and human endogenous retroviruses specific immune responses in patient with acute multiple sclerosis. *J Neurovirol*. 2000; 6 Suppl 2: 38-41.

Tracey KJ, Vlassara H, Cerami A. Cachectin and tumor necrosis factor. *Lancet* 1999;2:1122-1126.  
Tracey KJ. Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ . *The Cytokine Handbook*. New York: Academic Press 1994;289-304.

Trapp BD, Bo L, Mork S, Chang A. Pathogenesis of tissue injury in MS lesions. *J Neuroimmunol*. 1999; 98: 49-56.

Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338:278-85.

Trojano M, Paolicelli D, Tortorella C, Iaffaldano P, Lucchese G, Di Renzo V, et al. Natural history of multiple sclerosis: have available therapies impacted long-term prognosis? *Neurologic Clinics* 2011;29:309-21.

Turan ÖF. Multiple sclerosis. Oğul E (editor). *Klinik Nöroloji*, Bursa: Nobel & Güne G, 2002: 171-185.

Türk Boru U, Alp R, Sur H, Gul L. Prevalence of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, İstanbul, Turkey. *Neuroepidemiology* 2006; 27:17-21.

Vaday GG, Lider O. Extracellular matrix moieties, cytokines and enzymes: dynamic effects on immune cell behaviour and inflammation. *J Leukocyte Biol* 2000;67:149-159.

Valentina Durastanti, Alessandra Lugaresi, Placido Bramanti, Mariapia Amato, Paulo Bellantonio, Giovanna De Luca, Orietta Picconi, Roberta Fantozzi, Laura Locatelli, Annalisa Solda, Edoardo Sessa, Rocco Totaro, Silvia Marino, Valentina Zipoli, Marino Zorzon and Enrico Millefiorini. Neopterin production and tryptophan degradation during 24-months therapy with interferon beta-1a in multiple sclerosis patients. *Jof Translat Med* 2011, 9:42.

Vitkovic L, Varolomeeve EE, Malinin NL, Kovalenko AV, Boldin MP. Tumor necrosis factor receptor and fas signalling mechanisms. *Annu Rev Immunol* 1999;17:331-367.

Vitkovic L, Boackaert J, Jackue C. Inflammatory cytokines: Neuromodulators in normal brain. *J Neurochem* 2000; 74:457-471.

Vladic A, Horvat G, Vukadin S, Sucic Z, Simaga S. Cerebrospinal fluid serumprotein levels of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha), Interleukin-6 (IL-6)and soluble Interleukin-6 Receptor (sIL-6R gp80) in multiple sclerosis. *Cytokine*.2002; 20: 86-9.

Vukusic S, Confavreux C. (Natural history of multiple sclerosis). *Presse Médicale* (Paris, France : 1983) 2010;39:359–62.

Yuceyar N, Taskiran D, Sagduyu A. Serum and cerebrospinal fluid nitrite and nitrate levels in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2001; 103: 206-11.

Walter G. Bradly, Robert B. Daroff, Gerald M. Fenichel, et al. *Neurology in Clinical Practice*. In: Michael J. Olek, David M. Dawson (eds), *Multiple Sclerosis and Other Inflammatory Demyelinating Diseases of the Central Nervous System* (3rd ed). Butterworth-Heinemann, Woburn 2000, pp. 1431-65.

Weber MS, Hemmer B. Cooperation of B Cells and T Cells in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Results Probl Cell Differ* 2010; 51: 115-26.

Wergeland S, Beiske A, Nyland H, et al. IL-10 promoter haplotype influence oninterferon treatment response in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2005; 12: 171-5.

Willer CJ, Dyment DA, Rish NJ. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sklerozis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 12877-12882.

Wilier J.C, Ebers G.C. Susceptibility to multiple sclerosis: interplay between genes and environment. *Current Opinion in Neurology*. 2000;13:241-247.

William's Textbook of Endocrinology, Wilson JD, 9th ed., Saunder's Company, 1998;229 -230.

W. Ian McDonald, John H. Noseworthy. *Multiple Sclerosis 2*. In: Roland Martin, Claudia F. Lucchinetti, W. Brück, (eds). *Immunology, Pathology and Pathogenesis* (First ed) Butterworth-Heinemann, Philadelphia 2003, pp. 33-113.

Wilson CJ, Finch CE, Cohen HJ. Cytokines and cognition--the case for a head-to-toe inflammatory paradigm. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(12):204156.

Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, Coyle PK, Ford C, Johnson K, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Neurology* 2007;61:14–24.

Woodrooffe MN. Cytokine production in the central nervous system. *Neurology*. 1995; 45(6 Suppl 6): 6-10.

Zhao B, Schwartz JP 1998. Involvement of cytokines in normal CNS development and neurological disease: recent progress and perspectives. *J Neurosci Res* 1998;52: 7-16.

## 8. ÖZET

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

### **Multipl Skleroz Hastalarında Atak ve Remisyon Dönemlerinde Serum Sitokin Düzeylerinin Karşılaştırılması, Özürlülük Ölçeği (EDSS) ile İlişkisi**

**Hazırlayan: ASLIHAN GEZER**

**NÖROLOJİ Anabilim/Bilim Dalı**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ / Konya, 2016**

#### **Giriş:**

Multipl Skleroz, demiyelinizasyon, inflamasyon ve dejenerasyonla seyreden progresif seyirli, özürlülüğe yol açan bir hastalıktır. Etyopatogenezinde immun sistemin rol oynadığı bilinen MS'deki inflamasyonda sitokinler önemli görevlere sahiptir. Sitokinler hücrel ve humoral immun yanıtı düzenlenmesinde rol olarak MS'de relaps ve remisyonların oluşumuna katkıda bulunurlar.

#### **Amaç:**

MS'de sentezlenen sitokinlerin hastalığın gelişiminde nasıl bir rol oynadıkları belirsizliğini korumaktadır. Ayrıca MS'de hastalık aktivitesini gösteren objektif bir belirteç bulunmamaktadır. Çalışmamızda MS'de serum sitokin düzeylerinin atak ve remisyon dönemlerinde değişip değişmediği ve bunun Özürlülük Ölçeği ile ilişkisi araştırıldı.

#### **Gereç ve yöntemler:**

Çalışmamıza 29 MS olgusu (atak ve remisyon) ve 29 kontrol olmak üzere toplam 58 kişi alındı. Çalışmaya kabul edilen kişilerin atak ve remisyon dönemlerinde olmak üzere iki kez, antikoagulan içermeyen vakumlu tüplere venöz kan örnekleri alındı. Santrifüj edilip serumları ayrılarak serum sitokin düzeyi ölçümleri için -80° C deki derin dondurucuda saklandı. Çalışma günü tek seansta ve aynı ekip tarafından serumdan TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-10, IL-6 ve Neopterin düzeyleri ölçüldü. Tüm katılımcıların aynı kişi tarafından genel fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı, "EDSS" puanları hesaplandı. İstatistiksel değerlendirme için SPSS for Windows 18,0 programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma olarak belirlenip, gruplar karşılaştırıldı ve  $p < 0,05$  ise anlamlı kabul edildi. Yine serum sitokin düzeyleri, Özürlülük Ölçeği arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldı.

#### **Bulgular:**

MS'lilerin yaş ortalaması  $33,26 \pm 11,50$ , kontrollerin  $29,28 \pm 7,90$  olarak hesaplandı. Gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yaş bakımından anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). MS'in başlangıç şekli en sık %38,5 ile Optik Nörit, ikinci sırada ise %23,1 ile duyuşal semptomlar olarak belirlendi. Hastalığın atak profilinde ise en sık %38,5 ile duyuşal semptomlar saptandı. IFN- $\gamma$  ve IL-10 düzeyleri MS'lilerde anlamlı yüksek bulundu ( $p < 0,05$ ). Ancak Neopterin, IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerinde anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ). Serum sitokin düzeylerinden IFN- $\gamma$  atak değeri ve serum IL-6 remisyon değeri ile EDSS değeri arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p < 0,05$ ). Serum IFN- $\gamma$  remisyon değeri ile atak dönemindeki EDSS değeri arasında pozitif ( $r = 0,28$ ), remisyon dönemindeki EDSS değeri arasında negatif ( $r = -0,24$ ) bir korelasyon bulundu. MS olgularında immunmodülatör ilaç kullananlar ile kullanmayanlar arasında serum sitokin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).

### **Sonuç:**

MS olgularında Optik Nörit ve duyuşal semptomların daha sık görüldüğü; MS'lilerde serum sitokin düzeylerinde anormallikler olabileceğı; serum sitokinlerinden sadece IFN- $\gamma$  ve IL-10'un atak ve remisyon dönemlerinde anlamlı yüksek olduğu ve sitokinlerden IFN- $\gamma$ 'nın EDSS değeri ile anlamlı korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Bunun yanında sitokinlerden IL-6 ve TNF- $\alpha$  ile otoimmün hastalıkların aktivite ve yaygınlığını gösteren bir belirteç olan Neopterin'in atak ve remisyon dönemleri karşılaştırıldığında anlamlı korelasyon bulunamamıştır. Bu nedenle IFN- $\gamma$  ve IL-10 gibi sitokinler MS'de hastalık aktivitesini değerlendirmede spesifik biyomarker olarak kullanılabilir ve bu sitokinlere etkili medikasyonlar da MS'in medikal tedavisinde kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:**Multipl Skleroz; Sitokin; EDSS





## 8. SUMMARY

T.C.  
SELÇUK UNIVERSITY  
MEDICINE FACULTY

### **Comparison of Serum Levels in the Period of Attack and Remission in Multiple Sclerosis Patients, It's Relation with Defectiveness Scale (EDSS)**

**Prepared by: ASLIHAN GEZER**

**DEPARTMENT of NEUROLOGY / SCIENCE**

**PhD in MEDICINE / Konya, 2016**

#### **Introduction:**

Multiple Sclerosis is a disease that causing demyelination, inflammation, progressive coursing beholding with degeneration and defectiveness. It is known that the cytokines in inflammation in MS in which etiopathogenesis immune system plays role, have important duties. Cytokines are taken roles in order to regulation of cellular and immune response and contribute formation of relapse and remissions in MS.

#### **Aim:**

The uncertainty is protected about that how cytokines synthesized in MS play a role in development of the disease. In addition, an objective determiner indicating disease activity in MS is not present. In our study, it is investigated that cytokines levels in the period of attack and remission are changed or not and its relation with defectiveness scale in MS.

#### **Material and Method:**

In our study, 29 MS case (attack and remission) and 29 control namely totally 58 person has been under debate. The venous blood samples of person who accepting the study, have been taken twice to the vacuum tube that not containing anticoagulant impending in the periods of attack and remission. Their serums have been separated by centrifuging and they are kept in deep freezer at  $-80^{\circ}$  for measurements of serum cytokines level. The working day, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-10, IL-6 and Neopterin levels from serum were measured by same team at one session. Physical and neurological examination of all the participants were carried out, their "EDSS" scores were calculated. For statistical evaluation, programme SPSS for Windows 18.0 was used. The results were determined as mean  $\pm$  standard deviation, the groups were compared and accepted as significant if  $p < 0.05$ . Also, it was investigated that whether there is any correlation between serum cytokines levels and Defectiveness Scale.

#### **Evidences:**

The average of age was calculated as  $33.26 \pm 11.50$  for MS's and  $29.28 \pm 7.90$  for controls. When the groups were compared it was not found a significant difference statically (if  $p < 0.05$ ) from point of view of age. The beginning style/form of MS were determined as sensorial symptoms, firstly the most frequently 38.5% with optic neuritis and secondly with 23.1%. In case of the attack profile of disease sensorial symptoms were determined most frequently with 38.5%. The levels of IFN- $\gamma$  and IL-10 in MS's were found highly significant ( $p < 0.05$ ). But it could not be found significant difference the levels of Neopterin, IL-6 and TNF- $\alpha$  ( $p > 0.05$ ). It was found significant relation between IFN- $\gamma$  attack value from levels of serum cytokines and serum IL-6 remission value with value of EDSS ( $p > 0.05$ ). A negative correlation ( $r = 0.24$ ) was found between EDSS values. Additionally, it was not found

significant difference ( $p>0.05$ ) between levels of serum cytokines in MS cases, between the patients who are taking immunomodulator medicine or not.

**Conclusion:**

It is determined that in MS cases, optic neuritis and sensorial symptoms are observed more frequent; in MS's it will be abnormalities in their serum cytokine levels, only IFN- $\gamma$  ve IL-10 from serum cytokines are highly significant in the period of attack and remission and IFN- $\gamma$  from cytokines have significant correlation with EDSS value. Furthermore, When the attack and remission periods of IL-6 and TNF- $\alpha$  from cytokines with Neopterin that is an indicator showing activity and prevalence of autoimmune diseases are compared it could not found significant correlation. Therefore, the cytokines as IFN- $\gamma$  ve IL-10 can be used as specific biomarker in evaluation of disease activity in MS and the medications effective on cytokines can also be used medical treatment of MS.

**Key Words:**Multiple Sclerosis; Cytokines; EDSS



## 10. EKLER

### EK-1: Genişletilmiş zrllk Durum leği (Expanded Disability Status Scale -EDSS) :

Fonksiyonel sistemler

Piramidal fonksiyonlar

0. Normal

1. zrllk olmaksızın anormal belirtiler

2. Minimal zrllk

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

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

5. Parapleji, hemipleji veya belirgin kuadriparezi

6. Kuadripleji

9. Bilinmeyen

Serebellar Fonksiyonlar

0. Normal

1. Özürlülük olmaksızın anormal belirtiler

2. Hafif ataksi

3. Orta derecede gövde ya da ekstremitte ataksisi

4. Tüm ekstremitelerde şiddetli ataksi

5. Ataksi nedeniyle koordine hareketleri yapmada yetersizlik

9. Bilinmeyen

Beyinsapı Fonksiyonları

0. Normal

1. Yalnızca bulgular

2. Orta derecede nistagmus ya da diğer hafif zrllkler

3. Şiddetli nistagmus, belirgin ekstraoküler güç kaybı ya da diğer kraniyal sinirlerde orta derecede yetersizliği

4. Belirgin dizatri ya da belirgin diğer özürllükler

5. Yutma ya da konuşma yeteneğinin kaybı

9. Bilinmeyen

Duyusal Fonksiyonlar

0. Normal

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

2. Bir ya da iki ekstremitede dokunma, ağrı ya da pozisyon duyusunda hafif azalma ve/ veya bir veya iki ekstremitede vibrasyon duyusunda orta derecede azalma veya üç ya da dört ekstremitede tek başına vibrasyon kusuru.

3. Bir ya da iki ekstremitede dokunma veya ağrı ya da pozisyon duyusunda orta derecede azalma ve/veya temel olarak vibrasyon kaybı; ya da üç-dört ekstremitede hafif derecede dokunma ağrı ve/veya orta derecede tüm duyu testlerinde bozukluk.

4. Bir ya da iki ekstremitede, tek başına veya kombine, dokunma veya ağrı duyusunda belirgin azalma ve derin duyu kaybı veya ikiden fazla ekstremitede orta derecede dokunma ağrı ve/veya ağır derin duyu kaybı.

5. Bir ya da iki ekstremitede duyu kaybı veya baş altındaki vücudun hemen tamamında dokunma veya ağrı duyusunda orta derecede azalma ve/veya derin duyu kaybı.

6. Kafa altında kalan bölümlerde temel olarak duyu kaybı

9. Bilinmeyen

Bağırsak ve Mesane Fonksiyonları

0. Normal

1. İdrara başlamada hafif derecede duraklama, idrara sıkışma hissi, idrar yapamama

2. Orta derecede idrar duraklaması idrara sıkışma, barsak ve mesanede retansiyon ya da nadir idrar kaçıрма

3. Sık idrar kaçıрма

4. Neredeyse devamlı olarak kateterizasyon gereği

5. Mesane işlevlerinin kaybı

6. Barsak ve mesane işlevlerinin kaybı

9. Bilinmeyen

Görsel (optik) Fonksiyonlar

0. Normal

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

2. Daha kötü gözde en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/30 ile 20/59 arasında

3. Daha kötü gözde geniş skotom ya da görme alanlarında orta derecede azalma, fakat en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/60 ile 20/99 arası

4. Daha kötü gözde görme alanlarında belirgin azalma ve en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/100 ile 20/200 arasında; üçüncü dereceye ek olarak daha iyi gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az

5. Daha kötü gözde en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/200 den az: dördüncü dereceye ek olarak daha iyi gözde en fazla görme keskinliği 20/60 veya daha az

6. Beşinci dereceye ek olarak daha iyi gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az

9. Bilinmeyen

Serebral (mental) Fonksiyonlar

0. Normal

1. Sadece duygulanımda değişiklik(EDSS skorunu etkilemez)

2. Zihinsel aktivitede hafif azalma

3. Zihinsel aktivitede orta derecede azalma

4. Zihinsel aktivitede belirgin azalma (orta derecede kronik beyin sendromu)

5. Demans ya da şiddetli veya yetersiz kronik beyin sendromu

9. Bilinmeyen

Diğer:

1. Yok

2. MS'e bağlanabilen diğer nörolojik bulgulardan herhangi biri

9. Bilinmeyen

0.0 Normal nörolojik muayene fonksiyonel sistemlerin (FS) tümünde 0 derece

0.5 Özürlülük yok, bir FS' de minimal bulgu

1.0 Özürlülük durumu yok birden fazla FS' de minimal bulgu (birden fazla FS'de 1. derece)

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

2.5 İki FS' de minimal özürlülük (İki FS 2 diğerleri 0 veya 1. derece)

3.0 Bir FS de orta derecede özürlülük (bir FS 3. derece diğerleri 0 veya 1) ya da üç veya dört FS' de hafif özürlülük (üç/dört FS 2. derece, diğerleri 0 veya 1) hasta tamamen ambulatuvar

3.5 Tam ambulatuvar hasta, ancak bir FS de orta derecede özürlülük (bir FS'de 3. derece ) ve bir veya iki FS'de 2. derece veya beş FS'de 2. Derece (diğerleri 0 veya 1)

4.0 Yardımsız tam ambulatuvar hasta. Bir FS'de 4. derece ağır özürlülük (diğerleri 0 veya 1) günde 12 saat ve üzerinde kendine yetebilen hasta, ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ve dinlenmeden 500 metre civarında yürüyebilir.

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

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

5.5 Yardımsız ya da dinlenmeksizin yaklaşık 100 metre yürüyebilir; özürlülük günlük aktiviteleri engelleyecek kadar ağırdır. (Genel olarak bir FS'de 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 gününü geçiremez, motor tekerlekli sandalye gerekebilir. (Genel olarak FS ve eşdeğerleri 4. derece bozukluk veren birden fazla FS)

8.0 Esas olarak yatağa ya da sandalyeye bağımlı, ya da tekerlekli sandalye hareket edebilir, 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 ve üstü dereceleri içerir)

9.0 Ümitsizce yatağa bağımlı; iletişim kurabilir ve yemek yiyebilir (genel FS Eşdeğerlerinin çoğu grade 4+ kombinasyonları).

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

10.0 MS' e bağlı ölüm.

## **Ek-2: Türkiye Multipl Skleroz Çalışma Grubu (TUMSSG) Formu**

**Hasta:** \_\_\_\_\_

**Adı – soyadının başharfleri**

Formun ilk doldurulduğu tarih: \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_ Yaş: \_\_

Cinsiyet: K E

Dosya no:

Primer olarak izleyen hekim:

### **DEĞİŞKEN OLMAYAN DATA**

Demografik Veriler

\_\_ / \_\_ / \_\_\_\_ Doğum tarihi (gün /ay/ yıl, örn. 01/04/1976)

\_\_ \_\_ Doğum yeri (00-il kodu, 98- yurt dışı, 99- bilinmiyor)

\_\_\_ 15 yaşına kadar en çok yaşadığı yer (00-il kodu, 89-yurt dışı, 99-bilinmiyor)

\_\_\_ Medeni durumu (1-bekar, 2-evli, 3-boşanmış/ayrı, 4-dul, 5- diğ er, 9-bilinmiyor)

\_\_\_ Meslek (01-ev hanımı, 02-öğrenci, 03-memur, 04-sağlık görevlisi, 05-güvenlik görevlisi, 06-çifçi, 07-işçi, 08-emekli, 09-işsiz, 10-esnaf 11-yönetici; 12-diğ er, 99-bilinmiyor)

\_\_\_ Çalışma durumu / hastalığın doğrudan etkisine göre değerlendirilecek (1-çalışıyor; 2-kısıtlı çalışabiliyor; 3-çalışmıyor, 4-malülen emekli, 5-diğ er, 9-bilinmiyor)

\_\_\_ Sosyoekonomik düzey (1-üst, 2-orta üst, 3- orta-alt, 4-alt, 5-diğ er, 9-bilinmiyor)

\_\_\_ Sosyal güvence (1-emekli sandığı, 2-SSK, 3-Bağ-Kur; 4-özel sigorta, 5- kurum sigortası (banka vb), 6-yeşil kart, 7-güvencesi yok, 8-diğ er, 9-bilinmiyor)

\_\_\_ Öğrenim düzeyi / son bitirdiği okul

-- Toplam eğitim yılı

### Özgeçmiş:

\_\_\_ Özgeçmiş (1-özellik taşıyor - diğ er otoimmün hastalıklar, aşı vb, 2- özellik taşıyor – genetik hastalık, 3-diğ er, 9-bilinmiyor)

### Soygeçmiş:

\_\_\_ Ailede MS (1-var, 2-yok, 3- şüpheli, 4-diğ er, örneğin izole sendromlar, 9-bilinmiyor)

\_\_\_ Ailede MS var ise kimde olduğunu belirtiniz (1-annede, 2-babada, 3-kızkardeşte, 4-erkek kardeşte, 5- birden fazla kardeşte, 6-kızında, 7-oğlunda, 8-ikizinde, 9-diğ er,

\_\_\_ Ailede bilinen otoimmün hastalık (1- var, 2- yok, 3-şüpheli, 4-diğ er, 9-bilinmiyor)

(otoimmün hastalık varsa hangi hastalık olduğunu belirtiniz)

### Klinik Bilgi

-- / -- Hastalığın başlama tarihi –ilk semptom (ay/yıl, örn 03/1999)

\_\_\_ Başlangıç şekli(1-monosemptomatik, 2-polisemptomatik-monoregional/tek yerdeki tek lezyonla açılanabilir, 3-polisemptomatik-poliregional/farklı yerlerde farklı lezyonlarla açıklanacak çoğul semptomlar, 4- polisemptomatik/yerleşimin tek veya çoğul olduğu belirlenemiyor, 5-diğ er, 9-bilinmiyor) **Hastanın ifadesine göre başlangıç yakınmaları**

(1-var, 2-yok, 9-bilinmiyor)

\_\_\_ Görme bozukluğu

\_\_\_ Çift görme

\_\_\_ Baş dönmesi

\_\_\_ Güç kaybı

\_\_\_ Hissizlik, uyuşma, karıncalanma

\_\_\_ Dengesizlik



- Yürüme bozukluğu
- İstemsiz hareket
- İdrar veya gaita kontrol bozukluğu, cinsel fonksiyon bozukluğu
- Davranış bozukluğu, kişilik değişikliği, bilişsel bozukluk
- Yorgunluk
- Diğer

### **Başlangıç semptomları**

(1-var, 2-yok, 9-bilinmiyor)

- Optik nörit/vizyon kaybı
- Diplopi
- Vertigo
- Dizartri
- Fasial parezi, myokimi
- Nevralji
- Diğer kranial nöropatlere ait semptomlar (örn. disfaji)
- Hemiparezi
- Paraparezi
- Tetraparezi
- Triparezi
- Monoparezi
- Parestezi, Disestezi
- Hipoestezi, Anestezi
- Beceriksiz el
- Tremor (el, baş)
- Gövde ataksisi
- Ekstremitte ataksisi
- Sfinkter bozukluğu (üriner, anal)
- Cinsel fonksiyon bozukluğu
- Lhermitte belirtisi
- Psikişik bozukluklar
- Kognitif bozukluk
- Patolojik yorgunluk (fatigue)
- Diğer

### **Başlangıç bulguları**

(1-var, 2-yok, 9- bilinmiyor)

- Optik nörit/fundoskopik bulgular
- Görme keskinliği ve/veya renk görme kaybı
- Nistagmus
- Göz hareketlerinde kısıtlılık
- Yüz hareketlerinde kısıtlılık
- Piramidal bulgular
- Sensoriel bulgular
- Serebellar bulgular
- Diğer

### **Başlangıç semptom ve bulgularına göre olası lokalizasyon(lar)**

(1-evet 2-hayır, 9-bilinmiyor)

- \_\_\_ Optik sinir
- \_\_\_ Beyinsapı
- \_\_\_ Serebral hemisferler
- \_\_\_ Serebellum
- \_\_\_ Medulla spinalis
- \_\_\_ Diğer
- \_\_\_ Lokalizasyon belirlenmiyor

### **Hastalığın tipi**

- 1- primer progresif /PP-MS,
- 2.yineleyici progresif,/RP-MS,
- 3- Tek atak progresif /SP

### **İlk ataktan önce etken (iki ay içinde) 1-var 2- yok 3-diğer**

- \_\_\_ Viral vd aşı 1-var 2- yok
- \_\_\_ İnfeksiyon 1-var 2- yok
- \_\_\_ Zayıflama (1 ayda 5kg veya daha fazla) 1-var 2- yok
- \_\_\_ Travma 1-var 2- yok
- \_\_\_ Hamilelik 1-var 2- yok
- \_\_\_ Postpartum 1-var 2- yok
- \_\_\_ Stress / emosyonel travma 1-var 2- yok
- \_\_\_ Diğer 1-var 2- yok (\_\_\_\_\_)

### **Beyin Omurilik Sıvısı**

\_\_\_ IgG İndeksi (1-normal, 2- artmış, 3- bakılmadı, 4. bakıldı, bilgi yok, 5-diğer, 9-bilinmiyor)

Bakıldıysa değerini belirtiniz: \_\_\_\_\_

\_\_\_ BOS-OKB (1-pozitif, 2-negatif, 3- bakılmadı, 4- bakıldı, bilgi yok, 5-bakıldı, güvenilir değil, 6-diğer, 9- bilinmiyor)

\_\_\_ BOS proteini (1- normal,2- artmış, 3- bakılmadı, 4- bakıldı, bilgi yok,6-diğer, 9-bilinmiyor)

Protein değerini belirtiniz: \_\_\_\_\_ mg/ml

\_\_\_ BOS hücre (1- hücre sayısı  $\leq 5$ , 2- hücre sayısı = 5-50, 3- hücre sayısı  $\geq 50$ , 4-diğer, 9-bilinmiyor)

Bakıldıysa değerini belirtiniz: \_\_\_\_\_/mm<sup>3</sup>

\_\_\_ Ağırlıklı hücre tipini belirtiniz (1-lenfosit, 2-polimorf nükleer hücre,3-mikst, 4-atipik, 5-diğer, 9-bilinmiyor)

### **DEĞİŞKEN DATA**

Değerlendirme Ölçekleri/EDSS (Expanded Disability Status Scale) Değeri (00.0, 01.0, 01.5.....10.0, 999-bilinmiyor)

