

SSK
ANKARA EĞİTİM HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ
Klinik Şefi: Doç. Dr. M. Fevzi ÖZTEKİN

**RELAPSİNG-REMITTING MULTİPL SKLEROZ'UN
GLATİRAMER ASETAT İLE TEDAVİSİNDE
BOS TNF- α KONSANTRASYONLARININ
MONİTARİZASYONU**

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
111945

Dr. Mutlu VARDAR
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Neşe ÖZTEKİN

ANKARA
2002

ÖNSÖZ

27 Ocak 1998 tarihinde SSK Ankara Eğitim Hastanesi Nöroloji Kliniğinde uzmanlık eğitimime başladım.

Asistanlık dönemim boyunca, bilgi ve deneyimlerini sabırla bizlere aktaran ve her zaman desteğini gördüğüm Klinik Şefimiz Doç. Dr. M. Fevzi ÖZTEKİN'e,

Mesleki bilgi ve çalışkanlığı ile bizlere örnek olan ve tez çalışmamda yakın desteğini gördüğüm Doç. Dr. Neşe ÖZTEKİN'e,

Geniş deneyimlerinden faydalandığım Başasistanımız Uzm. Dr. Erden AYTAÇ'a,

Eğitimimin bir parçası olan rotasyon dönemlerinde yakın ilgilerini gördüğüm ve bilgilerinden faydalandığım; Doç. Dr. Haluk ÖZBAY'a, Doç. Dr. Mehmet YILDIZ'a ve Prof. Dr. Gülhis DEDA'ya,

Bu araştırmanın istatistiksel değerlendirmelerindeki katkıları nedeniyle Yüksel Vardar'a ve laboratuvar çalışmalarındaki katkı ve emekleri nedeniyle Gülseren Özuludağ'a,

Birlikte bir çok güzel anıyı paylaştığım asistan arkadaşlarıma,

Bu dört yıllık dönemdeki özverileri için sevgili eşim Aysun ve oğlum Alptekin'e teşekkür ederim.

Mutlu Vardar
Şubat 2002

KISALTMALAR

MS	:Multipl Skleroz
MRG	:Manyetik Rezonans Görüntüleme
RRMS	:Relapsing-Remitting Multipl Skleroz
PPMS	:Primer Progressif Multipl Skleroz
SPMS	:Sekonder Progressif Multipl Skleroz
PRMS	:Progresif Relapsing Multipl Skleroz
SSS	:Santral Sinir Sistemi
BOS	:Beyin Omurilik Sıvısı
KBB	:Kan Beyin Bariyeri
GA	:Glatiramer Asetat
TNF	:Tümör Nekrozis Faktör
IL	:İnterlökin
ELISA	:Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay
EAE	:Eksperimental Allerjik Ensefalomiyelit
HLA	:Human Lökosit Antijen
MHC	:Major Histokompatibilite Kompleksi
EBV	:Epstein-Barr Virüsü
IMN	:İnfeksiyöz Mononükleoz
IFN	:İnterferon
PLP	:Proteolipid Protein
MBP	:Miyelin Bazik Protein
MOG	:Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein
MAG	:Myelin Associated Glycoprotein
IVMP	:İntravenöz Metilprednizolon
Gd	:Gadolinium
TCR	:T hücre reseptörü
APC	:Antijen sunucu hücre
TCC	:T hücre klonları
LFA	:Lymphocyte Function Associated Antigen

VLA	:Very Late Activation Antigen
ICAM	:Intercellular Adhesion Molecule
VCAM	:Vascular Cell Adhesion Molecule
MMPs	:Matriks Metalloproteinazlar
TNF-R	:Tümör nekrozis faktör-alfa reseptörü
TGF	:Transforming Growth Factor
PAF	:Platelet Aktivating Factor
DIC	:Dissemine intravasküler koagulasyon
FASL	:FAS Ligand
TRAIL	:TNF-Related-Apoptosis Inducing Ligand
NGF	:Nerve Growth Factor
RANTES	:Regulated upon Activation, Normal T cells, Expressed and Secreted
IP	:İnterferon inducible protein
MCP	:Monocyte Chemoattractant Protein
DARC	:Kemokinler için duffy antijen reseptörü
TIMP	:Tissue İnhibitors Metalloproteinases
CTLA	:Cytolytic T-Lymphocyte Antigen
INOS	:İndüklenebilen Nitröz Oksit Sentetaz
PDGF	:Platelet kökenli büyüme faktörü
IGF	:Insulin Like Growht Factor
MLF	:Mediyal longitudinal fassikül
EDSS	:Expanded Disability Status Scale
VEP	:Görsel uyarılmış potansiyeller
SEP	:Somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller
BAEP	:Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyeller
AA	:Amino asit
Lp	:Lomber ponksiyon
KCFT	:Karaciğer fonksiyon testleri
PS	:Psödötümör Serebri

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1. Giriş ve Amaç

Bölüm 2. Genel Bilgiler

- i. Tanım ve tarihçe
- ii. İnsidans ve epidemiyoloji
 - a) Başlangıç yaşı
 - b) Cinsiyet özellikleri
 - c) Coğrafi özellikleri
 - d) Göç özellikleri
 - e) Çevresel özellikleri
 - f) Irksal özellikleri
- iii. Etiyoloji
 - a) Viruslar
 - b) Genetik yatkınlık
- iv. Patolojisi
- v. İmmunolojisi
 - I. Glial hücreler
 - II. Nöronlar
 - III. Otoantijenler
 - IV. Hücresel immünite
 - V. Humoral immünite
 - VI. Sitokinler
 - VII. Kemokinler
 - VIII. Adezyon molekülleri
 - IX. Matris metalloproteazları
 - X. Kostimulatörler
- vi. Demiyelinizasyon
- vii. Remiyelinizasyon
- viii. Klinik bulgular
 - a) Motor bulgular
 - b) Duyusal bulgular
 - c) Görsel bulgular
 - d) Kraniyal sinir bulguları
 - e) Serebellar bulgular

- f) Otonomik fonksiyon bozuklukları
 - g) Diğer bulgular
- ix. Laboratuvar bulguları
 - a) BOS incelemesi
 - b) Uyarılmış Potansiyeller
 - c) Görüntüleme yöntemleri
- x. Tanı kriterleri
- xi. Sınıflandırma
- xii. M. Skleroz varyantları
 - a) Marburg Varyantı
 - b) Balo'nun Konsantrik Sklerozu
 - c) Devic Hastalığı
 - d) Schilder Hastalığı
- xiii. Tedavi
 - I. Akut Atak tedavisi
 - II. İmmünmodülatör tedavi
 - A. Glatiramer asetat
 - B. İnterferonlar

Bölüm 3. Materyal ve Metodlar

- A. Çalışmaya alınma kriterleri
- B. Çalışmadan dışlanma kriterleri
- C. Hastalarda çalışma öncesi yapılan incelemeler
- D. Klinik amaçlar
- E. MRG amaçları
- F. BOS analiz amaçları
- G. Rutin tetkik amaçları

Bölüm 4. Bulgular

Bölüm 5. Tartışma

Bölüm 6. Özet

Bölüm 7. Kaynaklar

Bölüm 1. Giriş ve Amaç

Multipl Skleroz (MS) santral sinir sisteminin sık görülen kronik, inflamatuvar, demiyelinizan bir hastalıdır. Patolojik olarak multifokal alanlarda, aksonların rölatif olarak korunduğu demiyelinizasyon, oligodendrosit kaybı ve astroglial skar oluşumu ile karakterizedir. Tipik klinik formları olmakla beraber çok değışken atipik formlarda da görülebilir (1).

Hastalık sıklıkla genç erişkin dönemde ortaya çıkar ve 20 – 40 yaşları arasında pik yapar. Genç erişkin dönemdeki nörolojik kökenli özörlölüğün en sık nedenidir ve kadınlar erkeklerden daha fazla etkilenmektedir. Dünyada 1.000.000'dan fazla MS hastasının olduğu düşünölmektedir. Hastalığın prevalansı enlemlere göre farklılık göstermekte, en sık ılıman iklimlerde görölmektedir (2).

Geçtiğimiz birkaç yıl içinde yapılan immünolojik, patolojik ve Manyetik Rezonans Görüntölleme (MRG) çalışmalarının kanıtları MS'in tek bir antiteden çok bir hastalık spektrumunu olabileceğini göstermektedir (3). Hastalığın kesin nedeni bilinmemektedir. Ebers tarafından gözden geçirilen delillerin çoğu genetik olarak yatkınlığı olan ve saptanmamış çevresel etmenlere maruz kalan kişilerde gelişen immün kökenli bir hastalık olduğunu doğrulamaktadır (4).

MS hastalarında Santral Sinir Sisteminde (SSS) periventriküler makrofaj infiltrasyonu ve lenfosit varlığının gösterilmesi MS'in otoimmün bir hastalık olduğunu göstermektedir (5). Sistemik kompartımanlarda sensitize olan miyelin antijenine spesifik otoreaktif T-hücrelerinin Kan Beyin Bariyerini (KBB) geçerek self antijeni tanıyıp, SSS'de inflamatuvar işlemi başlattığı T-hücre aracılı bir hastalık olması kuvvetle muhtemeldir (6,7).

MS'in kesin tedavisi bulunmamaktadır. Klinik çalışmalar immünomodölör tedavinin (interferonlar ve glatiramer asetat) hastalığı tedavi etmemekle beraber, tekrarlamalar ve düzelmelerle seyreden MS'te hastalık aktivitesini ve işlev bozukluğunu azalttığını göstermiştir (8).

Çalışmalar Relapsing-Remitting Multipl Skleroz'da (RRMS), Glatiramer Asetat (GA) tedavisinin relaps hızını azalttığını ve özürölüğün ilerlemesini yavaşlattığını göstermektedir. MRG ile izlenen hastalık aktivitesi ve lezyon yükünde de azalma tespit edilmiştir (9).

Yine yapılan çalışmalarda MS hastalarının beyinlerinde, Beyin Omurilik Sıvısında (BOS) ve kanlarında çeşitli sitokinlerin ve bunların reseptörlerinin konsantrasyonlarının artmış olduğu gösterilmiştir (10). MS tipik olarak proinflamatuvar sitokin Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF- α) ve anti-inflamatuvar sitokin İnterlökin-10'un (IL-10) esas rolü oynadığı etkin bir inflamatuvar reaksiyon ile karakterizedir (11). TNF- α periferel kan mononükleer hücreleri ve glial hücreler tarafından üretilen pleiotropik Th1 tipi bir sitokindir. İn vitro çalışmalarda TNF'in miyelinotoksik bir etkisinin olduğunu ve oligodendrositlerde apoptoz oluşturduğunu göstermektedir (12).

Bazı çalışmalarda MS hastalarında serum ve BOS'ta yükselmiş TNF- α düzeyleri ve bunun hastalık progresyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu nedenle sitokinlerin hastalık seyrinin izlenmesinde ve tedavinin monitarizasyonunda faydalı olabileceği düşünülmektedir (13).

Biz çalışmamızda, klinik olarak kesin RRMS tanısı almış hastalara GA tedavisi başlayarak, bir yıl süreyle takiplerini gerçekleştirdik. Hastalarımızdan tedavi öncesi ve tedavinin 3, 6, ve 9. aylarında lomber ponksiyon ile BOS alarak, ELISA yöntemi ile TNF- α analizlerini yaptık. Çalışmamızda proinflamatuvar sitokin TNF- α 'nın normal bireylerle, MS hastalarındaki BOS düzeylerinin karşılaştırılması ve GA tedavisinin MS hastalarının BOS TNF- α düzeylerine etkisinin incelenmesi amaçlandı. Ayrıca hastalarımızın tedavi öncesi yıllık relaps oranları ile tedavi dönemindeki yıllık relaps oranlarını karşılaştırdık.

Bölüm 2. Genel Bilgiler

i. Tanım ve Tarihçe

MS sıklıkla genç erişkin yaşta başlayan kronik, inflamatuvar, demiyelinizan bir hastalıktır ve patolojik olarak beyaz cevherde multipl alanlarda inflamasyon, demiyelinizasyon ve glial skleroz oluşumu ile karakterizedir (14).

Hastalığın patolojik tanımı ilk olarak 1838'de Carswell ve 1841'de Cruveilheir tarafından yapılmıştır. Jean Cruveilheir hastalığın ayrıntılı nöropatolojik özelliklerini sunduğu 4 vaka yayınlamıştır. 1849'da Frerichs spinal sklerozu, klinik ve patolojik tabloyu ve motor bozuklukların tarifini vermiştir (15,19).

MS, bugünkü anlamıyla klinik ve patolojik özellikleriyle ilk olarak 1868'de Jean Martin Charcot tarafından tanımlanmıştır. Charcot hastalığı tanımlamış, primer patolojik sürecin miyelinin selektif yıkımı ile ortaya çıktığını ve demiyelinizasyon alanlarında skleroz oluştuğunu göstermiş ve hastalığa *La Sclerose en Plaques* adını vermiştir. 1870'te ilk tanı kriterlerini (nistagmus, intansiyonel tremor, konuşma bozukluğu) Charcot triadı olarak tanımlamıştır. Daha sonra hastalığın relapsing-remitting karakterini ve MS'in optik nörit, miyelitik ve psödobulber bozuklukla ilişkisini tanımladı. 1932'de Patte ve Schaltenberg MS'in hayvan modeli olan Eksperimental Allerjik Ensefalomyeliti (EAE) geliştirdiler ve mikroskopik incelemelerle MS'in immun sistemin bir hastalığı olduğuna karar verdiler. 1942'de Kabat, MS hastalarının BOS'larında IgG artışı tespit etti ve 1970'lerde Tourtellote BOS'ta IgG endeksini yayınladı (15,19).

MS'de bulguların çok çeşitli olması nedeniyle tanı açısından kolaylık sağlamak amacıyla tanı kriterleri oluşturulması yoluna gidilmiştir. 1954'te Allison-Millar, 1965'te Schumacher, 1972'de Mc Alpine, 1976'te Rose kriterleri yayınlanmıştır. Günümüzde en çok kullanılan 1983 yılında yayınlanan Poser kriterleridir (16).

ii. İnsidans ve Epidemiyoloji

MS'in kadınlarda, beyaz ırkta, ılıman ve soğuk iklim kuşağında yaşayanlarda, ailesinde MS hastalığı olanlarda, sosyoekonomik düzeyi yüksek olan toplumlarda ve kentsel alanlarda yaşayanlarda daha sık görüldüğü düşünülmektedir (24).

a) Başlangıç Yaşı

Hastalığın başlangıç yaşı 10-60 yaşları arasında değişmekte ve 20-40 yaşları arasında pik yapmaktadır. 10 yaş öncesi ve 60 yaş sonrası görülmesi nadirdir. 60 yaşından sonra görülen nadir geç başlangıçlı vakalar vardır. Yaşla ilgili insidans araştırıldığında başlangıç riskinin puberteden hemen sonra ortaya çıktığı, 30 yaşına doğru hızla arttığı ve altıncı dekatta hızla düştüğü tespit edilmiştir. Vakaların 2/3'ü, 20-40 yaşları arasında başlar. Bauer ve Hanefeld'in 660 hastalık serisinde hastaların %70'de semptomlar 21-40 yaşlarında başlıyordu. %12,4'ünde 16-20 yaşlarda, %12,8'inde de 41-50 yaşları arasında başlıyordu. En genç hasta 3 yaşında en yaşlısı da 67 yaşındaydı (14). RRMS erken başlama eğilimindedir ve ortalama 25-29 yaşlarında başlar. Sekonder progressif forma dönüşmesi ortalama 40-44 yaşlarında olmaktadır. PPMS ise ortalama 35-39 yaşlarında başlar (1).

b) Cinsiyet Özellikleri

Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi MS'de kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Kadın erkek oranı 2/1 ile 3/1 arasında değişmektedir. Geç başlangıçlı vakalarda oranlar birbirine yaklaşmakta ve denk olmaya eğilim göstermektedir (14).

c) Coğrafi Özellikleri

MS'in ekolojik risk faktörlerinin anlaşılması için bölgesel ve küresel hastalık prevalansının bilinmesi gereklidir. Dünya üzerinde MS insidansının coğrafik enlemlerle korelasyon gösterdiği bilinmektedir. Kuzey yarımkürede prevalans güneyden kuzeye gidildikçe, güney yarımkürede ise kuzeyden güneye gidildikçe artmakta ve 65° kuzey ve güney enlemin yukarı ve aşağısında tekrar azalmaktadır. Prevalans Ekvator'da 1/100.000 iken Kuzey Amerika'da 173/100.000'e kadar yükselmektedir. Yüksek, orta ve düşük prevalansa sahip 3 kuşak tanımlanmıştır. Yüksek prevalans

bölgeleri prevalansın 30/100.000'den fazla olduğu bölgeler olup kuzey ve güneyde 45°-65° enlemleri arasında kalan bölgedir. Bu alanlar Kuzey ve Orta Avrupa, Güney Kanada, Kuzey ABD, Yeni Zellanda ve Güney Avusturalya'dır. Orta prevalans bölgesi prevalansın 5-30/100.000 olduğu bölgeler olup Güney Avrupa, Güney ABD, Güney Afrika ve Orta Asya'yı kapsar. Düşük prevalans bölgelerinde prevalansın 5/100.000'nin altında olduğu alanlardır. Bunlar Japonya, Çin, Latin ve Güney Amerika ve Ekvatorial Afrika'dır. Ancak enlemlere göre coğrafi prevalans dağılımında değişiklikler olmaktadır. Örneğin Britanya'da prevalans 85/100.000 iken, aynı enlemlerde bulunan Japonya'da sadece 1,4/100.000'dir. Yine çok yakın mesafeler arasında önemli farklılıklar olabilmektedir. Örneğin Sicilya'da prevalans 53,8/100.000, Malta'da ise 8/100.000'dir. Bu sonuçlar çevresel faktörler kadar genetik ve ırksal faktörlerinde önemini göstermektedir (1,4,14,17,18).

d) Göç Özellikleri

MS'in epidemiyolojisi ile ilgili araştırmaların çoğunda MS prevalansının yüksek olduğu bir bölgeden daha düşük prevalanslı bir bölgeye erken yaşlarda (15 yaş altı) göç edenlerde, hastalığı geliştirme riskinin azaldığı gösterilmiştir. 14-15 yaş sonrası göç edenlerde ise MS'in ortaya çıkış riski yaşamının ilk 15 yılını geçirdiği toplumdaki prevalans oranlarına benzerdir. Britanya'dan Güney Afrika'ya 15 yaş sonrası göç eden beyazlarda MS riskinin yüksek insidansına karşı 15 yaş altında göç edenlerde ya da Güney Afrika doğumlu beyazlarda düşük insidans tespit edilmektedir. Bu sonuçlar bireyin yaşamının ilk 15 yılını geçirdiği toplum ve ülkenin çevresel faktörlerinin MS'in ortaya çıkışında önemli rol oynadığını düşündürmektedir (14,17).

e) Çevresel Özellikler

İklim koşulları ve viral etkenler üzerinde en fazla durulan konulardır. MS prevalansı ile kış mevsimi arasında özellikle düşük ısı ve yüksek nem oranı arasında tutarlı ilişkiler rapor edilmektedir. Kızamık, kızamıkçık, kabakulak, suçiçeği, Epstein-Barr Virüsü (EBV) ve İnfeksiyöz Mononükleoz (IMN) gibi bazı viral ajanlarla, MS arasındaki ilişki konularında çok sayıda araştırma yapılmaktadır(14).

f) Irksal Özellikler

Dünyada MS prevalans oranları irksal farklılıklarla ilişki göstermektedir. Beyaz ırkta risk yüksekken siyahlarda ve asyalılarda oldukça düşüktür. MS, Japonya, Çin, Kore gibi Uzakdoğu ülkelerinde ve eskimolarda çok düşük oranlarda görülmektedir. Afrika'daki siyahlarda yok denecek kadar az görülürken, ABD'de aynı yerleşim bölgelerinde yaşayan beyazlarla karşılaştırıldığında siyahlarda insidans çok daha düşüktür. Ancak ülkenin kuzeyine gidildikçe beyazlarda olduğu gibi siyahlarda da insidans artmaktadır. Bu da MS'de genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığını düşündürmektedir (14,17).

iii. Etiyoloji

Günümüze kadar MS'in etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu nedenle hastalığın genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel etmenlerin katkısıyla SSS'de gelişen sınırlı bir otoimmün yanıtla ortaya çıktığı düşünülmektedir.

a) Virüsler

Virüsler MS etyopatogenezindeki major çevresel faktör olarak kabul edilmektedir. Virüslerle olan demiyelinizasyon konusunda çok sayıda potansiyel mekanizma vardır. Virüsler direkt olarak oligodendrositleri enfekte ederek oluşturdukları demiyelinizasyonla hücre ölümüne neden olabilirler ve yine viral antijenler oligodendrosit hücre yüzeyi üzerinde veya miyelin içinde yerleşerek, immün sistemin miyeline saldırmasına neden olabilirler. Viral antijenler nöral antijenlerle çapraz reaksiyon verebilir ve her iki antijende moleküler taklitçilik yoluyla immün sensitizasyon yaratabilir. Virüslerin MS'in doğrudan nedeni olduğuna ilişkin bir kanıt yoktur. Fakat viral enfeksiyonun yardımcı rolü, hastalığın klinik başlangıcından sonrada oluşabilir. Doku transplantasyonu yoluyla MS pasif olarak transfer edilemez. Ko-kültür ve MS'li beyin dokusunun transmisyon çalışmaları ile virüs izole etme çalışmaları da başarılı olmamıştır (1,14,17).

Tablo-1'de MS'in etyopatogenezinde rol aldığı düşünülen ancak kesin olarak ispat edilmemiş ajanlar gösterilmiştir. EBV MS hastalarının

neredeyse %100'ünde seropozitif ve serum EBV IgG düzeyleri yüksektir. Primer EBV enfeksiyonunun demiyelinizasyon atakları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (20,21). Yeni yapılan Herpes Virus Tip-6 ile ilgili çalışmalarda bu virusun relapslarla ilgili olduğu iddia edilmektedir. Yine Clamidya Pnömonia'nın MS hastalarında sağlıklı kontrollere göre %16'ya karşılık %64 oranında daha sık tespit edilmiştir (4).

Tablo-1 MS ile ilişkili olduğu düşünülen enfeksiyonlar

- Herpes Virüs 1 ve 6	- B Burgdorferi	- Enterovirüs
- HTLV 1 ve 2	- Kızamık	- Retrovirüs
- EBV	- Kızamıkçık	- Herpes Zoster
- CMV	- Su çiçeği	- Koronavirüs
- Adenovirüs	- Kabakulak	- C. Pnömonia

b) Genetik yatkınlık

Aile çalışmaları MS hastalığına sahip bireylerin akrabalarında hastalık riskinin arttığını göstermektedir. Birinci derece akrabalarda bu risk 20-25 kat artmaktadır. Ailesinde MS bulunan bir bireyin hastalığı geliştirme riski %3'tür. İkiz çalışmalarında monozigotlarda %30 konkordans tespit edilirken 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 temele işaret etmektedir (2,4,14,17).

Ailesinde MS hastalığı olan bireylerde hastalık riskinin arttığına ait veriler ve ikizler arasında yapılan çalışmalar sonucu MS'te genetik faktörlerin rol oynadığı, ancak bunun daha çok bir genetik yatkınlık şeklinde olduğunu düşündürmektedir. MS hastalarında yapılan araştırmalarda bazı İnsan Lökosit Antijenlerine (HLA) kontrol gruplarından daha sık rastlanması dikkatleri bu yöne çekmiştir. Sınıf II Major Histokompatibilite Kompleksi (MHC Class II) antijenleri normalde sadece lenforetiküler sistem hücrelerinde bulunur ve T hücrelerinin bazı antijenleri tanımlarında rol oynar. MHC Sınıf II için gen kodları 6. kromozomda HLA-D bölgesinde (6p21.1-21.3) bulunur. MS hastalarında kontrol gruplarına

göre sık görülen HLA antijenlerinden başlıcaları; HLA-DR2, DR15, DR3, DR B1, B7, B18, A3, DQ A1, DQ B1, DQ6, ve Dw2 dir. Bu alellik ilişkiler popülasyonlar arasında farklılık gösterir. Örneğin beyazlarda Sınıf II haplotipi DR15, DQ6 ve Dw2 MS risk artışı ile ilişkilidir. Yaygın düşünce MS'in poligenik olduğu şeklindedir. MS ile ilişkisi olduğu düşünülen diğer genler 5q13-23, 7q21-22 ve 19q13'tür (2,4,14,15,17,22,23).

Sonuçta epidemiyolojik çalışmalar MS'in genetik yatkınlığı olan bireylerde, kritik bir yaş döneminde spesifik veya nonspesifik nörotropik bir enfeksiyona bağlı anormal immün reaksiyon sonucu olduğu fikrini desteklemektedir. Bu enfeksiyon birinci olaydan yıllar sonra izlenen inflamasyon ile tetiklenen organ spesifik otoimmün bir bozukluk ile sonuçlanmaktadır. Alternatif bir açıklamada, miyelinin hasar mekanizmasının inflamatuvar yanıt ile sonuçlanan, SSS'de periyodik değişikliklere yol açan, persistan sistemik bir viral enfeksiyon yada T hücre yanıtına yol açan SSS'nin viral bir enfeksiyonu olabileceğidir (17).

iv. Patolojisi

MS lezyonlarının temel özelliği aksonun göreceli olarak korunduğu, buna karşın gelişimini tamamlamış miyelin kılıfın seçici, periaksiye yıkımı ile seyreden demiyelinizasyondur. MS'in karakteristiği oligodendrositlerde meydana gelen ve immünolojik olarak düzenlenen hasardır. Plaklarda çok sayıda akson kesintisiz bir yol izler. Ancak miyelin kılıfının yokluğu sıçrayıcı tarzdaki iletimi (saltatory iletim) bozar ve sonuçta nörolojik defisit oluşturan aksonal iletim yavaşlaması olur. Ayrıca çok sayıda akson hasara uğrar ya da kaybolur. Bu işlemde nörolojik disfonksiyonu artırır. Akson kaybı hafif vakalarda %10'dan ağır vakalarda %80'e kadar değişkenlik gösterir. Akut ve kronik lezyonlarda şu olaylar gözlenir;

- KBB'i hasarı ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu
- Oligodendrosit hasarı ve demiyelinizasyon
- Astrositozis
- Akson hasarı
- Sınırlı remiyelinizasyon

KBB, SSS'ni periferik immün sistemden kısmen izole eder. Aktive olmuş periferik kan T lenfositleri, adezyon molekülleri ve serebral endotel

hücreleri arasındaki etkileşimden sonra KBB'ne penetre olabilirler. Bu MS patogenezinde başlatıcı olaydır. T lenfositler miyelin antijenlerine karşı otoimmün reaksiyonu başlatır, akson hasarı ve astrositik proliferasyon bunu izler (1,25).

SSS'de farklı boyutlarda ve rastgele dağılmış, multipl, keskin bir demarkasyon hattına sahip lezyonlar bulunur. Bu plaklar herhangi bir anatomik zon, nöroanatomik trakt veya sistemle sınırlanmamışlardır. Çoğunlukla serebrumun beyaz cevheri tutulmakla birlikte, gri madde veya nöroaksisin herhangi bir düzeyinde görülebilir. Lezyonların dağılımı rastgele olmasına karşın periventriküler beyaz cevherde daha sık bulunurlar. Ayrıca beyin sapı, serebellum, spinal kord ve optik sinir sıklıkla tutulur. Plaklar şekil ve boyut olarak irregülerdir ama tipik olarak keskin sınırlara sahiptir ve farklı yaşlardadır. Yeni plaklar devam eden inflamasyona bağlı olarak oluşan hiperemi nedeniyle pembe yada lipit parçalanmasına ve nötral yağ üretimine bağlı olarak sarımsı beyaz renklindedir. Kronik plaklar ise gliosis sebebiyle grimsi görülürler. MS plakları histolojik kriterlere göre; akut, kronik-aktif, kronik-inaktif ve gölge plaklar olarak ayrılabilir (1,19).

Akut plaklar pembe-beyaz hatta sarı olarak görülür. Mikroskopik olarak ödem, miyelin şişmesi, makrofaj ve lenfosit infiltrasyonu, endotel hücre aktivasyonu tespit edilir. Oligodendrosit sayısı azalmış, T hücre ve makrofaj sayısı artmıştır (19).

Kronik aktif plaklar akut plaklardan daha yaşlı görünümündedir. Ara sıra devam eden aktivite plağın sadece bir bölgesini etkilerken geri kalan bölüm sessizdir. Bu daha önceden var olan demiyelinizasyon işleminin yeniden aktive olduğunun göstergesidir. Kronik aktif bölgelerde miyelin yıkımı devam etmektedir. Köpüksü makrofajlar aktif olarak miyelini sindirirler, oligodendrositler oldukça azalmıştır ve lenfositler hem yıkımın olduğu alanlarda, hem perivasküler alanlarda hem de komşu sağlam bölgelerde izlenir. Demiyelinizasyon bölgesindeki astrositler aktif hale gelmiştir, akson hasarı bulunabilir (19).

Kronik inaktif plak genel olarak sessiz bir glial skar dokusudur. Normal miyelinin ani bir şekilde bittiği keskin sınırlar gösterir. Aktive olmuş astrositler tarafından oligodendrositlerin çok az olduğu yada hiç olmadığı

bir gliosis bölgesi oluşmuştur. Bu alana komşu bölgede monosit, T lenfosit ve plazma hücreleri gözlenir ve akson sayısı iyice azalmıştır (19).

Gölge plaklar, plak sınırına komşu alanda hilal şeklinde belirsiz görüntüler oluşturan veya tüm lezyonu kaplayan ince miyelin yapraklarının parsiyel varlığı ile karakterizedir. Bu lezyonlar tüm kronik MS vakalarında gözlenmemektedir. Bu alanların önceden demiyelinizasyona uğramış normal beyaz cevhere oturan yeni plakların remiyelinizasyonu ile oluştuğu düşünülmektedir (19).

v. İmmünolojisi

I. Glial Hücreler

a) Mikroglialar

SSS'deki glial hücrelerin 1/5'ni oluştururlar ve fagositik hücre havuzuna katkıda bulunurlar. Hareketsiz ve aktif olmak üzere 2 formda bulunurlar. Aktif form MS'de ve diğer inflamatuvar hastalıklarda doku hasarının başlamasında ve ilerlemesinde rol oynar. Lezyonun başlangıç aşamasında mikrogliaların yüzeylerinde Sınıf II MHC antijenlerinin (HLA-DR) ekspresyonu artar. Bu durum MS hastalarında beyaz cevherde

bozulması ile sonuçlanır. Aktive olmuş mikroglialının diğer bir rolü fagositozudur. Miyelinin antikor ve aktive olmuş kompleman fragmanları ile opsonizasyonu, hem bölgesel mikrogliaları hem de infiltre olan makrofajları çeker. Bu fagositlerde miyelin kılıfı soyarak aksonun çıplak kalmasına neden olur (25,26).

b) Astrositler

Astrositlerin proliferasyonu ve hipertrofisi MS lezyonlarının erken bir özelliğidir ve astroglotik skar oluşumuna neden olur. Bu hücrelerin sitoplazmaları genişler, hücre çıkıntıları sayısal olarak artar ve bol miktarda glial fibriler asit içerirler. Lezyonun evrimi ile astrositlerin sayısında göreceli olarak artar. Kronik plak reaktif astrositler, fibroblastlar ve çevre vasküler yapılardan gelen menengial hücrelerden oluşur. Astrosit skarı oligodendrosit prekürsor hücrelerinin içe doğru migrasyonuna engel olarak remiyelinizasyona bariyer oluşturur. Buna karşın reaktif astrositler önemli büyüme faktörlerinin sentez ve salınımını sağlar. Bunlar oligodendrosit prekürsorlarının proliferasyonunu uyarır ve içe doğru migrasyonunu sağlayan kimyasal-çekici etki gösterir. Farklı astrosit popülasyonlarının bu karışık rollerden sorumlu olup olmadığı yada aynı hücrelerin lezyonun

ortamda kalan oligodendrositlerden mi yoksa ortama göç eden oligodendrosit prekürsörlerinden mı olduğu olduğu anlaşılamamıştır. Yetişkin insan oligodendrositleri sadece kısmi ve yetersiz remiyelinizasyon yapabilir, kısıtlı bir proliferatif kapasiteleri vardır. Deneysel olarak beyinde demiyelinize alanlara enjekte edilen oligodendrosit prekürsörleri ve Schwann hücrelerinin, aksonları etkin bir şekilde miyelinize ettikleri gözlenmiştir (25,26).

II. Nöronlar

MS'de primer immünolojik cevap oligodendrosit ve miyeline yönlendirilmiş olmakla birlikte, ek olarak akson hasarında olmaktadır. Histolojik ve MR spektroskopik çalışmalar kronik MS'de özürlülüğün ilerlemesiyle pozitif korelasyon gösteren geniş sekonder akson kayıplarını göstermektedir. Daha yeni bulgular aksonal hasarın akut lezyonlarında özelliği olduğunu belirtmektedir. Akson ve oligodendrogia arasında resiprokal bir ilişki söz konusudur. Nöronal yaşam kısmen oligodendrositler tarafından salgılanan trofik faktörlere bağlıdır ve bu trofik faktörlerin tükenmesi aksonları olumsuz etkileyebilir. Aksonlarda

oluşturuyor ve bu nedenle tanımlanamamış olabilir. Ve yine nonmiyelin bir antijene karşı gelişen immün reaksiyon sonucunda miyelin hasarı oluyor olabilir (24). Miyelin Bazik Protein (MBP) ve Proteolipid Protein (PLP), miyelin proteinlerinin hemen hemen %80'nini oluştururlar. Miyelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG), Myelin Associated Glycoprotein (MAG) ve 2,3 cyclic nucleotide 3-phosphodiesterase (CNPase) miyelin formasyonu ve kararlılığından sorumlu bazı minor proteinlerdir. MBP bu proteinler içinde ensefalitogenik özelliğinden dolayı ilk otoantijen olarak nitelendirilmiştir. Sonraki alışmalarda MOG, PLP gibi diğer miyelin antijenlerinin de ensefalit yapıcı etkileri ortaya konmuştur (39).

a) Miyelin Bazik Protein

Bu kk molekl, miyelinin major protein bileşenidir ve ağırlıka %30'unu oluşturur. MBP adjuvanı ile birlikte verildiğinde hassas laboratuvar hayvanlarında EAE oluşturur. Yakın zamanlarda MS hastalarında spesifik olarak MBP ile reaksiyon veren T hrelerinin bulunması MBP'nin MS'de sorumlu antijen olabileceği ihtimalini desteklemektedir. Ancak bu hrelere sağlıklı bireylerin periferik kanlarında da rastlanmaktadır. Olsson ve ark. hem periferik kan hem de

Reindl ve ark. 130 MS hastası üzerinde yaptıkları araştırmalarda hastaların %28'inde MBP'ye karşı seropozitiflik saptamışlardır. Bu oranı, diğerk inflamatuvar nörölojik hastalığı olanlarda %47 olarak tespit etmişlerdir. AntiMBP Ab'ların frekansı erken MS'te düşüktür(%22), hastalığın progresyonu ile bu oran artar (%32), kronik progressif MS'te ise %40'a ulaşır. Buradan AntiMBP cevabının zamanla arttığı sonucuna ulaşılabilir (41).

Sonuçta MBP reaktif T hücrelerinin MS patogenezindeki potansiyel rolü; bunların aktivasyon durumu, SSS'de toplanmaları, klonal genişlemeleri ve MS hastalarının kanında sürekli var oluşları nedeniyle öne sürölmektedir (39).

b) Diğerk Aday Antijenler

PLP, EAE'ye neden olabilen ve miyelinin ağırlıkça %50'sini oluşturan bir proteindir. Bu proteini MS ile ilişkilendiren direkt bir veri yoktur. Ancak PLP reaktif T ve B hücreleri, MS'li hastalarda kontrollere oranla çok yüksek düzeylerde bulunmuştur ve BOS düzeyleri kandan 30-40 kat daha yüksektir (34).

MOG ve MAG miyelinin minör bileşikleri olup otoantijen olabilecekleri

AntiMOG Ab yüksekliği geiciyken, MS hastalarında bu durum persistandır (41). Karni ve ark. MS hastalarında AntiMOG Ab'larının varlığını ve spesifitesini değerlendirmek için yaptıkları çalışmada; MS hastaları ve diğer nörolojik hastalığı olan grupta, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında MOG ve MBP'ye karşı antikorları hem BOS hem de kanda anlamlı derecede yüksek buldular ve AntiMOG Ab'larının yüksekliğinin MS için spesifik olmadığına karar verdiler. Çünkü benzer durum diğer nörolojik hastalığı olanlarda da söz konusuydu (42).

MOG ve PLP reaktif T hücreleri ensefalitogeniktir. Bu durumda ya farklı hastalarda farklı antijen, hastalığın başlangıç safhasında otoimmün cevapta rol oynuyor olabilir ya da asıl cevap MBP'ye yönelmiş olsa bile KBB'nin yıkılmasının ardından devamlı demiyelinizasyon sonucu ortaya çıkan diğer miyelin komponentleri, T hücrelerinin bunlara duyarlı olmasına neden oluyor olabilir (39).

IV. Hücresel İmmünite

Sağlıklı insanların periferik kanında vücudun kendi antijenlerine bağlanabilen reseptörler taşıyan T hücreleri bulunur. Böyle otoreaktif bir hücre uygun bir antijen sunan hücrenin sunduğu bir antijenle karşılaşırsa, inflamatuvar bir reaksiyon olabilir. MBP ve SSS'nin diğer antijenlerine spesifik, potansiyel otoreaktif T hücrelerinin insan kanında bulunduğu gösterilmiştir. Normal insanlarda bu hücrelerin nasıl kontrol altında tutulduğu bilinmemektedir. Muhtemel mekanizmalar, periferik klonal inaktivasyon (anergi) ve supresyondur. Yani MS hastalarının periferik kanlarında MBP reaktif T hücrelerinin bulunması tek başına hastalık oluşturmak için yeterli değildir. Dinlenme durumundaki otoreaktif T hücreleri KBB'ni geçemez. MS patogenezinde ilk adım periferdeki MBP reaktif T hücrelerinin aktif hale geçmesidir. Bu aktivasyonun nasıl meydana geldiği bilinmemektedir. Otoreaktif T hücrelerinin başlangıç aktivasyonu ve reaktivasyonun mekanizması nasıl olursa olsun, bu aktivasyonun SSS dışında olma olasılığı yüksektir. Çünkü SSS antijenlerinin periferde bulunmayışı, SSS mikroerevesinin lokal immün olayları sınırlama ve azaltma eğiliminde olması nedeniyle, SSS olası bir

otoaktivasyon sahası olarak görünmemektir. Periferde T hücre aktivasyonu için çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür (29,39,44).

a) Moleküler Taklit

MS'in alevlenmesi ve indüksiyonu için ileri sürülen bir mekanizmadır. Viral infeksiyonlar gibi lokal immün olaylar MS'i alevlendirebilir. Bir çalışmada viral infeksiyon sırasında ya da sonrasında alevlenmenin 3 kat arttığı tespit edilmiştir (5). Bir çok bakteriyel ve viral proteinler, otoantijenlerle kısa sekans homolojileri paylaşır ve otoantijen epitoplarını taklit eden peptit sekansları içerir. Enfeksiyonu takiben bu viral ve bakteriyel peptitlerin, enfekte olmuş antijen sunucu hücreler (APC) tarafından prezantasyonu otoreaktif T hücrelerini aktive eder (kross reaktif immün yanıt). Aktive olmuş bu T hücreleride KBB'ni geçerek SSS'de otoantijenle karşılaşır. Ardından miyelin yıkımına neden olan inflamatuvar süreci başlatır (29,44). Wucherphennig ve ark. MBP reaktif T hücrelerinin, benzer sekanslar taşıyan bazı viral epitoplarca aktive edilebileceğini göstermişleridir (39). Benzeşmenin bire bir tam olması gerekmemektedir. Alakasız görünen amino asit sekansları bile, MHC antijenleriyle antijen spesifik T hücrelerini uyaracak bir yapı oluşturabilir. İnsan MBP reaktif T hücreleri tarafından MBP'nin özellikle tanımlanan bölümlerinden biri 85-99 bölgesidir. Çalışmalarda MBP'nin yapısal özelliklerine uyan 129 bakteriyel ve viral peptit (Ör; Hepatitis B) belirlenmiştir (44). Otoantijeni taklit eden bakteriyel ve viral peptidler hastalığı kolaylaştırabilir, ancak oluşturamaz. Sonuçlar moleküler taklitin, otoimmünite indüksiyonunda rolü olduğunu ancak tek başına hastalığa yol açmadığını önermektedir (29).

b) Süperantijenler

Süperantijenler bakteriyel yada viral orjinli olabilen, hastalığa ve immünstimülasyona yol açan proteinlerdir. Süperantijenlerin en önemli özelliği normal T hücre aktivasyonu için gereken MHC ile peptit sunumu ve T hücre reseptörü (TCR) ile MHC'nin peptit verilişindeki ilişkisine gerek

ajanlarda pek çok süperantijen tanımlanmıştır. Stafilokok süperantijeninin, EAE modelinde alevlenmelere neden olabileceği gösterilmiştir. Günümüzde MS'te süperantijenlerin başlangıç uyarısına neden olmadıkları, hastalığın ileri dönemlerinde patogeneze katkıda bulundukları kabul edilmektedir (44,45).

c) Bystander CD2 aktivasyonu

MS hastalarında alakasız bir inflamatuvar olay sırasında dolaşımdaki primer inflamatuvar sitokinlerin up-regülasyonu dolaşımda henüz aktif olmayan bir şekilde bulunan (Bystander), olgunlaşmamış T hücrelerini ve aralarında MBP spesifik T hücrelerinde bulunduğu hafıza CD4 T hücrelerini aktive edebilir. Bu aktivasyon TCR'yi meşgul etmeden ve antijene özel olmayan bir indüksiyondur. MS hastalarının dolaşımındaki T hücreleri proinflamatuvar sitokinlerle 2 farklı yol kullanarak, hücre içi kalsiyum artışı sağlayarak T hücrelerini aktive ederler. IFN- γ , Protein Kinaz-C yolunu kullanarak, TNF- α , IL-2 ve 6 ise İnositil Trifosfat aracılı yolu kullanarak aktivasyon sağlar (46).

d) Dual Sinyal Hipotezi

Buna göre lokal SSS inflamasyonu aynı zamanda oluşan ve birbirine eşlik eden, muhtemelen bağımsız sistemik inflamatuvar bir olayla beraber, kronik organa özel otoimmün bir olaya dönüşmektedir. SSS'deki inflamatuvar süreç miyelin hasarını indükleyip, miyelin artıklarının salınımına neden olarak, onları fagosite edip MHC sınıf II molekülleri aracılığı ile sunan mikrogial hücrelerin aktivasyonunu tetikler. Periferik inflamasyon yüksek proinflamatuvar sitokin düzeyleriyle dolaşımdaki hem naif hemde hafıza T hücrelerini aktive eder. Normal otoimmün repertuarda bulunan MBP spesifik T hücreleri aktive oldukları zaman SSS'ne yerleşir ve SSS'de eşlik eden inflamatuvar süreç nedeniyle indüklenir. Bu hücreler aynı zamanda periferde bulunan ve proinflamatuvar sitokinlerce aktive edilmiş olan monosit, makrofaj gibi efektör hücreleride bölgeye çağırarak olayı şiddetlendirir. SSS'deki sınırlı inflamasyonun tetikleyicisi (nörotropik virusler?) bilinmemektedir. Periferdeki inflamatuvar olay, MS nöksleri için saptanmış tetikleyici faktörlerden olan bazı viral infeksiyonlardan meydana gelmiş olabilir. Bu hipotezi destekleyen bulgulardan biri MS'de SSS inflamasyonu

görülmeden 4 hafta önce dolaşımda proinflamatuvar sitokin düzeylerinin yükselmesidir (46).

Uzun zamandan beri T hücrelerinin sadece tek bir tip TCR eksprese ettiği kabul ediliyordu. Fakat yakın zamandaki çalışmalar T hücrelerinin 2 tip TCR bulundurabileceklerini göstermektedir. Böyle bir hücrede iki reseptörden biri bakteriyel antijene diğeri otoantijene spesifik olabilir. Bu hücre bir enfeksiyon esnasında aktive olursa, aynı zamanda aktif otoantijen spesifik T hücresi durumuna geçer ve eğer bu hücre otoantijenle karşılaşursa antijene karşı immün saldırı başlatabilir (44).

MS patogenezindeki ilk adım olan MBP reaktif T hücreleri periferde aktive olduktan sonra SSS'ne girerler. Aktivasyon sonrası bu hücreler üzerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonu artar. Bu da onların endotel yüzeyindeki reseptörleri sayesinde endotele yapışmalarını sağlar. Lökositlerin KBB'den ekstrasvazasyonunun dört adımda gerçekleştiği düşünülmektedir (39,44).

1.adım; Selektinler tarafından düzenlenir. Selektinler glikoproteinlerin karbonhidrat epitoplarını tanır. Selektin aracılı adezyon zayıftır ve lökositlerin damar endoteli boyunca yuvarlanmasını sağlar.

2.adım; Lökositler üzerindeki Lymphocyte Function Associated Antigen-1 (LFA-1) ve Very Late Activation Antigen-4 (VLA-4) gibi adezyon molekülleriyle, endotel yüzeyindeki bunlara ait Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) ve Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) reseptörlerinin etkileşmesidir. Bu bağlanma yuvarlanmayı durdurur ve lökositin damar endoteline sıkıca tutunmasını sağlar.

3.adım; Lökositin endotel duvarı boyunca sıkışıp damar dışına doğru sızdığı diapedezdir.

4.adım; İnflamasyon bölgesindeki hücreler tarafından salgılanan kemoatraktan moleküllerin (kemokinler) etkisiyle lökositlerin olay bölgesine göçüdür.

Otoreaktif T hücreleri SSS'ne girdikleri zaman inflamatuvar hastalığı başlatabilmeleri için biraz daha aktive edilmeleri gerekir. MBP spesifik T hücrelerine MHC sınıf II ekspresyonu yapan APC hücreler tarafından (mikroglia, perivasküler makrofajlar, aktive olmuş astrositler) miyelin peptitleri sunulur ve onların reaktivasyonu sağlanır. Reaktif olan T

hücreleri sitokin salgılamaya başlar (IL-2). Ancak halen sitokin üretimi düşük düzeydedir. APC üzerindeki B7 kostimülatör molekülü ile T lenfosit üzerindeki CD28 reseptörünün etkileşimiyle hücrelerden proinflamatuvar sitokin salgılayan Th1 fenotipine çoğalma indüklenir. Böylece proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IFN- γ , IL-2) sentez ve salınımında önemli miktarda artış olur. Artan sitokin ve diğer kemoatraktan maddelerin etkisiyle, KBB'de oluşan değişikliklerle birlikte, monosit ve diğer inflamatuvar hücrelerin bölgeye göçü sağlanır. Böylece inflamatuvar demiyelinizan süreç ilerler. Makrofajlar sadece fizksel olarak miyelini soymakla değil, reaktif oksijen radikalleri ve eikozanoidlerde dahil olmak üzere inflamatuvar ve kompleman düzenleyicilerin direkt salınımını gerçekleştirerek demiyelinizasyona katkıda bulunurlar. Ayrıca makrofajlar miyelin hasarına katkısı olan TNF- α 'yı da salgırlar. Makrofajlar tarafından üretilen pek çok sitokin ve proinflamatuvar maddeler arasında; protein sindirici enzimler (elastaz, kollegenaz, lizozomal enzimler vs.), sitokin ve kemokinler (IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8, IL-12 vs.), kompleman komponentleri, aktif oksijen molekülleri, eikozanoidler (PGE', TXA2, LTB4 vs.) bulunur. Ancak demiyelinizasyonun tamamen gelişebilmesi için T hücre cevabı yeterli değildir. Bunun için oligodendrosit veya miyelin antijenlerine karşı gelişen ikincil bir antikor cevabı gereklidir (17,39, 44).

V. Humoral İmmünite

T hücre cevabı demiyelinizasyon için gerekli ama yeterli değildir. Farelerde MBP spesifik T hücreleri ile oluşturulan EAE'de lezyonlar demiyelinizan olmaktan çok inflamatuvarıdır. Aynı hayvana MOG spesifik monoklonal antikorlar verilirse geniş demiyelinize lezyonlar oluşur. Bu gözlemler SSS antijenlerine spesifik T hücrelerinin inflamasyonu başlattığını ve KBB'ni açtığını ancak demiyelinizasyon olması için, oligodendrosit veya miyelin yüzey antijenlerine karşı gelişen otoantikorların gerekli olduğu düşüncesini desteklemektedir (T hücrelerinin B hücrelerine oranı erken lezyonlarda 190/1, geç lezyonlarda 6/1dir) (44).

MS'de kanda normal sayıda B hücreleri ve plazma hücreleri dolaşır, ancak BOS'ta durum farklıdır. MS hastalarında BOS'ta yüksek frekansta

klonal olarak genişlemiş hafıza B hücrelerini ve Değişken Ağır Zincir-4 (Variable Heavy Chain-4, VH4) tip antikor üreten B hücrelerinin baskınlığı vardır. Ig'lerin antijen spesifitesini karakterize etmek için BOS ve serum geniş kapsamlı olarak taranmıştır. Bu antijenler içinde miyelin parçaları, oligodendrosit proteinleri, virüsler, vs. bulunmaktadır. Özellikle MS hastalarının BOS'larında oligodendroglial ve miyelin antijenlerine karşı artmış antikor titres ve otoreaktif B hücresi tespit edilmiştir. Reindl ve ark. çalışmalarında MS hastalarının, diğer inflamatuvar nörolojik hastalar ve non-inflamatuvar nörolojik hastalığı olanların BOS'larında Anti MOG Ab ve Anti MBP Ab'ları araştırmışlar, MS hastalarında ve diğer inflamatuvar nörolojik hastalığı olanlarda bu antikorlar yüksek düzeylerde bulunmuştur. Diğer inflamatuvar nörolojik hastalığı olanlarda bu yükseklik geçici olarak görülürken, MS hastalarında persistant seyrettiği tespit edilmiştir (41, 47).

T hücre bağımlı B hücre aktivasyonu antijen ve T hücrelerinden kaynaklanan iki sinyale bağımlıdır. Birinci sinyal B Cell Reseptörüne (BCR) bağlanan antijen tarafından sağlanır. İçeri alınan antijen, endozomal proteazlarla parçalanır ve MHC sınıf II molekülleriyle beraber spesifik T hücreleri üzerindeki TCR'ye sunulur. Aktive olan T hücresi, CD40 ligandını upregüle eder ve B hücresine CD40 yoluyla sinyal yollar, ayrıca sitokinleri üretir. T hücre kökenli bu ikinci sinyal, B hücrelerini FAS/FAS ligand etkileşimi yoluyla olan apoptozdan korur. Böylece B hücreleri çoğalır ve plazma hücresine farklılaşır. Otoantikorlar normal bir immün sistemde, B hücre süper antijenleri ve moleküler taklit yoluyla da oluşabilir (47).

Bozulmamış kan beyin bariyeri antikor, kompleman gibi humoral efektör moleküllere karşı bariyer oluşturur. Ancak KBB hücre aracılı immünite için daha az bariyer görevi yapar. Aktive olmuş B ve T hücreleri kolayca bariyeri geçer. Eğer MHC sınıf II molekülleriyle birlikte otoantijen sunulursa, B hücreleri T hücre bağımlı tarzda aktive olur. Bu da B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşmasına, sitokin salgılamalarına ve lokal antikor sentezine neden olur ve tüm bunlar da antikor bağımlı efektör mekanizmaları tetikler. Eğer lokal inflamasyon KBB'ni bozacak kadar güçlüyse, ilave efektör hücreler, sistemik antikorlar ve kompleman lezyon bölgesine girer. MS lezyonunda, miyelin spesifik antikorlar kendi

hedeflerini opsonize edebilir ve in vitro olarak gösterildiği gibi makrofaj aracılı demiyelinizasyonu indükleyebilir. Aktivasyon dizisi sırasında oluşan parçacıklar ve kompleksler makrofaj ve lenfositler için kemoatraktan olarak fonksiyon görür ve oksijen radikalleri, proinflamatuvar sitokinler ve matriks metalloproteazları gibi pek çok potansiyel zararlı efektör moleküllerin salınmasını sağlar. Bu da sonunda KBB'nin yıkılmasına neden olur. Litik membran atak/saldırı kompleksi C5b9, miyelin zarında delikler açar ve iyonik dengelerini bozar. Normal impuls iletimi bozulur (44,47).

B hücrelerinin MS'deki antikör aracılı demiyelizasyon için çeşitli kanıtlar mevcuttur. MS lezyonlarında değişken derecede B ve plazma hücreleri tespit edilmiştir. Hastalığın geç döneminde ve lezyon aktivitesi esnasında bunların miktarı daha yüksektir. Miyelin komponentleri için spesifik antikörler (MBP ve MOG gibi), MS hastalarının lezyonlarından izole edilebilmiştir. MS hastalarının bir alt grubunda, IG'lerle ilgili serum demiyelinizan aktivitesi gösterilmiştir. MS plaklarının aktif demiyelinizasyon sınırında Kompleman C1q ve C3'ün varlığı gösterilmiştir. Membran atak/saldırı komplekslerinden zengin veziküllerin varlığı MS hastalarının BOS'larında gösterilmiştir. Bu veriler bize demiyelinizan süreçte B hücrelerinin önemli rol aldığını göstermektedir (47).

VI. Sitokinler

Hem doğal hem de spesifik immün yanıtta, immün sistem hücrelerinin birbirleriyle olan ilişkilerini düzenleyen solubl protein veya glikoproteinlerdir. İmmün sistemin salgı ürünleridirler. Ancak bir çok özellikleriyle hormonlardan ayrılırlar. Özelleşmiş salgı bezleri tarafından değil, bir çok farklı hücrede yapılırlar. Hormonlardan farklı olarak, sitokinler etkilerini uzak dokularda değil, parakrin yada otokrin şekilde lokal olarak gösterirler. 100'ün üzerinde sitokin tespit edilmiştir. Düşük molekül ağırlıklı bu regülatör proteinler, hedef hücredeki yüksek afiniteli spesifik reseptörlere bağlanarak, çok düşük konsantrasyonlarda etki gösterirler. Sitokinler genellikle solubl formda etki gösterirken, IL-1 α ve TNF- α hücre yüzeyinden ayrılmadan membran formunda da etki edebilirler (45).

Sitokin terimi; lenfokin, monokin, interlökin, interferon, büyüme faktörleri, kemokinler ve virokinler olarak gruplandırılan molekülleri içerir.

Başlangıçta sitokinler, hücre kaynaklarına göre, monokinler ve lenfokinler olarak sınıflandırılmıştır. Doğal immünitede rol alan sitokine, esas olarak mononükleer hücrelerden salgılandıkları için monokinler adı verilmiştir. Monokinler direkt olarak mikropların uyarısı yada spesifik immünitenin bir parçası olarak, T lenfositlerince salınabilir. Spesifik immünitede rol alan sitokinlerin büyük kısmı ise, aktif dudumdaki T lenfositlerince yapıldığından, lenfokin adı verilmiştir. Lenfokinler diğer lenfositlerin gelişmesinde, aktivasyonunda ve proliferasyonunda rol oynadıkları gibi ayrıca mononükleer fagositler, nötrofiller ve eozinofiller gibi diğer inflamatuvar hücrelerin aktivasyon ve regülasyonunu sağlar. Ancak bu sitokinlerin etkilerinin ve kaynaklarının tam olarak öğrenilmesinden sonra bu sınıflandırmanın uygulanabilirliği kalmamıştır (45).

a) Sitokinlerin Ortak Özellikleri

1. Sitokinler genel olarak istirahatteki hücrelerce değil, uyarılmış hücrelerce salgılanır. Önceden yapılmış moleküller olarak depolanmazlar. Uyarı sonucu geçici gen transkripsiyonu ile sitokinleri kodlayan kısa süreli mRNA transkriptleri yapılır, sitokinler sentezlenir ve salgılanır. Sitokin salgılanması geçici bir kaç saat ve gün içindir. Dolaşımdaki yarı ömürleri 30 dakikadan azdır.
2. Sitokinler bir çok farklı hücrede yapılırlar. En önemli kaynak Th lenfositler ve makrofajlardır.
3. Sitokinler bir çok farklı hücre tipine etki ederler . Bu özelliğe pleitropizm denir.
4. Bir sitokin tarafından oluşturulan etkiler sıklıkla diğer sitokinlerce paylaşılır.
5. Sitokinler sıklıkla diğer sitokinlerin sentezini etkileyip, artırabilir veya azaltabilir.
6. Sitokinler sıklıkla diğer sitokinlerin etkilerini de etkileyebilirler. Sinerjik veya antagonistik etki gösterebilirler.
7. Antijen uyarısı ile yapıldıkları halde antijen spesifik değildirler. Ancak sitokin reseptörlerinin, hücrede antijen ile etkileştikten sonra oluşması, etkili sitokin konsantrasyonuna antijen sunan hücre ile Th arasında olduğu gibi, hücre-hücre teması olan noktada ulaşılması immün yanıtın spesifikliğin devamını sağlar.

8. Sitokinler etkilerini hedef hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanarak gösterirler. Sitokin reseptörleri çok yüksek afiniteli olduğundan, genellikle az miktardaki sitokin etkinin oluşması için yeterlidir. Sitokin reseptörlerinin hücre yüzeyindeki varlığı, genellikle bir başka sitokin tarafından veya bu reseptöre bağlanacak sitokinin kendisi tarafından regüle edilir.

9. Sitokinler hedef hücrede spesifik genlerin transkripsiyonunu, yeni mRNA ve protein sentezini başlatır (45).

b) Sitokine Göre Lenfosit Alt Grupları

Antijen ile uyarılmamış T lenfositlerinin sitokin repertuarı çok sınırlıdır. Antijen ile ilk karşılaşmada Th lenfositler az miktarda IL-2 üretir. Aktivasyon ile efektör T lenfositler oluşur. İlk aşamada oluşan Tho lenfositler IL-2, IL-4 ve IFN- γ yapar. Daha sonra matür T lenfositler ürettikleri sitokine göre Th1 ve Th2 lenfositler olarak iki alt gruba ayrılır. Ortamda IL-12 var ise Th1 lenfositler, IL-4 var ise Th2 lenfositler gelişir. İki alt grup birbirinin gelişmesini inhibe eder. Th1 lenfositler IL-2, IL-12, IFN- γ ve TNF- α/β salgılar. Bu sitokinler makrofajlar ve diğer fagositler tarafından oluşturulan gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonlarının aracılık ettiği, kronik inflamatuvar yanıttan sorumludur. Buna karşın Th2 lenfositler ise; IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13 salgırlar ve humoral, allerjik ve anti-inflamatuvar yanıta rol alır (3,29,40,45,46,53).

c) Sitokin İnhibisyon Mekanizmaları

Genellikle sitokinler bir uyarı karşısında geçici olarak salgılanır. Sitokin ağı içerisinde sitokin salınımını etkileyen inhibitörlerde bulunur ve bu normal immün yanıta önemlidir. Bu inhibisyonun olmayışı, doku hasarı ile sonuçlanan inflamasyonun kuvvetlenmesine yol açabilir.

1. Sitokin bağlayan proteinler; Sitokin reseptörleri enzimatik olarak hücre yüzeyinden ayrılabilir veya transmembran kısmını içermeyen ayrı bir formda yapılabilir. Solubl sitokin reseptörleri, serbest ortamda sitokin ile birleşerek hücre reseptörleriyle bağlanmasını engelleyebilir. Doğal olarak oluşan solubl sitokin reseptörleri, immün ve inflamatuvar olayların kuvvetli inhibitörüdür. Solubl TNFR, TNF'in biyolojik aktivitesini nötralize ederek inflamatuvar yanıtın baskılanmasını sağlar. Sitokin antikorları da sitokinleri

bağlayabilir. Fizyolojik durumlarda da bulunabilen sitokin antikorları ilgili sitokinin biyolojik etkisini bloke edebilir.

2. Sitokin reseptörüne bağlanan proteinler; IL-1RA, IL-1'in doğal inhibitörüdür. Akut inflamasyon sırasında IL-1'in etkilerini regüle eder.

3. İnhibitör ya da antagonistik sitokinler; Bazı sitokinlerin inhibitör özellikte olması veya sitokinler arası antagonizm, immün yanıtların regülasyonunu sağlar. Transforming Growth Factor- β (TGF- β) en önemli inhibitör sitokindir (45).

d) MS'de Rol Alan Başlıca Sitokinler

MS'in hayvan modeli olan EAE'de yapılan çalışmalarda Th1 sitokinlerinin hastalık patogenezi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Th1 pro-inflamatuvar sitokinleri akut hastalık sırasında ve relapslar boyunca bulunurken, remisyon dönemlerinde bulunamamıştır. EAE lezyonunun immünohistokimyasal incelemesinde inflamatuvar sitokinler olan IL-1, 2, 6, TNF- α ve IFN- γ hastalık aktivitesi esnasında en yüksek düzeyde bulunurken, IL-4, 10 ve TGF- β 'nin iyileşme döneminde ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Dahası bunların dışarıdan verilmesi ile EAE'de klinik gidiş düzeltilebilmiştir (40). EAE çalışmaları IL-12'nin hastalık patogenezinde anahtar rol oynadığını göstermektedir. Segal ve ark. IL-12'nin otoreaktif Th1 hücrelerinin oluşmasında kritik öneme sahip olduğunu göstermişlerdir. Farelere IL-12 uygulanması EAE'yi şiddetlendirir. Anti IL-12 monoklonal antikor uygulanması ise hastalık şiddetini azaltır ve relapsları önler (29). EAE'de TNF- α verilmesi hastalığı şiddetlendirip uzatırken, Anti-TNF etkili tedaviler ile TNF nötralizasyonu hayvanları EAE'den korumaktadır (13). SSS'de MBP'ye karşı ensefalitojenik T hücreleri IFN- γ üretir ve IFN- γ 'nın intratekal verilmesi alevlenmeye yol açar (72).

1. Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF- α)

TNF'in iki ayrı formu vardır; TNF- α (Kaşektin) ve TNF- β (Lenfotoksin). İkisinde aynı reseptörlere bağlanır ve benzer pek çok etkileri paylaşır. TNF, lipopolisakkaritler tarafından uyarılmayı takiben; makrofaj, monosit, nötrofil, T hücreleri ve NK hücreler tarafından salgılanır. CD4 ekspresyen hücreler TNF- α salgılamakta, CD8 hücreler ya hiç salgılamazlar ya da çok az salgırlar. Bunların dışında değişikliğe uğramış, uyarılmış

hücrelerde TNF salgılayabilir. Örneğin; Astrositler, mikroglial hücreler, düz kas hücreleri ve fibroblast gibi hücreler. IL-2, GM-CSF, Bradikinin, PAF, immünkompleksler, siklooksijenaz inhibitörleri gibi bileşikler TNF sentezini uyarırlar. IL-6, TGF- β , Vit D2, PGE2, deksametazon, siklosporin A ve Platelet Activating Factor (PAF) antagonistleri gibi bileşiklerde TNF üretimini inhibe eder (45).

İnsan TNF- α 'sı glikolize olmayan 17 kilodaltonluk (kDa) bir proteindir ve 157 amino asit içerir. TNF- β ile %28 homoloji gösterir. TNF- α 233 amino asitlik öncü proteinden, TNF- α Konverting Enzim tarafından oluşturulur. TNF- α geni kromozom 6p23-6q22'de bulunur. Bu gen HLA-B sınıfının HLA bölgesi ile Kompleman C'yi kodlayan gen arasında bulunur. TNF- β kodlayan gen ise TNF- α geninden yaklaşık 1,2 kb aşağıda bulunur. Ancak iki gen bağımsız düzenlenmiştir (45).

TNF reseptörleri eritrositler dışında tüm somatik hücrelerde bulunur. 55 kDa (TNF-R1, CD120a, p55 yada p60) ve 75 kDa'luk (TNF-R2, CD120b, p75 yada p80) iki reseptörü vardır. Her iki reseptörde hem TNF- α hem de TNF- β 'yı bağlayabilir. TNF-R2'nin afinitesi TNF-R1'den 10 kat daha fazladır. TNF-R1 özellikle TNF'nin sitotoksik aktivitesine hassas hücrelerde bulunur ve IL-1 β Konverting enzime bağlı proteazı aktive ederek, programlanmış hücre ölümü (apoptoz) meydana getirir. Ayrıca fosfolipaz A2, sifingomiyelinaz, NF-KB ve Mitojen Aktive Protein Kinaz'ı (MAPK) aktive eder. Antiviral ve fibroblast proliferasyonunu sağlayıcı etkiside vardır. TNF-R2 ise T lenfosit proliferasyonun artmasına yardım eder. TNF-R1 uyarılması ile ICAM-1, VCAM-1, E-selektin ve CD44 indüklenirken, TNF-R1 ve R2'nin birlikte uyarımıyla α -2 integrin ekspresyonu uyarılır. TNF-R yoğunluğunun ekspresyonu IFN- α , β ve γ tarafından arttırılır. TNF- α ve β dimerler yada trimerler olarak aynı anda 2-3 adet reseptöre birden bağlanır. Her iki reseptöründe çözünebilir formları vardır. sTNF-R'ler tam bir reseptörün membrana bağlı kısmından ekstrasellüler kısmın proteolitik olarak ayrılması ile oluşur. Reseptör ayrılmasının kontrolü metalloproteazlar tarafından sağlanır. sTNF-R'ler, TNF- α 'yı bağlayabilir. Yüksek konsantrasyonlarda inhibitör etki yapıp, inflamatuvar yanıtta TNF etkisini antagonize ederken, düşük

konsantrasyonlarda ise TNF- α 'nın biyolojik yarı ömrünü uzatabilir. TNF reseptörlerinin ayrılma hızı TNF'in biyolojik etkisini değiştirebilir. Reseptörün ekstrasellüler bölümünün kaybı daha az fonksiyonel reseptöre ve TNF'ye azalmış hücre cevabına neden olur. Aynı zamanda solubl reseptörler TNF- α 'yı bağlar ve hücreleri stimüle etme becerilerini engeller. Ancak düşük konsantrasyonlardaki sTNF-R, TNF aktivitesini uzatacak şekilde taşıyıcı bir fonksiyonu görürler (12,45,54,55,56).

TNF- α in vitro pek çok tümör hücre dizisine sitolitik ve sitostatik aktivite gösterir. TNF- α 'nın 26 kDA'lık formu özellikle aktive T hücre ve monositlerde hakimdir, doğrudan hücre-hücre temasıyla hücre yıkımına aracılık eder. TNF- α trombotik olayları artırır, böylelikle venöz tromboz, ateroskleroz ve DIC'te önemli rol oynar. TNF- α nötrofiller için kuvvetli kemoatraktandır, ayrıca nötrofillerin endotele adezyonunu artırır. Anjiogenezin kuvvetli bir uyarıcısıdır. Bu etki IFN- γ tarafından inhibe edilir. TNF- α normal insan diploid fibroblastları için bir büyüme faktörüdür, fibroblastlarda kollegenaz ve PGE2 sentezini artırır. Dinlenme durumundaki aktive olmayan makrofajlarda, IL-1 ve PGE2 sentezini indükler, makrofaj fagositozunu uyarır. Lökosit ve lenfosit öncülerinde HLA Sınıf 1 ve 2 farklılaşma antijenlerinin ekspresyonunu ve IL-1, IFN- γ ve arakidonik asit metabolizmasını uyarır. TNF, astrosit ve mikroglialının çoğalmasını artırır ve sonuçta astrogliozise neden olur. TNF- α miyein ve oligodendrositlere toksiktir ve demiyelinizasyonu artırır. Matris metalloproteazların üretimini artırır. Bazı T hücre alt populasyonları sadece TNF- α varlığında IL-2'ye cevap verir. IL-2 varlığında ise TNF- α ve β hücrelerin çoğalma ve farklılaşmasını uyarır. TNF- α hücre adezyon moleküllerinin, nötrofil ve makrofaj kemotaktif faktörlerinin, IL-1 ve 6'nın ve bunlar gibi diğer bazı sitokinlerin üretimini aktive ederek, inflamatuvar reaksiyonun gelişmesinde önemli rol alır (5,37,45,57,58).

MS'te TNF- α 'nın Rolü:

MS'de TNF- α 'nın rolü halen çelişkilidir. MS'in hayvan modeli olan EAE'de elde edilen bir çok bulgu henüz MS'de onaylanamamıştır. Bitsch ve ark. tanısal amaçlı beyin biyopsisi yapılan 32 hastanın 78 örneğini analiz etmişler ve aktif demiyelinizasyon bulunan bölgelerde, inaktif ve

remiyelinizan alanlara göre belirgin şekilde çok daha fazla hücrenin TNF- α mRNA'sı eksprese ettiğini göstermişlerdir. Plak çevresindeki beyaz cevherde TNF- α mRNA ekspresyonu oligodendrosit sayısı ile ters orantılıydı. TNF- α için yapılan geniş araştırmaların sonucunda şu sonuçlara varılmıştır;

1. İn vitro olarak miyelin ve oligodendrositlere toksiktir
2. Aksonlardaki ileti bloklarını indükler
3. Klasik EAE'yi alevlendirir
4. İnsanda MS nöksleri esnasında ve öncesinde periferik kan mononükleer hücrelerince sentezlenir
5. MS lezyonlarında eksprese edilmektedir (60).

TNF- α 'nın MS'teki esas proinflamatuvar sitokin olduğu düşünülmektedir. MS lezyonlarında TNF- α ekspresyonu üzerine ilk çalışmalar donmuş otopsi örnekleriyle yapılmıştır ve lezyonlarda TNF- α immünohistokimyasal olarak gösterilmiştir. TNF- α immünreaktivitesi başlıca astrositlerle sınırlı bulundu. Yine otopsi örneklerinde immünohistokimyasal yöntemle yapılan diğer çalışmalarda mikrogial hücreler ve makrofajlarda TNF- α ekspresyonu gösterilmiştir (13,60).

Kronik aktif MS lezyonlarında, akut ve kronik sessiz olanlara göre daha fazla TNF- α immünreaktivitesi gösterilmiştir. Başka bir otopsi çalışmasında akut ve kronik aktif lezyonlarda TNF- α immünreaktivitesi gözlenirken, kronik inaktif lezyonlarda tanımlanamamıştır. TNF- α astrosit, mikrogia ve endotel hücrelerinde bulundu. Bitsch ve ark. çalışmasında TNF- α sentezinde görev alan hücreler, makrofaj, mikrogia ve az bir miktarda T lenfositler olarak tespit ettiler. Muhtemelen bir çok astrosit TNF sentezlemeyip bunu hücre dışından almaktadır (60).

Bitsch'in çalışmasında, en geniş kapsamlı TNF- α mRNA ekspresyonu erken aktif demiyelinizan lezyonlarda gözlenirken, remiyelinize alan ve inaktif demiyelinizan lezyonlarda sadece tek hücreler TNF- α mRNA sentezlemektedir. Tüm bu sonuçlar, TNF- α 'nın erken evreden başlayarak in vivo demiyelinizasyonda rol aldığını kanıtlamaktadır. Bulgular TNF- α 'nın ekspresyonunun inflamasyondan çok demiyelinizasyonda rol aldığını göstermektedir (60).

TNF- α bazı SSS hücreleri üzerinde bir çok proinflamatuvar etkiye sahiptir. K kanal blokajıyla oligodendrosit hasarına neden olur, apoptozu indükler ve özellikle ICAM-1 gibi adezyon moleküllerinin up-regülasyonuna neden olur. TNF- α astrosit ve mikroglia hasarına, MHC sınıf I ve II gen ürünlerinin upregülasyonuna, Nitroz Oksit (NO) salınımına, reaktif oksijen radikalleri ve diğer sitotoksik faktörlerin salınımına neden olur. Astrosit proliferasyonunu indükler, endotelial hücre fonksiyonlarını ve geçirgenliğini etkileyerek KBB'nin bozulmasına yol açar. Tüm bu bulgular ışığında TNF nötralizasyonuna yönelik tedavi stratejilerinin tedavide faydalı olabileceği düşünülmüştür. Ancak bu amaçla yapılan çalışmalarda istenilen sonuçlar alınamamıştır. Lenercept çalışma grubunca yapılan çalışmada; RRMS hastaları Lenercept (bir TNF- α reseptör füzyon proteini) ile tedavi edilmiştir. Sonuçta beklenenin aksine Lenercept'in hastalarda atak frekansını, şiddetini ve süresini arttırdığını, aynı zamanda MRG aktivitesinde arttığını tespit ettiler. Bu sonuçlar TNF- α 'nın MS patogenezinde çok farklı etkilerinin bulunabileceğini düşündürmektedir. TNF blokajının MS patogenezinde yardım eden immün cevapları arttırdığı mekanizmalar olabilir (10,13,60).

TNF- α 'nın MS'teki patojenik rolü üzerine anahtar soru, TNF- α 'nın direkt hücre ölümüyle sonuçlanan sürece mi katıldığı yoksa proliferasyon, tamir ve iyileşmeyi mi indüklediğidir. Son çalışmalarda TNF- α 'nın nöroprotektif olduğuna dair bulgulara rastlanmıştır. TNF, süperoksit dismutazı indükleyerek nöronları koruyabilir. Bu enzim nöronları serbest oksijen radikallerinin zararlı etkilerinden korur. TNF ayrıca kalsiyum bağlayan kalbindin isimli proteini indükleyerek, kalsiyum metabolizmasının stabilizasyonunu sağlar. Bu nedenlerle TNF'in birbiriyle çakışan rollerini açıklamak zordur. TNF'nin beyinde çok çeşitli fonksiyonları zaman dilimi veya TNF aktivite paternine göre beyin hücrelerinin ölümünü engellemek, korumak, indüklemekte olabilir (10).

TNF ve Apoptoz:

TNF- α 'nın apoptotik yollarda rol aldığı, oligodendrosit ve T hücrelerinin apoptozunu uyarabilecek potansiyele sahip olduğu bilinmektedir. TNF- α demiyelinizasyonun esas mediyatörü olduğu gibi aynı zamanda otoreaktif T hücrelerinin SSS'den eliminasyonunda da rol alabilir ve bu şekilde MS patogenezinin farklı bir şekilde katkıda bulunabilir (60).

TNF reseptör ailesinin molekülleri MS'de hastalık aktivitesini azaltabilir, artırabilir. Bu reseptör molekülleri (FAS, TRAIL-R2, TNF-R1 ve II) kaspazlara bağlandıkları sitoplazmik kuyruklarında, bir grup potansiyel yıkıcı sistein proteazları taşırlar. Sinyalizasyon nükleer DNA fragmentasyonuna ve sonuç olarak programlı hücre ölümü, apoptoza neden olan kaspaz kaskadını aktive eder. MS remisyonları, bu reseptör yollarının tetiklediği apoptoz sonucunda SSS'ni infiltrate eden inflamatuvar hücrelerin eliminasyonu ile açıklanabilir. Buna zıt olarak MS alevlenmeleri FAS reseptörünün uyarılması sonucu ortaya çıkan oligodendrosit ölümüne bağlanabilir (61).

Huang ve ark. MS'li hastaların periferik kan mononükleer hücrelerinde, FAS ligandı (FASL) ve TNF-Related-Apoptosis-Inducing Ligand (TRAIL) mRNA düzeylerinde artış tespit etmişlerdir. Bu proapoptotik moleküllerin artmış ekspresyonu, FASL ve TRAIL eksprese eden ve SSS'ni infiltrate eden T hücrelerinin apoptotik yolla ölümünü de sağlar. RRMS hastalarında klinik olarak remisyonunda oldukları dönemde FASL ve TRAIL seviyelerinin yüksek olduğu yani bu iki TNF-R ligandının MS'teki beyaz cevher inflamasyonunu sınırladığını göstermişlerdir. Comi ve ark. RR, PP ve SPMS hastalarında azalmış FAS fonksiyonunun MS oluşumunda rol alabileceğini göstermek amacıyla yaptıkları çalışmalarında; tüm hasta gruplarında, periferik kan mononükleer hücrelerinde, kontrol grubuna göre FAS uyarımlı hücre ölümünün daha az olduğunu buldular. Progressif hastalığı olanların T hücreleri FAS aracılı apoptoza en dirençli olanlar olarak tespit edilmiştir. Bazı otörler bozuk FAS sinyalizasyonunun ensefalitojenik T hücrelerinin apoptozdan korunmasına ve bu defektin inflamasyona yatkınlığı artırıp, kronik progressif forma geçişe neden olduğunu öne sürmektedirler. Diğer bazı çalışmalar, MS hastalarının BOS ve serumlarında FAS-FASL etkileşimini bloke eden solubl FAS miktarının

artışının, FAS yoluyla ortaya çıkan T hücre ölümünü inhibe ederek, hastalığın aktivasyonuna neden olduğunu göstermişlerdir. Nitsch ve ark. çalışmaları sonucu insan MBP spesifik T hücrelerinin periferik kontrolüne, TRAIL ile indüklenmiş apoptozun aracılık ettiğini öne sürmüşlerdir (61,62,63).

MS lezyonlarındaki oligodendrositler FAS eksprese ederler. FASL eksprese eden T hücrelerinin SSS'ne infiltrasyonu bu oligodendrositlerin yok edilmesine yol açabilir. FASL, MS'li hastaların beyinlerinde demiyelinizan alanlarda ve oligodendrositlerde tespit edilebilir. INF- γ 'nın oligodendrositlerde FAS ekspresyonunu uyardığı tespit edilmiştir. Çalışmalar MS'te oligodendrosit ölümünden sorumlu başta gelen adayların TNF- α ve lenfotoksin olduğunu göstermektedir. Haviv ve ark. nöronal apoptozun TNF- α ile indüklendiğini ve bunun Nerve Growth Factor (NGF) ile inhibe edilebileceğini göstermişlerdir (61,64).

2. İnterlökin-1 (IL-1)

Başta makrofajlar olmak üzere tüm nükleuslu hücrelerde yapılabilir. Genellikle bir uyarı sonrası sentezlenir. Yapımı TNF- α tarafından uyarılırken, TGF- β tarafından baskılanır. Aynı gen tarafından kodlanan iki formu vardır. IL-1 α ve IL-1 β ve aynı reseptörlere, aynı afinite ile bağlanır ve biyolojik aktiviteleri de aynıdır. Monositler esas olarak IL-1 β salgırlar. IL-1 doğal inhibitörü olan tek sitokindir. Mononükleer fagositlerden salınan bu inhibitör IL-1RA olup, moleküler olarak IL-1'e benzer. Reseptöre bağlanmak için onunla yarışır ancak biyolojik olarak inaktiftir. IL-1R'leri tüm çekirdekli hücrelerde bulunur ve iki tiptir (IL-1RI ve IL-1RII). IL-1RII'nin ekstrasellüler kısmı inflamasyon sırasında solubl olarak ortama salınır, serumda IL-1'i bağlayarak endojen inhibitör olarak görev yapabilir. TGF- β , IL-1RI ekspresyonunu inhibe ederek, IL-1RA yapımını uyarır. IL-3 ve 4, sinyal üretmeyen IL-1RII'nin üretimini arttırarak, IL-1'e yanıtı baskılar. IL-1 ve TNF- α akut faz yanıtının en önemli uyarıcısıdır. Damar endotelinde VCAM-1, ICAM-1 ve E-selektin gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır. IL-2 sentezini stimüle eder. IL-1 tek başına doku hasarı oluşturmaz (34,45).

IL-1 MS lezyonlarında ağırlıklı olarak lezyon çevresindeki ve dışındaki mikrogialar tarafından sentezlenir. IL-1'in mikroglia üzerindeki ekspresyonu, inflamatuvar sitokinlerin ve reaktif oksijen radikallerinin indüksiyonu için major bir sinyal oluşturur. IL-1'in kendisi doğrudan apoptoza yol açmasa da, bir çok hücre tipinde apoptozu indüklediği düşünülmektedir. Ayrıca IL-1 remiyelinizasyon için de potent bir indükleyicidir. Astrositleri çeşitli Growth Faktörleri sentezlemek için uyarır (10).

3. Interlökin-2 (IL-2)

T lenfositlerinin otokrin ve parakrin büyüme faktörüdür. En önemli imünoregülatör sitokindir. Dinlenme durumundaki T lenfositler, IL-2 mRNA'ya sahip değildir ve IL-2'yi sentezleyip, salgılayamazlar. Antijen ve kostimülatör uyarımı sonrası esas olarak Th1 lenfositlerinden salgılanır. Ayrıca CD8+ lenfositler ve NK hücrelerden de salgılanır. Yarı ömrü çok kısa olduğundan sadece lokal etkilidir. IL-2, T lenfositlerinin proliferasyonuna ve sitokin salgılamasına neden olur. Uyarılmış T hücreleride IFN- γ , TNF, TGF- β ve IL-3,5 ve 6 gibi sitokinleri salgılar. Monositlerde IL-1 salınımını, sitotoksisiteyi ve fagositozu artırır. B lenfositlerindeki farklılaşmayı ve antikor yapımını uyarır. NK hücrelerden IFN- γ salınımına, proliferasyona ve sitotoksik aktivitenin artmasına yol açar (5,34,45).

4. Interlökin-4 (IL-4)

Esas olarak Th2 lenfositlerce salgılanmakla birlikte eozinofil, bazofil ve mast hücrelerinden de salgılanır. Dinlenmedeki B hücrelerinde MHC sınıf II moleküllerinin, CD23, CD40 ve IL-2R α ekspresyonunu artırır. Antijenle karşılaşan B hücreleri için kuvvetli bir kostimülatör olup, proliferasyon ve antikor yapımını sağlar. Hücrel immüniteyi kontrol eden Th1 lenfosit gelişimini inhibe eder. Böylece Th1 lenfositlerinden kaynaklanan IFN- γ aracılı, makrofaj aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokinlerinin salınımı inhibe eder. Sonuçta T lenfosit aracılı inflamatuvar yanıt üzerinde anti-inflamatuvar etki gösterir (34,45).

5. Interlökin-6 (IL-6)

Mononükleer fagositler, aktif Th2 lenfositler ve diğer pek çok hücreden IL-1 ve TNF- α etkisi ile salgılanır. T lenfosit aktivasyonunda, kostimülatör etkilidir ve sitotoksik T lenfosit aktivitesini artırır. B lenfosit büyüme ve farklılaşmasını, Ig yapımını artırır (34,45). Aynı zamanda anti-inflamatuvar etkiside vardır. Astrositler tarafından TNF- α üretimini inhibe eder ve onun SSS'deki zararlı etkilerini azaltır. Astrosit ve oligodendrosit prekürsörleri üzerinde mitojenik etkilidir. Astrositlerden NGF salınımını artırır (10).

6. Interlökin-10 (IL-10)

Th2 aktivasyonunda geç dönemde salgılanır. CD8+ T hücreleri, monositler ve aktif B lenfositlerce yapılır. Ensefalitojenik Th1 hücre proliferasyonunu inhibe eder. Th1 hücrelerinden, IL-2 ve IFN- γ yapımının potent bir inhibitörüdür. NK hücrelerinde ve makrofajlarda sitokin yapımını, makrofajlarca reaktif oksijen radikallerinin, NO ve adezyon moleküllerinin yapımını inhibe eder. Hücrel immüniteyi baskılamak, B lenfosit proliferasyonunu ve immünglobulin yapımını uyarır (34,45).

7. Interlökin-12 (IL-12)

Esas olarak aktif B hücreleri ve makrofajlarda yapılır. IL-4 ve 10 yapımını inhibe eder. Aktif T hücrelerinin ve NK hücrelerin proliferasyonunu sağlar ve onların INF- γ ve TNF- α üretimini kuvvetle uyarır. NK hücrelerinin en kuvvetli stimülatörüdür. Tho lenfositlerin, Th1 fenotipine farklılaşmasını sağlar ve sitotoksik T hücre yanıtını uyarır. Hücrel immün yanıtın en önemli sitokinidir (34,45).

8. Interlökin-13 (IL-13)

Esas olarak CD4 Th2 lenfositlerden salgılanır. Monositlerde IL-12 ve IFN- γ salınımını azaltır, makrofaj fonksiyonunu inhibe eder. Etkileri IL-4'e benzer, Th2 gelişimini uyarır (34,45).

9. Transforming Growth Factor Beta (TGF- β)

Aktif makrofaj ve T lenfositleri başta olmak üzere bir çok hücrede üretilir. İnsanda TGF- β 1, 2 ve 3 olmak üzere üç formu vardır. Bazı hücreleri uyarırken, makrofajları, T ve B lenfositleri, endotel hücrelerini de içeren pek çok hücrede antiproliferatif etkiye sahiptir. Bir çok lenfokin ve

monokinin yapımını baskılar. MHC Sınıf II ve IL-1R ekspresyonunu azaltır ve NK hücre aktivitesini baskılar. Sitotoksik T hücre oluşumunu , makrofaj aktivasyonunu, T hücre bağımlı antikor yapımını, hücre adezyonunu baskılar. Sonuçta TGF- β potent bir immünsupressiftir. TNF- α sitotoksitesini azaltır. Oligodendroglial progenitör hücreler ve astrositlerin her ikisinde proliferasyonunu indükler. Sonuçta, proinflamatuvar sitokinleri down-regüle ederken, doku tamirini indükler (10,34,45,56,57).

10. Interferon Gama (INF- γ)

Tho, Th1, Th2 ve NK hücreler tarafından salgılanır. İmmün yanıt esnasında IL-2 ve IL-12 etkisiyle salgılanır. IL-4, IL-10 ve TGF- β salınımını inhibe eder. MHC sınıf I ve II moleküllerinin ekspresyonunu artırır. Mononükleer fagositlerin kuvvetli aktivatörüdür. Makrofajları, NK hücreleri ve endotel hücrelerini aktive eder. Th1 gelişimini uyarırken, Th2 gelişimini inhibe eder. Sitotoksik T hücre gelişimi için gereklidir. Damar endotelinde VCAM-1 ekspresyonunu artırır (5,34,37,45).

11. Interferon Beta (IFN- β)

Antviral etkileri eskiden beri bilinmektedir, fakat aynı zamanda immünmodülatör etkilidir. MHC Sınıf I'in monositlerdeki ekspresyonunu artırır, MHC Sınıf II ekspresyonunu ise azaltır. İnsan T hücrelerinin proliferasyon ve migrasyonunu inhibe eder. İn vitro olarak TNF- α ve IFN- γ 'nın salınımını azaltmaktadır. Adezyon moleküllerini ve matriks metalloproteazlarını down-regüle ederek endotelial migrasyonu azaltır (37,57,59).

e) MS'te Vücut Sıvılarında Sitokinler

MS'li hastaların BOS ve kanlarında çeşitli sitokinler ve bunların reseptörlerinin artmış konsantrasyonlarda bulunduğu tespit edilmiştir. Çoğu sitokin pleiotropik olup, çeşitli hücre tipleri tarafından sentezlenir ve pek çok hücreye değişik paternlerde etki eder. Sitokinlerin MS patogeneziindeki rolü, hem otoimmün cevabı indükleyerek hem de miyelin harabiyetine neden olarak gerçekleşir. MS'te sitokin sekresyon profilinin düzenlenmesi, muhtemel hastalık seyrini etkilemektedir. Her ne kadar alevlenmelere neden olan Th1 proinflamatuvar sitokinler ve remisyona neden olan Th2 anti-inflamatuvar sitokinler olarak bir ayrıma gidilmişse de,

bir çok sitokin'in inflamatuvar beyin lezyonlarında, hem yararlı hem de zararlı etkilerinin olduğu ortaya çıkmaktadır (10,34).

Tablo-2 MS patogeneğinde inflamatuvar mediatörlerin potansiyel rolü

Marker	Potansiyel rolü
Sitokinler	
IL-1	IL-2 sentezinin stimulasyonu, AM ekspresyonu, İNOS indüksiyonu
IL-1R α	IL-1 aktivitesinin inhibisyonu
IL-2	T hücrelerinin aktivasyon ve proliferasyonu
IL-3	Makrofaj ve mikroglia aktivasyonu
IL-4	Th1 hücrelerin ve makrofajların inhibisyonu, B hücre stimulasyonu, MHC-II ekspresyonu, Th2 fenotipine kayma
IL-5	B hücre stimulasyonu, de-yada remiyelinizan kapasiteli antikor sentezi
IL-6	B hücre stimulasyonu, de-yada remiyelinizan kapasiteli antikor sentezi
IL-10	Ensefalitojenik T hücrelerinin inhibisyonu, anerjinin uyarılması, B-cell stimulasyonu, Th1 sitokinlerin antagonizması
IL-12	Th1 fenotipine kayış, TNF- α ve IFN- γ nın uyarımı
IL-13	Makrofaj fonksiyonlarının inhibisyonu
TNF- α	MHC-I ve II'nin up-regülasyonu, AM $\uparrow$, miyelin, oligodendrosit ve endotel hücrelerine karşı arakidonik asit toksik metabolitlerini $\uparrow$
TNF- β	Endotelial hücreler ve oligodendrositlere toksik etki
sTNFR	TNF- α ve β 'nın inhibisyonu
TGF- β	T, B, NK hücreler ve makrofajların inhibisyonu, antijen spesifik T-hücre proliferasyonunun inhibisyonu, MHC-II down-regülasyonu,
Adezyon Molekülleri	
ICAM-1	T, B hücreleri ve makrofajların beyin parankimine göçünün sağlanması T hücrelerinin ko-stimulasyonu
VCAM-1	T ve B hücrelerinin beyin parankimine göçünün sağlanması
L-selektin	T, B hücreleri ve makrofajların endotelial yüzeye tutunması
E-selektin	T hücre endotel duvarına tutunmasında ve ekstravazasyonda yardımcı
Makrofaj aktivasyon markerleri	
MRP8/14	Endotelial yüzeyde makrofaj adezyonu

AM: Adezyon Molekülü

İNOS: İndüklenebilir nitroz oksit sentetaz

İmmün yanıtta rol alan Th hücreler antijenik uyarım sonrası, farklı tipte sitokin sentezleyen efektör hücre alt tiplerine dönüşürler. IL-2, proinflamatuvar sitokin sentezleyen Th1 hücrelerinin (TNF- α , IFN- γ ve IL-

2) oluşumuna neden olurken, IL-4 ise Th2 fenotipinin oluşumunu stimüle eder. Th1 ve Th2 gruplarının MS patogeneğinde farklı rolleri vardır (53).

Sitokinler kısa ömürlü olup başlıca lokal etki gösterirler. Bu nedenle plazma ya da BOS gibi vücut sıvılarında bulunan solubl moleküllerdeki değışikliğı ortaya çıkarmak zordur. MS'te hastalığın seyir ve aktivitesinin değerdendirilebilmesinin markeri olarak sitokinler üzerinde çok sayıda araştırma yapılmıştır. Yapılan çalışmalar aralarında bazı uyumsuz raporlarda olsa da, genel olarak proinflatuvar sitokin TNF- α 'nın relapslarda arttığını, anti-inflatuvar sitokinler IL-10 ve TGF- β 'nın ise relapslarda azalırken, remisyonunda arttığı sonucunu vermektedir (53,58,75).

Tanuma ve ark. kronik relapsing EAE'li farelerde sitokin profilini araştırmışlar, bir ve ikinci atakta TNF- α mRNA düzeylerinde artış ve remisyon fazında geçici düzelme saptamışlardır. Ayrıca TGF- β ve IL-10'nun, ataklardan sonra upregüle olduğunu ve bunun gelecekteki atakların supresyonuna katkıda bulunabileceğini ifade etmişlerdir (72).

Sharief ve ark. MS hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında yaptıkları çalışmada, aktif MS hastalarında TNF- α 'nın, serum ve BOS'ta anlamlı olarak yükseldiğini tespit ettiler. Bundan başka TNF- α 'nın artmış intratekal düzeylerinin KBB hasarının derecesi ve BOS albumin oranı ile de korele olduğunu gözlemlediler (66).

Rieckmann ve ark. 45 RRMS hastası ve diğer nörolojik hastalığı olanlarda kan mononüleer hücrelerinin sitokin mRNA ekspresyonu incelediler. Relapsı olan hastaların, stabil hastalığı olanlarla karşılaştırıldığında, anlamlı olarak TNF- α ve lenfotoksin mRNA ekspresyon artışı gösterdiklerini tespit ettiler. Buna karşılık TGF- β ve IL-10 mRNA düzeyleride stabil hastalarda daha yüksekti (67).

Petereit ve ark. 41 stabil RRMS ve SPMS hastasında yaptıkları araştırmada, kan lenfositlerinde IFN- γ üretimini incelemişler ve özürlülük ile IFN- γ üretimi arasında anlamlı pozitif ilişki tespit etmişlerdir (68). Mayne ve ark. MS ve kontrol grubunda yaptıkları çalışmada, MS hastalarında TNF- α plazma düzeylerini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (69).

Balashov ve ark. progressif MS hastalarında TCR aracılı IL-10 ve IFN- γ sekresyonunun arttığını tespit ettiler (73).

Rohowsky-Kochan ve ark. MS hastalarının MBP spesifik TCC'lerinin kontrol grubuna kıyasla daha fazla IFN- γ , IL-4 ve IL-10 salgılamak, TGF- β 'nin daha düşük olduğunu saptadılar. Stabil hastalarda Th0 ve Th1 fenotipi hakimken, sağlıklı gönüllülerde Th2 fenotipi hakimdi. Th1 fenotipini hastalıkla, Th2 fenotipini remisyonla ilgili buldular (40).

Debruyne ve ark. RRMS hastalarında in vitro olarak alevlenmeden 4 hafta önce TNF- α üretiminin arttığını tespit ettiler. Bununla birlikte IFN- γ ve IL-2'nin üretimi de alevlenme dönemlerinde artmış olarak buldular. MS hastalarında in vitro olarak TNF- α düzeylerine seri olarak bakmanın relapsın zamanı hakkında bizi yönlendirebileceği sonucuna vardılar (5).

Rieckmann ve ark. 29 RRMS hastasının bir yıl boyunca, her dört haftada bir kan mononükleer hücrelerinin sitokin mRNA profillerini incelediler. Bu süre içinde oluşan 27 relapsın 24'ünde (%85) klinik relapsın başlamasından 4 hafta önce TNF- α mRNA ekspresyonunda artış gözlemlendiler. Aynı zamanda TGF- β ve IL-10 mRNA düzeylerinde düşüş tespit ettiler. Hastalık aktivitesi ile IL-1 β , IL-6 ve IFN- γ arasında korelasyon görülmedi. İlginç olarak klinik relapsı olmayan, ancak MRG'de yeni lezyonlar görülen 6 stabil hastada, klinik relapsı olanlara benzer şekilde TNF- α mRNA düzeylerinde dalgalanmalar tespit edilmesiydi. Relapstan önceki haftalarda IL-10 ve TGF- β mRNA düzeyleri azalmakta, buna karşın stabil hastalarda ve relapssız dönemlerde daha yüksek seviyelerde eksprese olmaktaydı (58).

Özenci ve ark. çalışmalarında, MS hastalarında TNF- α sekrete eden kan mononükleer hücre düzeylerinin sağlıklı kontroller ve diğer nörolojik hastalığı olanlardan daha yüksek olduğunu buldular (70). Strunk ve ark. periferik kanda CCR5+ T hücre alt gruplarının, akut MS relapsında görülen artmış TNF- α ve IFN- γ 'nin kaynağı olduğunu gösterdiler (71).

de Jong ve ark. TNF- α ve IL-10'un doğuştan üretim özelliklerinin MS riski üzerine etkisini araştırmışlardır. RR ve SPMS hastalarının aile bireylerinde düşük IL-10 ve yüksek TNF- α üretimi olduğunu ve bu kişilerde hastalık geliştirme riskinin daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (11).

Matsuda ve ark. MS ve HTLV-1 ile ilişkili miyelopatisi olan hastaların BOS ve serumlarında sTNF-R'lerinin düzeylerini ölçtüler. MS hastalarında özellikle RR tip hastaların relaps döneminde, kontrol grubu ile kıyaslandığında sTNF-R düzeylerinin anlamlı olarak arttığını buldular. Bu artış TNF- α düzeylerindeki artışla kuvvetli olarak koreleydi (65).

Bongioanni ve ark. çalışmalarında MS hastalarında T hücrelerindeki TNF-R'lerinin kontrollerden anlamlı olarak daha yüksek olduğunu tespit ettiler (54). Tsukada ve ark. kronik progressif ve RRMS hastalarında alevlenme esnasında sTNF-R'lerinin BOS'ta anlamlı olarak arttığını buldular (35). Jurewicz ve ark. MS'li hastalar ve kontrol grubunda periferik kan mononükleer hücreleri ve monositlerden TNF-R bırakımını ölçtüler. Relapsı olan hastalarda spontan TNF üretimi sağlıklı gönüllülerden 4 kat daha yüksek bulundu. Yine kronik progressif hastaların ve remisyonndaki RRMS hastalarının TNF- α düzeyleri sağlıklı kontrol ve diğer nörolojik hastalığı olan gruplardan daha yüksekti. MS'li hastalarda sTNF-RI bırakımı sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak düşük bulundu. Buna karşın sTNF-RII bırakımı MS hastalarında sağlıklı olanlardan daha yüksekti. sTNF-RII bırakımı, sTNF-RI bırakımını 18 katıydı. Bu da artmış TNF- α üretimiyle ilişkili bulundu (12).

Bu sonuçlara zıt olarak Dezaire ve ark. SP ve RRMS hastalarında yaptıkları çalışmalarda TNF- α mRNA'nın RR hastalarda alevlenmelerle bir ilişkisini tespit edemediler. Buna karşılık IL-10 mRNA düzeylerinin sağlıklı kontrollerden daha düşüktü. MRG'de aktivite görülmesinden 4 hafta önce IL-10 düzeyi azalmakta ve aktif lezyon kaybolduktan sonra tekrar yükselmekteydi. SP hastalarda IL-10 mRNA seviyelerinde kalıcı düşüş saptandı (74). Duran ve ark. MS hastaları ve sağlıklı kontrol gruplarında periferik kan monosit hücrelerinin uyarım sonucu sonrasında sitokin üretimleri arasında anlamlı bir fark bulamadılar (75).

Chofflon ve Fellay çalışmalarında TNF- α ve IL-1'in artmış üretiminin MS relapsları ile birlikte olduğunu buldular. Relapsın şiddeti TNF- α üretim kapasitesiyle yakından ilişkiliydi ve iyileşme fazı TNF üretiminde büyük bir düşüşle birlikteydi. Artmış TNF üretimini sadece relaps sırasında değil relaps öncesinde gözlemlediler ve bunun bir nüks habercisi olabileceğini

düşündüler. Çalışmada nüksten haftalar önce (bazen 10 haftaya kadar) TNF- α üretim kapasitesinin artmaya başladığını tespit ettiler. 34 RRMS hastasında 42 nüks incelediler ve TNF artışı olmadan hiç bir nüksün gerçekleşmediğini tespit ettiler. TNF- α yükselmeleri olan hastaların % 64'ünde relaps gelişti. Geri kalan %36 oranındaki TNF- α tepe değeri enfeksiyon, aşılama ve bunun gibi şüpheli etyolojilere sahipti. Sonuçta TNF α monitarizasyonu ile tespit edilecek bir TNF yükselmesinin, bir nüks habercisi olarak spesifitesini %64, sensitivitesini % 100 olarak hesapladılar. Sonuçta TNF testinin nüksün bir habercisi olarak kullanılabileceğini, böylece erken tedavi seçeneklerine karar verilmesinde ve nüks için kortikosteroid tedavisinin süresini belirlemede yada interferon veya copolymer gibi immünomodülatör tedavilerin kullanımında yararlı olabileceği sonucuna vardılar. TNF takibi hastalık aktivitesini monitarize etmede ve tedavi etkinliğini değerlendirmede güvenilir bir araç olabilir (7). Ek olarak IFN- γ mRNA eksprese eden hücrelerin sayısındaki artış, özüllülük ile ilişkilidir. Bunun tersine IL-10 mRNA ekspresyonu relaps sonrasında, iyileşme döneminde artış gösterir (76).

VII. Kemokinler

a) Genel Bilgi

Kemokinler doku hasarına ve diğer uyaranlara yanıt olarak pek çok hücre türü tarafından salınan 8-16 kd'luk çözünebilir proteinlerdir. Terminal sistein gruplarının pozisyonuna göre 4 aileye ayrılır. α -ailesi (C-X-C), β -ailesi (C-C), γ -ailesi (C) ve Fraktolin (C-X₃-C). C-X-C ailesi 4. kromozomda, C-C ailesi 17. kromozomda kodlanır.

C-X-C ailesinin başlıca üyeleri → MIP-2, IP-10, IL-8, GRO-alfa-gama olup, nötrofiller ve aktive T hücreleri için kemoatraktanttır.

C-C ailesinin üyeleri → MIP-1 α , MIP-1 β , Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1), MCP-3, TCA-3, C10, Regulated upon Activation, Normal T-cells, Expressed and Secreted (RANTES) olup monosit, eozinofil, bazofil ve hafıza T hücreleri için kemoatraktanttır. C ailesinin temel üyesi ise Lenfotaktin'dir (27,28).

Pek çok hücre tipi çeşitli uyarılara yanıt olarak kemokin üretir. Monositler, makrofajlar, mikroglia, fibroblastlar, endotel hücreleri, astrositler ve keratinositler kemokin üretir. Kemotaksis, kemokinlerin en önemli biyolojik aktivitesidir ve hedef hücreler tarafından belirli bir yöne doğru migrasyon uyarısı olarak tanımlanır. Kemokinler aynı zamanda lökosit-endotel etkileşiminin düzenlenmesinde rol alan lökointegrinleri geri dönüşümlü olarak aktive eder. Aktivitelerine göre kemokin ailesi 2 ana gruba ayrılabilir.

1. RANTES, MIP ve MCP ailesi; İnflamasyonda görev alan ve indüklenebilen kemokinlerdir.
2. MIP-3 ve SCL; Doğal kemokinler

IL-18 nötrofiller, MCP-1 monosit ve T hücreleri, RANTES monosit ve hafıza T hücreleri, MIP-1 α monosit, makrofaj ve CD8+ hücreleri, MIP-1 β CD4+ hücreleri için güçlü kemoatraktanttır ve T hücrelerinin endotele adezyonunu artırır (27,28).

Kemokinler, kemokin reseptörleri ile etkileşerek fonksiyon görürler. G-protein bağlantılı reseptör ailesine ait spesifik, yüksek afinite reseptörleri yoluyla çalışırlar. Şu ana kadar 5 adet C-X-C reseptörü (C-X-CR1-5), 9 adet C-C reseptörü (C-CR1-9), 1 adet C-X3-C reseptörü (C-X3-CR1), 1 adet C reseptörü (XCR1) ve hem C-C hem de C-X-C kemokinlerini bağlayan tek reseptör olan DARC (Kemokinler için Duffy antijen reseptörü) reseptörü tespit edilebilmiştir. CXCR3 ve CCR5 özellikle T1 hücrelerinde eksprese olurken, CCR3, CCR4 ve CXCR4 ise özellikle T2 hücrelerinde eksprese olur (27,28).

b) SSS'de Kemokinler ve Kemokin Reseptörleri

Kemokin reseptörleri sadece inflamasyon ve immün cevap sırasında SSS'ne gelen T hücresi, nötrofil, makrofaj, NK hücreler, eozinofil ve bazofil gibi hücrelerde değil, SSS'nin primer hücreleri olan mikroglia, astrosit, nöron ve endotel hücreleri gibi hücrelerde de bulunur. SSS'de CCR5, CCR3, CXCR2, CXCR3 ve CXCR4 gibi pek çok kemokin reseptörü bulunur. Özellikle CCR5 ve CXCR3'ün MS lezyonlarının gelişiminde direkt rolü olduğu düşünülmektedir. CXCR3 MS'in aktif lezyonlarındaki perivasküler bölgeyi infiltre eden lenfositlerde, CCR5 ise aktif olarak demiyelinizan etki gösteren MS lezyonlarındaki lenfosit, makrofaj ve

mikroglia hücrelerinde bulunur. Ayrıca dolaşımdaki T lenfositleri ile karşılaştırıldığında BOS'taki T hücreleri CCR5 ve CXCR3 bakımından oldukça zengindir. CCR5'in diğer kemokin reseptörleriyle birlikte beyne monosit ve makrofaj çağrılmasındaki kemotaktik cevapta esas rolü oynadığı düşünülmektedir. Astrositlerde bulunan kemokin reseptörlerinin fonksiyonu bu gün için bilinmemektedir (27,28).

c) EAE'de Kemokinlerin Rolü

SSS'de otoimmüniteyi indükleyen kritik olaylardan biri, multifokal inflamasyona, miyelinin ve onun hücresel kaynağı olan oligodendrositlerin hasarına neden olan, hem antijen spesifik T hücrelerinin hem de antijen spesifik olmayan mononükleer hücrelerin SSS'ne göç etmesidir. Kemokinler muhtemelen T hücrelerinin hazırlanmasında ve Th1/Th2 aracılı cevapların oluşumunda merkezi bir rol oynamaktadır. Demiyelinizasyon kemokinler, sitokinler, makrofajlar, granülositler ve T hücreleri tarafından yürütülür. Kemokinler akut Th1 aracılı cevaptan ve onu izleyen Th2 aracılı kronik, nüks ve remisyonlarla giden EAE'den sorumludur. EAE'de öncelikle oluşan T hücre aracılı antijen tanınmasını takiben kemokinler; nötrofillerin, eozinofillerin ve makrofajlarında içinde bulunduğu bir çok hücre tipini SSS'ne çeker. Aynı zamanda T lenfositlerinin uyarılmasında, T hücre farklılaşmasında ve sitokin üretiminde de rol oynayabilirler. Kemokinler ortama çekilen hücrelerle bağlanarak daha çok kemokin salgılanmasını uyarır ve hasar bölgesine daha çok hücre çekilir. Böylece daha fazla hücre hasarının olduğu bir sürece girilir (27).

Parankimal SSS inflamatuvar lezyonlarındaki lökositlerin büyük çoğunluğu miyelin antijenini tanıyan T lenfositleri değil, nonspesifik inflamatuvar hücrelerdir. Cross ve ark. EAE için radyoizotop işaretli antijen spesifik hücreleri kullanmışlar ve perivasküler alanda yer alan inflamatuvar hücrelerin ancak %4'ünden azının antijen spesifik olduğunu göstermişlerdir. SSS parankimini infiltre eden çok sayıdaki lökositte rağmen, işaretli hücreler perivasküler alanda kalmışlardır. Bu gözlemler göstermektedir ki miyelin spesifik ensefalitojenik T hücreleri, nonspesifik inflamatuvar hücreleri çağırarak patolojik potansiyellerini gösterirler. Sonuçta ensefalitojenik T hücreleri KBB'ni geçmekte, ancak SSS

parankimine önemli miktarlarda girmemektedir. Buradan 2 önemli sonuç çıkmaktadır.

1. SSS'deki immün aracılı inflamasyon, aktive antijen spesifik Th1 ve/veyaTh2 hücrelerinin KBB'ni geçmesi ve perivasküler hücreler tarafından sunulan antijeni tanınması ile başlar. Bu olay aktive T hücrelerinin perivasküler aralıkta kalmasına ve hem T hücrelerinin hem de SSS'de bulunan perivasküler mononükleer makrofajların proinflamatuvar sitokinleri salgılamasına neden olur.
2. T hücreleri tarafından yönetilen patoloji, endotelial aktivasyon, KBB'i hasarı ve antijen spesifik olmayan inflamatuvar hücrelerin birikmesiyle ilerler. Doku hasarı mononükleer fagositlerin gecikmiş tip hipersensivite benzeri bir reaksiyonla miyelin yıkımıyla ilerler. Bu doku hasarı miyeline karşı oluşmuş antikolar tarafından (Anti MOG Ab gibi.) arttırılabilir (28).

Kemokin üretimi SSS'de inflamatuvar lezyonlarda başlatıcı olmaktan çok olayı arttırıcı rol oynar. Çalışmalar aktive edilmiş ensefalitojenik T hücrelerinin kemokin ekspresyonundan önce SSS'ne girdiğini göstermektedir. Kemokinler daha sonra nonspesifik inflamatuvar hücrelerin çoğalmasına ön ayak olarak, SSS'deki lezyonun oluşumunda esas büyütücü rolü oynamaktadır (28).

EAE'nin başlatılması ve evrelendirilmesi ile en çok korelasyon gösteren kemokinler; RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β ve MCP-1'dir. Bulgular kemokinlerin SSS'deki ekspresyonunun proinflamatuvar sitokinler tarafından yönetildiğini göstermektedir. Miyagishi ve ark. EAE'de yaptıkları çalışmalarda prelinik evrede RANTES'in minimal eksprese edildiğini, ancak semptomların görülmesiyle birlikte yüksek düzeylere ulaştığını tespit ettiler. İyileşme ve kronik sublinik evrede RANTES mRNA ekspresyonu tekrar düşmektedir. RANTES ekspresse etmeye en çok eğilimli hücreler astrosit, makrofaj ve mikrogial hücrelerdir (27).

MIP-1 α ve MCP-1'in SSS'deki üretimi fare ve ratlarda EAE'nin bazı modellerinde akut klinik bulguların gelişmesi ile koreledir (30,31). Karpus ve ark. EAE'nin kronik ve nükslerle giden modelinde hastalığın başlangıcı ve ciddiyetiyle en iyi korele olan kemokinin MIP-1 α olduğunu tespit

etmişlerdir. Anti MIP Ab'ların EAE'yi inhibe ettiğini ve Anti MCP-1 Ab'larında relapsları önlediğini tespit ettiler (27,29). MIP-1 α mononükleer inflamatuvar hücrelerin kemoatraksiyonunda rol alırken, onların aktivasyonunda rol almaz. MIP-1 α Th0 hücrelerin Th1'e farklılaşmasında rol alırken MCP-1 Th2 ye farklılaşmalarında rol oynar (29,30). Bermann çalışmalarında MCP-1 ekspresyonunun spinal kord'ta inflamasyonun ilerlemesi ile korele olduğunu gösterdi. Yine Glabinski kronik EAE'de relaps esnasında MIP-1 α mRNA artışını göstermiştir (30). Ransohoff EAE'de kemokinler üzerine yaptığı çalışmalarda kemokin düzeylerinin relapsın başlamasıyla birlikte, birden yükseldiğini ve atak iyileşirkende kendiliğinden düştüğünü gösterdi (30).

d) MS'de Kemokinlerin Rolü

Bir çok çalışma MS'li hastaların beyinde kemokinlerin çok fazla eksprese edildiğini göstermiştir. Miyagishi MS'de BOS'taki MIP-1 α konsantrasyonunu non-inflamatuvar nörolojik hastalığı olanlarla karşılaştırdığında, relaps esnasında belirgin artış bulmuştur. Progressif MS hastalarının kanlarında IFN- γ üreten CCR-5+ ve CXCR-3+ T hücreleri bulunmuş ve bu reseptörlerin ligantları olan MIP-1 α ve IP-10, SSS'de yüksek oranlarda bulunmuştur (27).

MS hastalarının postmortem histokimyasal incelemelerinde perivasküler veya parankimal mikrogliya hücrelerinin değil, astrositlerin aktif demiyelinizan alanlarda ve kronik aktif lezyonlarda MCP-1 eksprese ettiğini göstermiştir (29). Sorensen ve arkadaşları akut alevlenmesi olan MS hastaların BOS'ları ile diğer nörolojik hastalığı olanlar ve sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdıklarında RANTES seviyesinde artış ve IP-10'da 3 kat yükseklik tespit ettiler (27,29).

MS hastalarının BOS'larından alınan CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin, kontrol grubuna göre artmış sayıda IP-10 reseptörü CXCR-3 içerdikleri bulunmuştur (29,31,32). Yine Ransohoff ve ark. yaptıkları çalışmalarda MS hastalarının BOS'larında kontrol grubuna göre 2 kemokinin, IP-10 ve RANTES'in yüksek olduğunu buldular. IP-10 akut demiyelinizan ataklarda 3 kat yükselmiş, RANTES ise kontrol grubunda %90'dan fazlasında saptanamayacak düzeydeyken MS hastalarının % 50'sinden fazlasında

yüksek bulunmuştur. BOS'taki lökosit sayısının artışıyla IP-10 düzeyleri korelasyon göstermektedir (28,31,32). MS'li hastalarda lezyonun T hücrelerinden zengin aktif plak kenar bölgesinde RANTES'in yüksek ekspresyonu vardır (31). Bir başka çalışmada da aktif MS'li hastaların BOS'larında IP-10, RANTES ve Mig düzeylerinin yüksek olduğu ve bunların reseptörlerinin de artmış düzeyde olduğu tespit edildi (48).

Th1 proinflamatuvar hücreler CXCR-3 (IP-10 ve MIG için reseptör) ve CCR-5 (RANTES ve MIP-1 α için reseptör) gibi kemokin reseptörlerini eksprese ederler. Th2 anti-inflamatuvar hücreler ise CCR-3 ve CCR-4 eksprese ederler. Yeni bulgular MS hastalarında periferik kan ve lezyondan ayrılmış T hücrelerinde CCR-5 ve CXCR-3'ün artmış ekspresyonunu göstermektedir. Bu veriler hastaların BOS'larındaki artmış IP-10 ve RANTES düzeyleri ile bir araya getirildiğinde; IP-10/CXCR-3 ve RANTES/CCR-5 yollarının MS patogeneğinde selektif rollerinin olduğu ileri sürülmektedir (29,32).

Kemokinler sadece inflamatuvar bölgeye lökosit migrasyonunu değil aynı zamanda lokal olarak lökositleri uyaran proteazlarda salgılar. Bu proteazlarda MBP'yi parçalayarak, ensefalitojenik otoantijenlerin oluşumunu sağlayabilir. Bu proteazlardan biri Jelatinaz-B'dir. Jelatinaz-B hem KBB hasarında hem de miyelin kılıfın parçalanmasında önemli bir patolojik mekanizmadır (27).

MS ve EAE araştırmalarına dayanılarak MS patogeneğinde kemokinlerin rolü üzerine bir hipotez oluşturulmuştur; Virüs, süperantijen gibi patolojik ajanlar SSS içindeki makrofaj ve mikroglialar tarafından üretilen sitokin ve kemokinleri indükler. Periferde moleküler taklit yoluyla halihazırda bulunan, miyelinle reaksiyona giren T hücrelerini aktive eder ve nonspesifik immün olayları başlatır. Lokal kemokinler (MCP, IL-8) granülosit, monosit, lenfosit, mikrogliya, astrosit ve makrofajları çeker ve indükler. Böylece normal miyelin proteinini parçalayan Jelatinaz-B gibi proteazların üretimini sağlar. Lokal kemokin ve sitokinler miyelinle reaksiyona giren aktive edilmiş T hücrelerini çeker ve bu hücreler KBB yoluyla SSS'ne gelerek, ensefalitojenik peptitleri tanır. Sonrasında bu Th1 hücreleri makrofaj ve mikrogliyal hücreler farklı kemokinleri üretir (MIP- α , IP-10, RANTES gibi). Bu kemokinler proinflamatuvar sitokinlerle beraber

daha fazla inflamatuvar hücreyi bölgeye çağırırlar ve sonuçta makrofaj, mikroglia ve astrositlerin nitroz oksit, proteazlar, kompleman ve antimiyeelin antikolar üretmesini uyararak demiyelizasyona neden olurlar. Özetle kemokinler lökositleri SSS'ne çağırarak ve MBP ve diğer miyelin komponentlerinin otoantijenlere parçalanmasını sağlayarak MS patogeneğinde aktif olarak rol alırlar (27).

VIII. Adezyon Molekülleri

MS patogeneğinde önemli bir basamak, inflamatuvar hücrelerin KBB yoluyla SSS'ne girmesidir. Bu sırası ile adezyon moleküllerinin, serebral endotel hücreleri üzerindeki reseptörlerinin ve periferik kan mononükleer hücrelerinin etkileşmesi ile düzenlenir (34). Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) ve Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) damar endotelinde bulunan adezyon molekülleridir. Bunların ligandları sırası ile bir $\beta 2$ integrin olan Lymphocyte Function Associated Antigen-1 (LFA-1) ve bir α integrin olan Very Late Activation Antigen-4 (VLA-4) tür. ICAM-1 ve VCAM-1 endotel lökosit etkileşmesinde ve lökositlerin damar dışına çıkmasında önemli rol oynar. Ayrıca T hücre aktivasyonunda kostimulatuvar olaylarda rol alır (29).

MS'li hastalardan alınan otopsi beyin örneklerinde immünohistokimyasal incelemelerde vasküler endotel hücrelerinde ICAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonunun arttığı tespit edilmiştir (6,28,29,35). LFA-1, infiltre olan lenfosit ve monositlerin büyük çoğunluğunda saptanmıştır ve bu hücreler genellikle birbirine yapışık görülmüştür. VLA-4 lenfosit, monosit ve eozinofiller üzerinde bulunur. MS lezyonları pek çok sayıda VLA-4+ lökosit popülasyonu içerir (28). Proinflamatuvar sitokinler (TNF- α gibi) endotel hücrelerinde ICAM-1 ekspresyonunu kuvvetle uyarmaktadır (35).

Serum ICAM-1 düzeylerinin aktif hastalığı olan MS hastalarında yükseldiği rapor edilmektedir (6). Çalışmaların çoğu klinik olarak aktif hastalığı olan ya da MRG'de Gd ile güçlendirilmiş lezyonları olan RRMS ve progressif MS hastalarında, serum ICAM-1 seviyelerinin arttığını göstermektedir. Yüksek serum ICAM-1 düzeyi bulunduran RRMS ve SPMS

hastaları daha düşük değer bulunduran hastalara göre daha hızlı ilerlemektedir (34). Başka çalışmalarda sICAM-1 düzeylerindeki yükselmenin hastalık aktivitesi ve MRG'de aktif lezyon görülmesi ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (6,36). RRMS hastalarının akut alevlenme dönemlerinde ve progressif MS'lilerin BOS'larında yapılan bir başka çalışmada, diğer nörolojik hastalığı olanlarla karşılaştırıldığında BOS ICAM-1 düzeylerinde de anlamlı artış görülmüştür. sICAM-1'in BOS düzeylerindeki artış alevlenme dönemlerinde serebral endotel hücrelerinin aktivasyonu ile ilişkilidir ve sICAM-1, MS'in klinik aktivasyonunun önemli bir markeri olabilir (35).

VCAM-1 seviyelerinin de MS'liler ve kontroller karşılaştırıldığında yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bir çalışmada, BOS VCAM-1 düzeyi klinik hastalık aktivitesiyle korele bulunmuştur (34). Eloovara ve ark. çalışmalarında RRMS ve SPMS hastalarında VLA-4 ve LFA-1'in kan immün hücrelerinde kontrol grubu ile kıyaslandığında 1 ila 3 kez daha yüksek olduğunu buldular. Yine VLA-4 ve LFA-1'in BOS lenfositlerindeki ekspresyonunu MS hastalarında 3-4 kat daha yüksekti (36). Atak nedeniyle intravenöz metil prednizolon (IVMP) tedavisi alanlarda VCAM-1, ICAM-1 ve LFA-1 düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir (34,36).

IX. Matriks Metalloproteinazları

Matriks metalloproteinazları (MMPs) sıkı bir biçimde düzenlenen, hücre dışı matrikse salgılanan bir proteolitik enzim ailesidir. MMPs'ler aktive olmuş T hücreler, monositler, astrositler ve mikroglial hücrelerden salgılanır. Aktive olabilmek için proteolitik düzenlemeye, baskılanabilmeleri içinde metalloproteinazların doku inhibitörlerine yani Tissue Inhibitors Metalloproteinases (TIMP)'e ihtiyaç vardır (29). T hücreleri tarafından salınan TIMP-1, MMP-9 ile kompleks yapıp onun aktivitesini inhibe eder. TNF- α , MMP üretimini artırırken, MMP'de hücre yüzeyindeki TNF- α 'nın aktif forma dönüşüm ve salınımını sağlar (37).

MMP'in MS fizyopatolojisine muhtemel katkıları şunlardır;

1. KBB'nin yıkımı ve bu sayede inflamatuvar hücrelerin girişini sağlamak

2. Ekstrasellüler matriks yıkımını gerçekleştirerek, nötrofil infiltrasyonunu sağlamak
3. Membrana bağlı proinflamatuvar sitokinlerin ($TNF\alpha$ gibi) proteolitik olarak aktive edilmesini sağlamak
4. Miyeline direkt hasar vererek ensefalitojenik antijenlerin oluşmasını sağlamak

Jelatinaz-B (Matriks Metalloproteinaz-9) endotelial bazal membranları ve ekstrasellüler matriksin diğer komponentlerini enzimatik olarak sindirme yeteneğindeki endopeptidaz ailesinin bir üyesidir (33). MS dokusunun patolojik incelemesinde, Jelatinaz-B'nin beyaz cevher periventriküler mononükleer hücrelerinden salgılandığı gösterilmiştir (29). Leppert ve ark. yaptıkları çalışmada MS hastalarında relaps ve remisyonda olanların tamamında ve aynı zamanda stabil hastalığı olanların BOS'larında Jelatinaz-B seviyelerinin yüksek olduğu buldular (33). Yine başka çalışmalarda MS hastalarının hem kan hem de BOS'larında akut relapslarda Jelatinaz-B'nin yükseldiği tespit edilmiştir ve bu durum Gd'lu MRG'de kanıtlanmış KBB bozulması ile korele bulunmuştur. IVMP tedavisi MMPs transkripsiyonunu azaltmakta ve MRG'ye yansıyan lezyonlar ve BOS Jelatinaz-B seviyeleri azalmaktadır (29). Özenci ve ark. $INF-\beta$ tedavisi alan hastalarda yaptıkları çalışmada tedavinin erken döneminde (1-3.ay), tedavi öncesi ile kıyaslandığında serum MMP-3, 9 mRNA ekspresyonunun azaldığını tespit ettiler. Yine aynı hastalarda buna ters olarak tedavinin daha geç döneminde (6-12.ay) serum TIMP-1 mRNA ekspresyonunun arttığını tespit ettiler. Dahası MRG'de Gd ile kontrastlanan lezyonlar görülmeden hemen önce serum TIMP-1 düzeylerinin düşük olduğunu buldular (37). Tüm bu sonuçlar MMP ve inhibitörü TIMP-1'in MS patogenezinde önemli bir rolünün olduğuna işaret etmektedir.

X. Kostimülatörler

a) Genel Bilgi

Kostimülatör moleküller T hücrelerinde, hücre çoğalmasının başlatılması ve artırılması ile ilgili sinyaller sağlar. Bazı ligandlarla kostimülasyon sadece mRNA düzeylerinde saptanabilen düşük düzeylerde sitokin salınımına neden olurken, bazı ligandlar ise önemli

miktarlarda sitokin üretimini indüklemeye yeteneğindedir. TCR aracılığı ile doğan sinyaller, antijen spesifik T hücre aktivasyonu ve sitokin salgılanması için gereklidir, ancak tek başına yeterli değildir. T hücrelerinin aktive olması iki sinyale bağlıdır. Birincisi TCR'nin APC üzerindeki MHC-Antijen kompleksi ile etkileşmesidir. Bu şekilde oluşan uyarım antijen spesifiktir ve MHC ile sınırlıdır. İkinci sinyal APC üzerindeki B7 ailesinden kostimülatör molekül ile T hücre yüzeyindeki CD28/CTLA-4 reseptörünün ilişkisiyle oluşur (29,43).

En iyi açıklanmış kostimülatör yol B7 ailesidir ve bununla ilgili 2 transmembran glikoprotein molekül tanımlanmıştır. Bunlar B7.1 (CD80) ve B7.2 (CD86) dir. Bu kostimülatör moleküller APC üzerinde eksprese olurlar. APC üzerinde yapısal olarak az miktarda B7.2 bulunurken, B7.1 ise ancak APC aktive olduktan sonra üzerinde görülür. B7.1 kostimülasyonu To hücrelerinin proinflamatuvar Th1 fenotipine diferansiyasyonunu sağlarken, B7.2 stimülasyonu ise Th2 fenotipinin oluşumunu provake eder. Kostimülatörlerin reseptörleri CD28 ve CTLA-4 (Cytolytic T-Lymphocyte Antigen)'tür. CD28; T hücreleri, plazma hücreleri ve NK hücreler üzerinde bulunur. CD28 ligasyonu bir çok sitokin mRNA'sının ekspresyonunu ve salınımını artırır. CTLA-4 ise dinlenme durumundaki T hücrelerinde bulunmaz, ancak T hücre aktivasyonundan sonra 3. günde pik durumuna ulaşır. CTLA- 4 uyarımı T hücre fonksiyonunu azaltır (29,43).

b) B7-CD28 Kostimülasyon Yolu

Adezyon molekülleri ve reseptörleri aracılığıyla hücreler arası adezyonun gerçekleşmesinden sonra APC antijen bağlantılı MHC ile antijen spesifik T hücrelerinin TCR'si aracılığıyla ilişki kurar. TCR-antijen etkileşmesinin doğurduğu sinyal hücrede bir dizi olay başlatır. Hücre yüzeyinde CD28 ve IL-2 reseptör ekspresyonu artarken, IL-2 mRNA üretiminde artış olur. Bu aşamada hücrede IL-2 üretimi ve çoğalma yeteneği düşüktür. CD28-B7.2 kostimülatör yolun aktivasyonu ile IL-2 reseptör ekspresyonu ve IL-2 üretimi artar, akabinde T hücre çoğalması olur (29,43).

c) MS'de Kostimülatör Yol

Eldeki veriler B7-CD28 yolunun MS patogenezinde rol oynadığını göstermektedir. EAE'de ve akut MS plaklarında yapılan incelemelerde

mikroglia üzerinde yüksek düzeyde B7.1 ekspresyonu tespit edilmiştir. Oysa insan biyopsi örneklerinde (intraktibl epilepsi nedeniyle opere olan hastalar) istirahatteki mikroglia üzerinde B7.2'nin eksprese olduğu ancak B7.1 ekspresyonunun olmadığı tespit edilmiştir. Bu durumda akut T hücre aracılı SSS inflamasyonu için lokal B7.1cevabının upregülasyonunun gerektiği düşünülmektedir. Strok, tümör ve travma durumlarında da KBB'i bozulur, miyelin ve T hücresi karşılaşır, ancak bu durumda demiyelinizasyon olmaz. Bunun nedeni B7.1 ekspresyonunun olmaması olabilir. RR tip EAE'de indüksiyondaki fareye Anti B7.1 mAb verilmesi fareyi hastalıktan korurken, Anti B7.2 mAb verilmesi ise hastalık şiddetini artırır. Anti B7.1 mAb otoantijen reaktif T hücrelerinin proinflamatuvar Th1 fenotipine dönüşmesine engel olup, onları Th2 fenotipine dönüştürür. B7.2 bloğu ise T hücrelerinin Th2'ye dönüşümünü engelleyerek Th1 fenotipine dönüşmesine neden olur böylece hastalığı şiddetlendirir. IFN- β tedavisi alan hastalarda B7.1ekspresyonu olan B hücrelerinin azaldığı, B7.2 ekspresyonu olan hücrelerinde arttığı tespit edilmiştir. Bu veriler B7.1 ve B7.2'nin farklı etkilerinin olduğunu ve MS'de B7.1'in rol oynadığını düşündürmektedir (29,43).

Bazı proteinler B7.2 molekülü ile önemli yapısal benzerlik gösterir. Örneğin; MOG, B7.2'nin hücre dışı bölümünün amino asit dizilişine benzerlik gösterir. Bu nedenle CD28/MOG ligasyonu ile miyelin spesifik T hücrelerinin aktivasyonu indüklenir. Benzer yapıların ekspresyonu otoimmün hastalığın sürdürülmesinde rol oynayabilir (29,43)

vi. Demiyelinizasyon

MS' te SSS demiyelinizasyonuna farklı mekanizmalar aracılık edebilir.

- a) Antikor aracılı demiyelinizasyon; MS'te antikor aracılı demiyelinizasyonun indirekt bulgusu, aktif lezyon bölgesinde Ig depolanmasının gözlenmesi ve makrofajlar tarafından reseptör aracılığı ile miyelin fagositozuna dair kanıtlardır. Antikor aracılığında demiyelinizasyon için en önemli antijen olarak MOG tespit edilmiştir.
- b) TNF- α aracılı demiyelinizasyon; TNF- α proteini ve m-RNA'sı, akut ve kronik MS lezyonlarında yüksek derecede eksprese olduğu için sadece inflamatuvar cevabın yayılmasında değil, direkt olarak

demyelinizasyonda da rol alabilir. Demyelinizan etki makrofaj, mikroglia varlığına dayanır ve oligodendrosit apoptozu yoluyla olur (49).

- c) Sitotoksik T hücrelerinin indüklediği demiyelinizasyon; Oligodendrositler açıkça TNF- α 'dan bağımsız olarak, aktive CD⁺ T lenfositleri tarafından direkt olarak yıkıma uğratılabilir. FAS antijen ve ligandının etkileşimi muhtemel bir sitotoksik mekanizmadır. MS lezyonlarında oligodendrositlerde FAS ekspresyonu tanımlanmıştır. Aktive T hücreleri içinde FASL + hücrelerin varlığında, MS'te FAS/FAS ligand yolu hücre yıkımına neden olabilir.
- d) Doğrudan oligodendrosit zedelenmesinin indüklediği demiyelinizasyon; Hayvanlarda deneysel olarak oligodendrositlerin viral enfeksiyonunun, demiyelinizasyona neden olabileceği gösterilmiştir. Ancak MS'li dokuda virüs bulunduğunu gösteren bir çalışma yoktur.

Bunlara ek olarak aktive edilmiş glial hücrelerden salgılanan sitotoksik faktörlerinde hücre hasarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Örneğin MS lezyonlarındaki reaktif astrositler NADH diaforaz aktivitesi içerir, bu da Nitrik Oksit sentetaz aktivitesini gösterir. Astrosit ve glial hücrelerden inflamasyon durumunda proinflamatuvar sitokinlerin uyarımıyla bol miktarda NO sentezi indüklenmektedir. MS lezyonlarında demiyelinizasyon alanındaki makrofajlarda normalde bulunmayan indüklenebilen NO sentetaz (iNOS) aktivitesinin de yüksek olduğu bulunmuştur. MS hastalarının BOS ve serumlarında NO düzeyleri kontrol gruplarından yüksektir. NO, etkisini intrasellüler enzim ve mitokondriyal solunum zinciri inhibisyonu yaparak gösterdiği düşünülen, bir serbest radikal ve inflamatuvar mediatördür (15,44,52).

vii. Remiyelinizasyon

MS lezyonlarında spontan remiyelinizasyon sıktır. Bu durum özellikle birkaç yıl süreli hastalığı olanlarda belirgindir ve gölge plakların çokluğu ile kendini gösterir. Sonraki evrelerde kronik hastalık ilerlediğinde patolojinin belirgin özelliği sklerotik demiyelinize plaklar ve persistan demiyelinizasyondur. Remiyelinizasyonun derecesi oligodendrositlerin bulunmasına ve lezyon içinde progenitör hücrelerin varlığına dayanır. Aynı

plak içerisinde tekrarlayan demiyelinizasyon atakları, oligodendrositlerin harabiyeti ve progenitörlerin progressif kaybına neden olur. Bununla birlikte bazı MS alt gruplarında daha ilk atakta oligodendrosit ve progenitörlerin tümüyle kaybı gözlenebilmektedir. Kronik hastalıkta var olan progenitör hücrelerin, oligodendrosit diferansiyasyonunda nadir olduğu gözlenmiştir. Yani kronik MS vakalarında, prekürsör hücrelerin yeni oligodendrositleri oluşturma ve geliştirme yetenekleride bozulmaktadır. Yapılan çalışmalarda Siliyer Nörotrofik Faktör ve Platelet Kökenli Büyüme Faktörü (PDGF) gibi bazı büyüme faktörlerinin TNF aracılı oligodendrosit hasarını inhibe edebileceği gösterilmiştir. Ancak bunlar antikor ve kompleman aracılı oligodendrosit yıkımına engel olamamaktadırlar. Yine çalışmalar Insulin Like Growth Faktör (IGF) ile in vivo demiyelinizasyonun başlatılabileceğini göstermektedir. IL-6 oligodendrosit prekürsörlerinin, demiyelinizasyon alanlarına migrasyonunu regüle eder. Bu prekürsörlerin oligodendrositlere farklılaşıp demiyelinizasyonu başlatmaları da IL-2, IL-6, ve TGF- β gibi anahtar sitokinlere bağlıdır.(10,15,50,51).

viii. Klinik Bulgular

MS sıklıkla nörolojik disfonksiyon epizotları ve takiben, semptomlarda tam ya da kısmi düzelmenin görüldüğü stabilizasyon periyodları ile karakterizedir. Hastalığın gidişatı, tipine göre değişkenlik gösterir. MS'in demiyelinizan lezyonları SSS'de serebral korteksten, korda kadar çok değişken yerleşimli olabileceğinden, semptom ve bulgularıda çok çeşitlidir. Klinik tablo akut ve yaygın bulgularla başlayabileceği gibi prodromal, silik bulgularla da başlayabilir. Semptomlar birkaç saatten başlayıp haftalar, aylarca sürebilir. Bir ya da daha fazla ekstremitede güç kaybı, uyuşukluk ve keçelenme gibi parestetik yakınmalar en sık karşılaşılan başlangıç semptomlarıdır. Başlangıç belirtileri bacaklarda halsizlik, yürürken ayakların takılması, ellerde güçsüzlük, yazının bozulması, yemek yemede güçlük, enerji eksikliği, baş ağrısı, ekstremitte ağrıları gibi silik semptomlar olabilir. Yine bir ekstremita ya da beden yarısında uyuşukluk, sıcak intoleransı, mesane kontrol bozukluğu, tremor, silik bir görme bozukluğu yada trigeminal nevralji başlangıç bulguları olarak görülebilir. İlk ataktan sonra spontan remisyon sıktır. Ancak zamanla defisitler birikir ve

progressif nörolojik fonksiyon bozukluğu gelişir. Tablo 2'de hastalığın başlangıç belirtileri yüzde olarak ifade edilmiştir (1,2,14,17).

Tablo-3 MS'de başlangıç bulguları

Duyusal Bozukluk	% 40
Retrobulber Nörit	% 17
Ekstremitte Güçsüzlüğü	% 12
Diplopi	% 11
Vertigo	% 20
Ataksi	
Sfingter Bozukluğu	

a) Motor Bulgular

Motor güçsüzlük MS'in en sık görülen belirtilerindendir. Sıklıkla paraparezi yada monoparezi şeklinde başlar, hemiparezi ve tetraparezi daha seyrektrir. Erken dönemde hastalar tarafından çabuk yorulma ya da ekstremitelerde ağırlık hissi olarak tarif edilebilir, yürüme mesafesi kısalmır. Yürüyüşün ilerleyen bozulması ile beraber, alt ekstremitelerde giderek artan zayıflık ve sertlik şeklinde tarif edilir. Paraparezi spinal kord demiyelinizasyonu sonucudur ve lezyon sıklıkla servikal bölgededir. Motor güçsüzlüğe hiperrefleksi, klonus, spastisite, patolojik refleksler, yüzeysel reflekslerin kaybı eşlik eder. Eğer spinal kord ön kök çıkışında lokalize plak varsa segmental atrofi, derin tendon reflekslerinde azalma gibi alt motor nöron bulguları eşlik edebilir (1,2,14,17)

b) Duyusal Bulgular

MS'te uyuşukluk, parestezi, dizestezi gibi geçici ve kalıcı duysal semptomlar sık görülür. Bulgular spinotalamik trakt, posterior funnikulus yada dorsal kök giriş bölgesi yerleşimli olabilir. Posterior kolon tutulumunda vibrasyon, eklem pozisyon gibi proprioseptif duyu bozukluğu görülür. Buna bağlı yürüyüş instabilitesi, sensoriyal ataksi sıktır. Spinotalamik trakt tutulumunda kontrlateral termal dizestezi, ağrı ve ısı duyusu kaybı olur. Spinal kord arka kök giriş bölgesine yerleşmiş lezyonlarda, ilgili kök alanında tüm duyu modalitelerinde kayıp vardır. MS

hastalarında, servikal spinal kordun posterior kolonunu tutan lezyonlarda boynun fleksiyonu ile sırt, kol ve bacaklara yayılan elektriklenme hissi olur. Lhermitte belirtisi denilen bu bulgu, demiyelinizan liflerin mekanik deformasyonu sonucu hastaların 1/3'ün de görülür ve genç bir hastada tespit edildiğinde, ayırıcı tanıda MS mutlaka düşünülmelidir. Yine üst ekstremitelerde proprioseptif duyu bozukluğuna bağlı elin kullanılmasında güçlük olabilir ve Oppenheim'in yararsız el belirtisi olarak adlandırılır (1,2,14,17).

c) Görsel Bulgular

Optik nörit ya da retrobulber nörit, tüm hastaların yaklaşık %25'inde görülen ilk klinik tablodur. Dakikalar, saatler yada günler içinde gelişebilir ve bir gözde kısmi yada tam görme kaybına kadar ilerleyebilir. Sıklıkla baş ağrısı ve göz küresi hareketleriyle ortaya çıkan ağrı eşlik eder. Görme keskinliğinde azalmanın yanı sıra, sıklıkla santral skotom daha seyrek olarak parasantral, santroçekal skotom yada renkli görmede bozulma eşlik edebilir. Tipik olarak sadece bir göz tutulur. Ancak bazen her iki gözün aynı anda ya da birbiri peşisıra tutulduğuda olabilir. Lezyon genellikle optik sinirin orta ya da arka bölümünde olduğundan fundoskopik muayene normaldir. Bazen lezyon optik sinirin başına yakın yerleşir, o zaman papil sınırlarının silindiği papillit tablosu oluşur. Kronik dönemde makülopapiler demetin demiyelinizasyonuna bağlı temporal siliklik yada optik atrofi görülebilir. Muayenede afferent pupil defektine bağlı Marcus Gunn arazi tespit edilebilir. Hastaların büyük kısmı bir kaç hafta içinde iyileşir. %30'u tamamen, %40'ı büyük ölçüde düzelirken, %30 vakada düzelme az ya da hiç olmayabilir. İleriki dönemde sıcak bir banyo, egzersiz ya da bir enfeksiyon ateşi gibi beden ısısının yükseldiği durumlarda, belirtiler tekrar geçici olarak ortaya çıkıp, görmede azalmalar olabilir. Buna Uhthoff fenomeni denir. Hastaların %60'ında 5 yıl içinde MS gelişmektedir (1,2,14,17).

d) Kraniyal Sinir Bulguları

MS tanısı ile izlenen hastalarda beyin sapı tutulumuna ait bulgular sık görülür. Diplopi en sık semptomdur ve internükleer oftalmoplejiye (INO) bağlıdır. Mediyal Longitudinal Faskikulus (MLF) tutulumuna bağlı, unilateral yada bilateral, kısmi ya da tam internükleer oftalmopleji sık

görülür. Genç bir hastada İNO görülmesi MS için oldukça patognomonik bir bulgudur. İzole 3 ve 4. kraniyal sinir tutulumu nadirdir. 6. kraniyal sinir tutulumuna bağlı bakış parezileri (PPRF tutulumu) daha sıktır. 5. Kraniyal sinir tutulumuna bağlı yüzde hemisensoriyal kayıp olabilir. Bilateral de olabilen trigeminal nevralji, genç hastalarda görüldüğünde MS'i akla getirmelidir. 7. kraniyal sinirin supranükleer tutulumunda santral tip fasiyal paralizi görülürken, nükleer tutulumda da periferik tipte fasiyal paralizi izlenir. Nadiren fasiyal miyokimi ve hemifasiyal spazm görülebilmektedir. Vestibular kompleks ve yollarının tutulumuna bağlı vertigo oldukça sıktır. İşitme kaybı olabilir. Nistagmus ta oldukça sık olup, lateral konjuge bakışta izlenir ve hızlı fazı bakış yönündedir. Alt kraniyal sinirlerin tutulumu ile dizatri, dizfaji ile seyreden bulber paralizi tablosu oluşabilir (1,2,14,17).

e) Serebellar Bulgular

Serebellar fonksiyon bozukluğu MS'te nadiren dominanttır. Başlangıçta nispeten az görülmekle birlikte, hastalığın gidişatında sıklıkla gözlenir. Semptomlar serebellum ve serebellumu beyin sapına bağlayan yolların tutulumu sonucunda gelişir. İntansiyonel tremor, dizatri, yürüyüş ve ekstremitate ataksisi, inkoordinasyon ve hipotoni görülebilir. MS'n karakteristik konuşma şekli olan patlayıcı tarzda konuşma "scanning speech" palatal ve labiyal kasların inkoordinasyonu ve kortikobulber yolların tutulumuna bağlıdır (1,14,17).

f) Otonomik Fonksiyon Bozukluğu

Üriner sistem bozukluğu, hastaların %80'nin de hastalığın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir. Üriner semptomların nedeni, spinal korddaki lezyon sonucu pontin miksiyon merkezi ile sakral spinal kordu bağlayan nöronal yolun kesintiye uğramasıdır. En sık görülen semptomlar, urgency, sık idrara çıkma, üriner inkontinans ve tam olmayan mesane boşalmasıdır. Bu nedenle sık idrar yolu enfeksiyonu gelişir. Akut relaps esnasında ya da sakral segmentleri tutan lezyonlarda idrar retansiyonu olabilir. Konstipasyon sık, gaita inkontinansı nadirdir. Diğer seyrek görülen bulgular, libido kaybı, empotans ve postüral hipotansiyondur (14,17).

g) Diğer Bulgular

MS'te kognitif fonksiyon bozukluklarından bellek, öğrenme, soyut düşünme ve dikket bozuklukları görülebilir. Depresyon, öfori, demans,

psikotik durumlar, bipolar affektif bozukluk olabilir. MS'li hastalarda normal popülasyondan daha sık epilepsiye rastlanır. Olafsson ve ark. MS hastalarında, normal popülasyonla karşılaştırıldığında epilepsi riskinin 3 kat arttığını tespit etmişlerdir. MS hastalarında herhangi bir hareket ya da hiperventilasyonla başlayan, kısa süreli, unilateral, stereotipik tonik spazmlar gözlenebilir. Yüzde distorsiyon, ellerde ve ayaklarda psödodistonik postür olabilir. Fatigue (yorgunluk) hastaların çoğunda görülür. Başlangıcı ani ve şiddetlidir. Özellikle sıcakla provoke olur, hasta en basit işleri yapamaz duruma gelebilir (14,17,77).

ix. Laboratuvar çalışmaları

a) BOS çalışmaları

1. Pleositoz: MS'te BOS'ta hücre sayısı genellikle normaldir. Ancak vakaların 1/3'ünde , hücre sayısında ılımlı bir artış olabilir. Hücre sayısı genellikle mm³ te 25-50 civarındadır ve hakim hücre T lenfositlerdir.
2. Protein: BOS proteini genellikle normal olup, bazı hastalarda (%40) özellikle alevlenme döneminde KBB'deki bozulmaya bağlı olarak ılımlı bir yükselme olabilir. Bu yükseklik nadiren 100 mg/dl'yi geçer. 100 mg geçen değerlerde tanıdan şüphe edilmelidir. Albumin SSS'de sentezlenmediğinden KBB bozukluğunu göstermede total proteinden daha güvenilir bir parametredir. Olguların %20-30'da yüksek bulunur (14,17,80).
3. İmmünglobulinler: MS'de en önemli BOS bulgusu gamaglobulin sentezindeki artıştır. Ig G,A,M'in hepsi artmakla beraber, özellikle IgG'de artış olur. Bu plazma hücrelerinden artmış intratekal immünglobulin sentezinin göstergesidir. Bu amaçla IgG indeksi kullanılır.

$$\text{BOS IgG İndeksi} = \frac{\text{BOS IgG/BOS Albumin}}{\text{Serum IgG/Serum Albumin}}$$

IgG indeksinin 0,7'nin üzerinde olması patolojiktir ve artmış intratekal IgG sentezinin göstergesidir. Kesin MS tanısı almış hastaların % 90'nın da bu artış tespit edilebilir. Ancak bu test nonspesifiktir, Lyme hastalığı, Behçet hastalığı, SSPE vs. gibi pek çok hastalıkta pozitif bulunabilir.

Normal BOS'ta bantlar poliklonalken, MS hastalarının BOS'larında, gamaglobulinler agaröz jel elektroforezde oligoklonal bantlar oluşturur. Bu BOS'ta bir kaç plazma hücre klonunun artmış Ig sentezinin sonucudur. İmmünolojik tanı yöntemleri içinde en sensitif olanıdır. Kesin MS tanısı almış hastaların %90'ında pozitiftir. İzole optik nörit ve sadece spinal kord tutulumu olan vakalarda bu oran %50'ye düşer. Oligoklonal bant pozitifliği MS için patognomonik olmayıp, Nörosifiliz, SSPE gibi başka hastalıklarda da görülebilir. BOS IgG indeksi ve oligoklonal bantların anlamlı olması için, serumda IgG artışı ve oligoklonal bant pozitifliğinin olmaması gerekir. O nedenle tetkik hem BOS hem de kanda yapılmalıdır (14,17).

4. MBP: MS'te özellikle akut alevlenme dönemlerinde hastaların %80'ninde MBP düzeylerinde yükselme tespit edilir ve hastalık aktivitesinin bir göstergesi olabilir. Normalde 1ng'dan 4 ng'a kadar yükselebilir. Hastaların EDSS skorları ile korelasyon gösterir. Yine MS hastalarının BOS'larında MBP, MOG, MAG ve PLP'ye karşı antikolar tespit edilebilir. Ancak tüm bunlar MS için spesifik değildir (14,17,78).

b) Uyarılmış potansiyeller

Duyusal stimulusa karşı sinir sisteminde oluşan elektriksel cevaplardır. Klinik muayenenin duyarlı ve kantitatif bir tamamlayıcısıdır. Klinik muayene ile tutulum saptanamayan hastalarda, anormal sensoriyal sistem fonksiyonlarını gösterir. MS tanısı klinik olarak şüpheli olduğunda, duyuşal sistemlerde subklinik lezyonların varlığını doğrulamak için VEP, BAEP ve SEP kullanılabilir.

1. VEP (Görsel Uyarılmış Potansiyeller): Görsel olarak verilen bir uyarana karşı, sensoriyal korteksin oksipital bölgesinde oluşan elektriksel yanıttır. En belirgin komponenti 100 ms civarında ortaya çıkan P100 komponentidir. MS hastalarında P100 dalgasının amplitüdü düşer, latansı uzar. Kesin MS hastalarında %80-85, şüpheli MS vakalarında %50-60 patolojik VEP tespit edilmiştir.

2. BAEP (Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyeller): Normal kişilerde işitsel bir uyarın sonrası 7 dalgalık bir seri cevap elde edilir. MS hastalarında en sık V. dalganın yokluğu veya düşük amplitüdü olması ve III-V ara dalga latanslarında uzama görülür. Bu beyin sapı yollarının

etkilendiğini gösterir. Kesin MS hastalarında %60-70, şüpheli MS vakalarında %30-50 patolojik BAEP tespit edilmiştir.

3. SEP (Somatosensoriyel Uyarılmış Potansiyeller): Periferik sensoriyel ya da mikst bir sinirin elektriksel uyarımı sonrası, somatosensoriyel yollardaki yapıların ardışık aktivasyonu ile oluşan elektriksel yanıtlardır. MS'te spinal kök, arka kolon ve beyin sapı lezyonlarını ortaya koymada yararlıdır. Subjektif duyuusal semptomları değerlendirmek ve sessiz lezyonları saptamak için kullanılır. Kesin MS vakalarında %60-75, şüpheli MS vakalarında %50 patolojik SEP tespit edilmiştir (14,17,80).

c) Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG, MS için tercih edilen bir görüntüleme yöntemidir. MS hastalarının demiyelinizan plaklarının gelişim dinamiğini anlamada ve tanıyı doğrulamada önemlidir. Bununla birlikte klinik delil olmadan anormal MRG bulguları MS tanısı koydurmada yeterli değildir. Zıt olarak MRG bulgularının olmaması MS tanısını ekarte ettirmez. MRG bulguları ile hastalığın klinik gidişi arasında tam bir korelasyon yoktur. Ama yine de MRG tedavinin değerlendirilmesinde ve hastalık aktivitesinin ölçülmesinde yaygın kabul görmüş bir yöntemdir. Çalışmalarda kesin MS vakalarında %85-95 oranında MRG bulgularının pozitif olduğu tespit edilmiştir. Bu oran probabl olgularda %70, possible olgularda %30-50 arasındadır. Spinal kord incelemelerinde kesin MS vakalarında servikal spinal kordda %64, torakolomber incelemelerde de % 28 MRG pozitifliği saptanmıştır (14,16,17,79).

MS için tipik denebilecek lezyonlar, MRG'de beyaz cevherde periventriküler dağılımlı, özellikle lateral ventrikül oksipital ve frontal hornları çevresinde, T1 ağırlıklı görüntülerde izo-hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens olarak görünürler. Bunun dışında serebellum beyaz cevheri, pedinküller ve 4. ventrikül çevresine yerleşmiş infratentoriyal lezyonlar sık görülür. Özellikle servikal spinal kord olmak üzere spinal kord lezyonları da sıklıkla izlenmektedir. MS'de %5 oranında gri cevheri tutan lezyonlar görülebilmektedir. Korpus kallozum sık olarak (%50) etkilenir ve bu MS için daha spesifiktir. Korpus kallozum lezyonlarının MS için sensitivitesi %93, spesifitesi %98 olarak

hesaplanmıştır. Uzun eksen lateral ventriküle dik olarak yerleşmiş plaklar MS için oldukça spesifiktir ve perpendiküler plaklar olarak adlandırılır. MRG'de görülen lezyon alanının büyüklüğü, hastaların özürüllüğü ile zayıf ilişki gösterir. Geniş lezyonlara karşın, klinik bulgular çok sili olabilir ya da buna zıt olarak, küçük ve az sayıdaki lezyona karşın, özürüllük çok fazla olabilir. Lezyonlar zamanla birleşme eğilimi gösterir, yine zamanla küçülebilirlerse de, tamamen kaybolmazlar. T1 ağırlıklı görüntülerdeki yoğunluğu az lezyonlar, MS'de sık görülür. İlk olarak Uhlenbrock ve Sehlen tarafından tanımlandığından beri kara delik olarak adlandırılırlar. MRG'deki bu lezyonların histopatolojik incelemesi, kronik lezyonlardaki geri dönüşümsüz özürüllük ile akson kaybını göstermektedir. Karadelik yükündeki değişiklikler, sekonder progresif hastalardaki özürüllük değişimleri ile yakın korelasyon göstermektedir. Serebral hemisferdeki lezyon yükü ve korpus kallozumdaki atrofi hastaların kognitif fonksiyonlarındaki azalma ile ilişkilidir. Spinal kordda lezyon olması hastalığın şiddeti ile korele değilken, spinal kordda atrofi görülmesi özürüllüğün büyüklüğü ile ilişkilidir. C2 düzeyinde kord çapı EDDS skoru ile ters orantı gösterir (14,16,17,79).

Paramanyetik kontrast madde Gadolinyum kullanılması, hastalık aktivitesini yansıtır. Gd güçlenmesi, KBB'nin permeabilitesinin artması sonucu akut lezyonlarda temel olarak makrofajların oluşturduğu yoğun sellüler infiltrasyon ile ilgilidir. T1 ağırlıklı görüntülerde Gd verilmesi sonrası yeni gelişen lezyonlarda geçici bir güçlenme görülür. Vakaların 2/3'de bu lezyonlar 4-6 hafta süre ile belirginlik gösterir. Çalışmalarda T1 ağırlıklı görüntülerde, Gd güçlendirici lezyonlarla ölçülen hastalık aktivitesinin, klinik nüks oranının 10 katı olduğu bulunmuştur (16,17,79).

MRG'nin MS tanısında rutine girmesi sonrasında MS için tanı kriterleri geliştirilmeye çalışılmıştır. Fazekas ve ark. kriterlerine göre;

1. Lezyonlar 5 mm'den daha büyük olacak (en az 3 lezyon olacak)
2. Lezyonlar lateral ventriküle komşu olacak
3. Infratentoriyal lezyon olacak

Bu bulgulardan en az ikisinin varlığı MS'i kuvvetle destekler. Paty kriterlerine göre ise;

1. Kuvvetle MS'i destekleyen bulgular
 - a. 4 lezyon (her lezyon en az 3 mm olacak)
 - b. 3 lezyon, 1 tanesi periventriküler
2. MS'i destekleyen bulgular
 - a. 3 lezyon
 - b. 2 lezyon, 1 tanesi periventriküler
3. MS'i destekleyebilecek bulgular
 - a. 2 lezyon
 - b. periventriküler yerleşimli 1 lezyon

MRG'de hastalık aktivitesini gösteren bulgular;

1. Yeni lezyon
2. Büyük lezyonlarda en az %20'lik boyut artışı
3. Küçük lezyonlarda en az %50'lik boyut artışı
4. Lezyonda kontrastlanma

PPMS ve SPMS grupları MRG bulgularında farklılık gösterirler. PPMS'te lezyon yükü az, yeni lezyon gelişimi daha az, lezyonlar küçük ve kontrast tutmama özelliğindedir. RRMS ve SPMS'te ise kontrast tutulumu daha çok, lezyonlar büyük ve yaygın yeni lezyonlar görülmektedir. Sonuç olarak MRG'nin katkılarına rağmen MS tanısı halen klinik tanıya dayanmaktadır (1,14,16,17,79).

Tablo-4 MRG'de MS'e Benzer Değişikliklere Yol Açan Hastalıklar

Akut dissemine ensefalomyelit
Erişkin başlangıçlı lökodistrofiler
Spinocerebellar dejenerasyon
HIV ensefaliti
HTLV-1 miyeliti
Progresif multifokal lökoensefalopati
Nörobruselloz
Behçet hastalığı
Sjögren sendromu
Lenfoma
Beyin tümörleri
SVH
Serebral vaskülit
Moyamoya
Yaşlılık
Kapalı kafa travması
Serebral lupus eritematozis
Nörosarkoidoz
B12 eksikliği

x. Tanı Kriterleri

Uzun yıllardır MS'in tanısı anamnez ve fizik muayeneye dayanılarak konmaktaydı. Son yıllarda giderek artan bir şekilde laboratuvar testleri ve MRG kullanılmaya başlandı. Ancak MS'in patognomonik klinik ve laboratuvar bulgusu yoktur. Halen MS tanısı iyi bir öykü ve fizik muayeneye dayanmaktadır. Bu nedenle tanıya yardımcı olmak ve standardizasyonu sağlamak amacıyla tanı için belirli kriterler oluşturulması yoluna gidilmiştir. Charcot'un 1868'de ilk triadı açıklamasından bu yana günümüze kadar bir çok tanı kriterleri oluşturulmaya çalışılmıştır. 1954'te Allison-Millar kriterleri daha sonra 1961'de Schumacher, 1972'de Mc Alpine ve 1976'da Rose kriterleri tanımlanmıştır. Günümüzde en yaygın olarak kullanılan 1983'te yayınlanmış olan Poser kriterleridir (Tablo-5).

Tablo-5 POSER Kriterleri (1983)

A. Klinik Olarak Kesin MS (CDMS)

A1- 2 atak ve 2 ayrı lezyonun kanıtı

A2- 2 atak, 1 lezyonun klinik kanıtı, 1 lezyonun paraklinik kanıtı

B. Laboratuvar Destekli Kesin MS (LSDMS)

B1- 2 atak, 1 lezyonun klinik yada paraklinik kanıtı ve OKB (+)

B2- 1 atak, 2 ayrı lezyonun klinik kanıtı ve OKB (+)

B3- 1 atak, 1 lezyonun klinik, 1 lezyonun paraklinik kanıtı ve OKB (+)

C. Klinik Olarak Olası MS (CPMS)

C1- 2 atak, 1 lezyonun klinik kanıtı

C2- 1 atak, 2 ayrı lezyonun klinik kanıtı

C3- 1 atak, 1 lezyonun klinik, 1 lezyonun paraklinik kanıtı

D. Laboratuvar Destekli Olası MS (LSPMS)

D1- 2 atak ve OKB (+)

OKB: Oligoklonal Bant

- Atak: Nörolojik disfonksiyon semptomlarının 24 saatten fazla sürmesi ve iki atak arasının en az 1 ay olması gereklidir. Bulgu subjektif yada anamnestik olabilir.
- Bir lezyonun klinik olarak kanıtlanması: Nörolojik disfonksiyon işaretlerinin araştırmayla ortaya konması

- Bir lezyonun paraklinik olarak kanıtlanması: Sıcak banyo testi, VEP, SEP, BAEP, MRG ve ürolojik testlerde pozitif bulgular.
- Laboratuvar desteği: BOS'ta oligoklonal bant pozitifliği yada IgG yüksekliğinin tespit edilmesidir. Ancak kanda oligoklonal bant olmamalı ve kanda IgG düzeyi normal bulunmalıdır.
- Ayrılmış lezyonlar: SSS'nin farklı bölümlerinde ortaya çıkmış lezyonlardır
- Genel kavramlar: Başlangıç yaşı 10-59 arasında olmalı ve bulgular başka bir hastalıkla açıklanabilir olmamalıdır (1,14,16).

Tablo- 6 Multipl Skleroz'un Ayırıcı Tanısı

Inflamatuvar Hastalıklar
Granülomatöz anjitis
SLE
PAN
Behçet hastalığı
Sjögren hastalığı
ADEM
Postenfeksiyöz ensefalomyelit
Paraneoplazik ensefalomiyopati
İnfeksiyöz Hastalıklar
Lyme hastalığı
HTLV-1 enfeksiyonu
HIV enfeksiyonu
Nörosifiliz
Progresif multifokal lökoensefalopati
Granülomatöz Hastalıklar
Sarkoidoz
Wegener granülomatozu
Lenfomatoid granülomatozis
Miyelin Hastalıkları
Metakromatik lökodistrofi
Adrenomiyelolökodistrofi
Diğer
Spinocerebellar hastalıklar
Spastik paraparezi
Vit B12 eksikliği
Arnold-Chiari malformasyonu
Strok
AVM
Tümörler

xi. Sınıflandırma

a) Relapsing-Remitting MS (%40)

MS'in bu klasik formu, genellikle yirmili yaşlarda başlar. İlk ataktan sonra tam ya da tama yakın düzelme olur. Açık, belirgin relapslar ve remisyon periyodları izlenir. Tekrarlayan ataklar sonrası giderek artan bir özürölülük birikimi olur. Hastaların %85'inde hastalık bu şekilde başlar, otuzlu yaşların sonuna doğru sekonder progresif forma dönüşür,

b) Sekonder Progresif MS (%40)

RRMS hastalarının %50'sinde ilk ataktan sonraki 10 yıl içerisinde, atakların eşlik ettiğı ya da etmediğı, kademe kademe özürölülük artışının izlendiğı bir fonksiyon bozukluğu gelişir. Atak sonrası remisyonlar çok az ya da yoktur.

c) Primer Progresif MS (%10-15)

Hastalığın başlangıcından itibaren akut alevlenmeler olmadan, kademe kademe artan bir fonksiyon bozukluğu görülür. En sık görülen başlangıç semptomu güçsüzlüktür (paraparezi). Yüz kasları tutulmaz ve alt ekstremitte parezisi olmadan üst ekstremitte parezisi görülmez. Genellikle ileri yaş grubunda (45 yaş üstü) gözlenir. MRG'de sıklıkla spinal kord lezyonu izlenirken, serebral lezyon yükü azdır. İlerleyiş hızı değişkendir, ağır formda bir kaç yılda ölümle sonuçlanabilir.

d) Progresif Relapsing MS

Hastalığın başlangıcından itibaren progresif seyreden ve daha sonra bir ya da daha fazla relapsın görüldüğü bir klinik seyir gösterir. Relapslar sonrası düzelme azdır ve relaps arası dönemlerde progresyon devam eder (1,14,16,17,81).

xii. MS Variantları

a) Marburg Variantı

İlk olarak 1906'da Otto Marburg tarafından MS hastalığının akut bir variantı olarak tanımlanmıştır. Bu akut form hastalığın başlangıcında görülebileceğı gibi aynı zamanda , klasik MS tanısı almış hastalarda da ortaya çıkabilir. Klinik olarak fulminan bir gidiş, hızlı bir progresyon ile karakterizedir ve başlangıçtan bir yıl içinde genellikle ölüm ile sonuçlanır. Hastalığın gidişatı monofazik olup, relaps ve remisyonlar görülmez. Ancak

demiyelinizan epizodlarla prezente olan bazı vakalar bildirilmiştir. Klinik olarak konfüzyon, progresif bilinç kaybı, ani görme kaybı, dizatri, dizfaji, hemiparezi, solunum yetmezliği ve hızlı yıkım ile karakterizedir.

Gros inceleme ile klasik MS'ten ayırdedilemez. Histolojik olarak lezyonlar daha destrukatif olup, masif makrofaj infiltrasyonu, akut aksonal hasar ve nekroz ile karakterizedir. Lezyonlar klasik MS'ten farklı olarak, aynı yaşta izlenir. Beyin ve spinal kordda multipl küçük dissemine lezyonlar görülür. Lezyonlar birleşerek geniş demiyelinize alanlar oluşturur ve içinde küçük remiyelinize alanlar izlenir. Astrositler yüksek derecede reaktif olup, plak alanı içinde görülürler. Hastalığın immatür MBP ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yeni çalışmalar lezyonlarda güçlü bir kompleman aktivasyonu ve çoğunlukla IgG'den oluşan immunglobulin depozitlerini göstermektedir. Bu gözlemler demiyelinizan antikörlerin hastalık patogenezinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (1,17,19).

b) Balo'nun Konsantrik Sklerozu

İlk olarak 1927'de Balo tarafından tanımlanmış, bir başka akut MS variantıdır. Klinik gidiş tipik olarak akut, fulminan, monofazik ve progresiftir. Sıklıkla 1 yıl içinde ölümle sonuçlanır, ölüm nedeni genellikle serebral herniasyon ya da pnömonidir. Genellikle 20-50 yaşları arasında başlar. Baş ağrısı, intrakraniyal basıç artışı semptomları, nöbetler, kognitif fonksiyonlarda azalma, psikiyatrik semptomlar, afazi ve bilinç bozukluğu görülür. Serebral beyaz cevherde hakim olmak üzere, spinal kord, optik kiyazma, beyin sapı ve serebellumda fokal nekroz alanları görülür. Hastalığın tipik özelliği demiyelinize alanların yanında, korunmuş hemen hemen normal beyaz cevherin aynı anda birarada bulunmasıdır. Miyelinli ve miyelinsiz alanların birbirinin ardı sıra bulunduğu konsantrik skleroz halkaları görülür. Lezyon büyüklüğü 1 cm'den tüm hemisferi kaplayacak genişlikte olabilir. Histolojik olarak demiyelinize alanlarda aksonlar korunmuş, oligodendrositler kaybolmuştur. İnaktif lezyonlarda belirgin astrogliazis gözlenir (14,15,19).

c) Devic Hastalığı (Nöromiyelitis Optika)

İlk olarak 1984'te Devic tarafından tanımlanmıştır. Optik sinirin enflamasyonuna bağlı, akut unilateral ya da sıklıkla bilateral optik nörit ortaya çıktıktan sonra, eş zamanlı olarak veya takip eden günler ya da

haftalar sonra transvers miyelit gelişimi izlenir. Lezyonlar spinal kod ve optik sinirde yoğunlaşmakla beraber, diğer tüm alanlara yayılmış olabilir. Patolojik olarak klasik MS'ten farklıdır. Lezyon spinal kordda sıklıkla bir kaç segmenti içine alacak şekilde yaygındır ve çoğu zaman nekrotiktir. lezyonlarda makrofaj infiltrasyonu ile ilişki miyelin ve akson kaybı, nekroz görülür. Perivasküler infiltrasyon değişkendir. Kronik lezyonlar gliosis, kistik dejenerasyon, kavitasyon, optik sinir ve spinal kordda atrofi ile karakterizedir. Akut epizodtan sonra yaşamaya devam eden bazı hastalarda, klasik MS gidişatı gösteren hastalık izlenir. BOS IgG oranı normaldir ve oligoklonal bant görülmesi olağan değildir. Benzer bir hastalık tablosu da Behçet hastalığı ve SLE'de görülebilir (14,15,19).

d) Schilder Hastalığı (Miyelinoklastik Diffüz Skleroz - Diffüz Serebral Skleroz)

Ayrı bir antite mi olduğu yoksa MS'in bir variantı mı olduğu tartışmalıdır. Genellikle çocuklukta 5-12 yaşları arasında, nadiren erişkinde başlar. Hastalık tipik olarak progresif seyirlidir. Sıklıkla intrakraniyal basınç artışına ait bulgular mevcuttur ve nörolojik fonksiyon kaybına ait bulgular geniş bir yelpazede görülür. Nöroaksisin değişik düzeylerinde, bilateral geniş alanlarda miyelin kaybı görülür. Subkortikal U lifleri sıklıkla korunmuştur. Lökodistrofiler ve diğer demiyelinizasyona neden olan hastalıklarla ayırdedilmelidir. Mikroskopik olarak akut lezyonlar, MS'in akut lezyonları ile aynıdır. Schilder hastalığında, lezyonlarda kavitelerin ve multipl kistlerin bulunması süngerimsi bir yapı oluşturur. Klinik olarak hastalarda ilerleyici mental yıkım, psikoz, görme ve işitme kaybı, kortikospinal trakt bulguları, papil ödemi, nistagmus, diplopi ve internükleer oftalmopleji görülür. Hastaların büyük bir kısmı bir kaç yıl içinde kaybedilir. MRG'de miyelin kaybının olduğu geniş, konfluent alanlar görülür. BOS'ta IgG sentezi artmıştır ve oligoklonal bant pozitifliği tespit edilebilir (14,15,19).

xiii. MS'de Tedavi

I. Akut Atak Tedavisi

MS alevlenmelerinin tedavisinde steroidler ve ACTH ile immünsüpresyon uzun süredir kullanılmaktadır. İyileşmeyi hızlandırmak ve

progresyonu durdurmak için akut faz sırasında kullanımları önerilmektedir. ACTH için yapılan bir çalışmada, bu ajanın akut bir atak sonrası iyileşme hızını özellikle motor fonksiyon için orta derecede arttırdığı tespit edilmiştir. Bir başka çalışmada, IV Metilprednizolon ile tedavi alan hastalarda düzelmenin daha hızlı olduğu, ancak bu farkın 12-24 aylık izlem sonrası kaybolduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalar, ACTH ve kortikosteroidlerin akut atakta düzelmeyi hızlandırdığı, atak şiddeti ve süresini kısalttığı, ancak özürölülük ve hastalığın uzun süreli seyrinde etkilerinin olmadığını göstermektedir. Yüksek doz IV steroid kullanımının, sadece düşük doz oral steroid kullanımından daha üstün olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Günümüzde hafif ve orta şiddetteki ataklarda, kısa dönem düşük doz oral prednizolon kullanılırken, majör MS ataklarında yüksek doz IV Metilprednizolon ile tedavi, standart tedavi protokolü haline gelmiştir. Önerilen doz, 500-1000 mg/gün 3-7 gün süreyle IV Metilprednizolon uygulanmasıdır. Yüksek doz IVMP tedavisi tamamen risksiz değildir, ani ölüm ve aritmiler bildirilmiştir. IVMP tedavisi sırasında hastalara H₂ reseptör blokerleri, potasyum, Vit D ve kalsiyum verilebilir. Kronik progresif hastalarda intermitant puls steroid tedavisi düşünülebilir. Akut relaps sırasında steroid verilirken eğer hasta immünmodölatör tedavi alıyorsa buna mutlak devam edilmelidir (1,97,98).

Kortikosteroidler KBB'deki bozukluğu düzeltebilirler ve inflamatuvar demiyelinizan proçesi inhibe edebilirler. Hem hücrel hem de humoral immüniteyi inhibe ederler. Kortikosteroidlerin muhtemel etki mekanizmasının incelendiğı bir çalışmada, akut atak geçiren hastaların BOS'larında bir metalloproteinaz olan Jelatinaz B'nin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Steroid tedavisi sonrası Jelatinaz B'de azalma, metalloproteinaz inhibitörlerinde artış tespit edilmiştir. Akut alevlenme esnasında KBB'deki bozulmada metalloproteinazların rol oynayabileceğı ve bu enzimlerin aktivitesini azaltan steroid gibi ajanların, akut epizodların iyileşmesini kolaylaştırabileceğı saptanmıştır. Sonuçta akut atakta kısa süreli yüksek doz steroid uygulaması, bozulmuş olan KBB'ni düzeltmekte ve immünsupresyon yapmaktadır. Bu etkisini atak esnasındaki ödemi engelleyerek ve postkapiller venüllerin endotelindeki reseptörlere bağlanan steroidlerin, damar dışındaki dokulara lökosit girişini sağlayan

adezyon moleküllerinin ekspresyonunu engelleyerek yaptığı gösterilmiştir. Ayrıca APC'lerin sekresyonunun inhibisyonu, aktive T hücrelerinin, TNF- α , IL-6, IL-12 ve IFN- γ 'nın sekresyonunun inhibisyonu gibi yararlı etkileri vardır (1,17,97,98).

II. İmmünmodülatör Tedavi

A. Glatiramer Asetat (Copolymer-1)

a) Giriş

Klinik denemelerden elde edilen veriler GA'nın, RRMS'de relaps hızını azalttığını, özür lülüğün ilerlemesini yavaşlattığını ve MRG'de izlenen hastalık aktivitesi ve yükünü azalttığını göstermektedir. Weinmann Enstitüsünde ilk olarak MBP'yi taklit etmek ve EAE oluşturmak amacı ile geliştirilmiştir. Ancak deneylerde Copolymer'in ensefalitojenik olmadığı, tam aksine EAE'yi baskıladığı tespit edilmiştir. Takip eden çalışmalarda GA'nın kemirgenler ve maymunlarda hem akut hem de kronik EAE gelişimini engellediği, belirtiler ortaya çıktıktan sonra verildiğinde ise EAE'yi etkili bir şekilde baskıladığı tespit edilmiştir (9,82).

b) Biyokimya

GA, doğal olarak bulunan 4 amino asidin (AA) kontrollü sentezi ile oluşturulan polipeptidlerin asetat tuzlarından meydana gelir. Bu AA'ler; L-alanin, L-lizin, L-glutamik asit ve L-tirozin olup, molar oranları sırası ile 4,2:3,4:1,4:1'dir. Oluşturulan Copolymer'in ortalama molekül ağırlığı 4,7-1,1 kDa'dır. GA'nın günümüzde sadece subkutan uygulanan formu vardır. Liyofilize toz halinde, tek kullanımlık formda, içinde 20 mg Glatiramer ve 40 mg Mannitol içerir. Kullanımdan önce 1 ml steril su ile karıştırıldıktan sonra günde tek doz olarak uygulanır. Klinik olarak uygulandığında insanda sistemik dolaşımda tespit edilemez (9,82).

c) Etki Mekanizması

1. MBP, MOG, PLP gibi miyelin antijenlerine spesifik TCC'lerin fonksiyonel inhibisyonu: GA doğrudan APC'nin üzerindeki MHC Sınıf II antijenine bağlanır. Bu bağlanma çok yüksek bir afinite ile gerçekleşir. Glatiramer'in MHC'ye bağlanması, peptid bağlayıcı yarıktaki gerçekleşir. T hücre bağımlı çoğu antijenin tersine Glatiramer ya da sağlam MBP, Sınıf II antijenlere bağlanmak ve sonrasında T hücresine sunulmak için, intrasellüler

işlenmeye gerek duymaz. Yapılan in vitro çalışmalarda Glatiramer yada MBP'ye yönelik olarak üretilen TCC'ler, bu antijenlerle çapraz olarak uyarıldığında, sıklıkla inhibe oldukları gözlenmiştir. Yakın zamanlardaki çalışmalar Glatiramer'in, MBP ve MBP peptidlerini yarışmalı olarak inhibe ettiğini ve onları APC'nin yüzeyinden ayırdığını göstermektedir. Bunun nedeni Glatiramer-MHC Sınıf II bağlanma sabitesinin, MBP ve onun immünodominant peptidlerinin bağlanma sabitesinden yüksek olmasıdır. Aynı zamanda doku kültürlerinde, Glatiramer diğer antijenleride APC'nin antijen bağlayıcı yarıklarından uzaklaştırmaktadır ve böylece bu antijenlerle uyarılan TCC'lerin proliferasyonunu da inhibe etmektedir. Bu antijenler içinde MS'le bağlantılı olabilecek MOG, PLP ve α -B-kristallinde bulunmaktadır. Fakat benzer etki non-miyelin antijenler (PPD gibi) için spesifik TCC'ler içinde gözlenmektedir. Bu nedenle Glatiramer'in Sınıf II antijenlere yüksek ilgi ile bağlanmasının, in vivo etki mekanizmalarında temel nokta olup olmadığı konusunda şüphe uyandırmaktadır. Glatiramer, omurilik homojenatları, MBP veya PLP ile oluşturulacak EAE'yi engelleyebilir. Yeni veriler Glatiramer'in SSS'ni hedef almayan otoimmünite modelinde çok az etkili olduğunu göstermektedir. Bu veriler Glatiramer'in etkisini organ spesifik immüno-regülatuar T hücreleri üzerinden gösterdiğini işaret etmektedir (9,82,83,84).

2. Immüno-dominant MBP epitoplarına karşı spesifik antagonizma: Eldeki bazı veriler Glatiramer ve MBP'nin hem hücresel hem de antikor yanıtı düzeyinde tanınmasını sağlayan, ortak benzer moleküler yapıya sahip olduğunu düşündürmektedir. Bu esas olarak monoklonal antikor çapraz reaktivitesine dayandırılmaktadır. Ancak MBP ya da Glatiramer'e karşı geliştirilmiş bu çapraz yapışma, poliklonal antikorlarla gerçekleştirilememiştir. Hayvan ve insanlarda tekrarlayan Glatiramer enjeksiyonları sonucu poliklonal antikorlar gelişmektedir. Bu antikorlar, MBP'nin hedef olarak kullanıldığı analizlerde çapraz reaksiyon göstermezler. Glatiramer ve MBP arasındaki çapraz bağlanmayı gösteren delillerin çoğu, in vitro ortamda TCC'lerin yarışmalı inhibisyonuna dayanmaktadır. Glatiramerin MHC Sınıf II bağlanma yarığına olan yüksek aktivitesi, çapraz reaksiyon veren immün tanınmadan çok antijen yer değiştirmesini işaret etmektedir. Son çalışmalardaki bazı veriler, hem

Glatiramer spesifik TCC'ler hem de belli bazı MBP spesifik T hücrelerini tanıyan reseptörler arasında, birbirini tamamlayıcı bir tanınma olabileceğini göstermektedir ki bu da TCR antagonizmasının söz konusu olabileceğini işaret eder (9,82).

3. İmmünomodülatör Th2 klonlarının indüksiyonu: Organ spesifik immün hastalıkların temel noktası Th1 fenotipindeki spesifik T hücreleridir. Th1 hücreleri uyarıldıklarında IL-2, IFN- γ ve TNF- α proinflamatuvar sitokinlerini salgılar. Bu cevabı düzenlemek için de Th2 fenotipinde antijen spesifik T hücreleri uyarılmalıdır. Th2 hücrelerde anti-inflamatuvar IL-4, IL-6, IL-10 ve TGF- β sitokinlerini salgılayarak inhibitör etki oluştururlar. Glatiramer'e spesifik Th2 hücreleri hem insan hem de hayvanlarda gösterilmiştir ve bunun ilacın koruyucu etkisinin önemli bir kısmından sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (9,82).

Şimdiki konsensusa göre, KBB'ni geçebilen aktive olmuş T hücreleri rutin olarak SSS'de devriye gezerler. Beyne spesifik olmayan hücreler SSS dışına göç ederek, orada apoptoza uğrarlar. Ancak, SSS antijenlerini farkedebilen T hücreleri in situ aktive olabilir, proliferasyona ve SSS'de akkümülyasyona gidebilir. EAE'de Th1 hücrelerinin, inflamatuvar yanıtta patolojik sürece dahil olmalarının yanı sıra Th2/Th3 hücreler anti-inflamatuvar sitokinleri salgılayarak, hastalığın down-regülasyonunda rol oynarlar. Sitokinlerdeki değişiklikler hastalığın akut cevap, iyileşme ve kronik dönemleri ile ilişkilidir. Th1/Th2 dengesi MS/EAE'nin regülasyonunda anahtar role sahiptir. Daha önce gösterildiğine göre Copolymer-1 ile indüklenen EAE'ye karşı cevapsızlık; IL-4,5,6 ve 10 salgılayan, ancak IL-2, IFN- γ ve TNF- α salgılamayan Th2 hücreleri tarafından sağlanmaktadır. GA ile tedavi edilen MS hastalarında Th1 sitokin profilinden Th2 profiline kayış gözlenmiştir (9,82,85,86,88).

GA ile indüklenen Th2 cevabı daha önce sadece periferde gösterilmişti. Aharoni, Teitelbaum ve ark. esas patolojik sürecin yürüdüğü SSS'de durumu araştırmak için, periferde indüklenen Glatiramer spesifik T hücrelerinin KBB'ni geçip SSS'ne ulaşp, ulaşmadığını fareler üzerinde araştırdılar. Glatiramer ile tedavi edilen farelerin, beyin ve spinal kordlarında IL-4, 5, 6, 10 ve TGF- β salgılayan Glatiramer spesifik T

hücrelerini izole etmeyi başardılar. Yine Glatiramer spesifik T hücrelerini farelere periferik yoldan verdikten sonra bu hücreleri SSS'den izole etmeyi başardılar. EAE'li farelerin beyinlerinde Glatiramer ile indüklenmiş Th1'den Th2'ye sitokin çiftinin olduğunu gösterdiler. Böylece EAE/MS'teki GA etkisi ilk olarak konfirme edilmiş oldu (88).

Sonuç olarak GA etkisini şu şekilde gösterdiği düşünülmektedir; Enjeksiyonu takiben GA hızlıca ve direkt olarak subkutan dokudaki APC'lerin MHC Sınıf II moleküllerine bağlanmaktadır. Bu hücreler lokal ya da drene oldukları lenf nodlarında işlenmemiş Glatiramer'i CD4+ T hücrelerine sunarlar. Bu da Glatiramer'e spesifik, MBP ile çapraz reaksiyon veren T süpresör hücrelerin (Th2-Th3) gelişmesine neden olur. Yeterli sayıya ulaştıklarında bu hücreler KBB'ni geçerek, hızla MBP ve diğer miyelin ile ilişkili antijen spesifik Th1 hücrelerinin neden olduğu hasar bölgesine ulaşır. MBP ve yıkım ürünlerinin varlığında bu çapraz reaksiyon veren T supresör hücreler aktive olurlar ve IL-4,6,10 ve TGF- β salgılamaya başlarlar. Bu anti-inflamatuvar sitokinler bölgedeki immün yanıtı inhibe ederler ve inflamatuvar sitokinlerin üretimini engellerler (9,82,84,85,86,87).

d) RRMS ve GA

Glatiramer'in EAE'yi baskılamada etkili oluşu nedeniyle MS hastalarında kullanımı ile ilgili deneylere başlanmıştır. Mancardi ve ark. GA tedavisi alan RRMS hastalarında Gd'lu MRG incelemeleri yapmışlar ve Gd ile güçlenen yeni lezyonların sayısında %57 azalma tespit etmişlerdir. Ayrıca Gd ile güçlenen lezyonların alan/zaman oranında 43 mm² den 22 mm² ye düşüş bulunmuşlardır. T2 ağırlıklı görüntülerde lezyon ile yüklü alan yüzdelerinde tedavi sonucu azalma tespit ettiler. GA tedavisinin sonuçta Gd ile güçlenen yeni lezyon sayısı ve lezyon yükünde anlamlı azalmaya yol açtığı sonucuna vardılar (89).

Johnson ve ark. RRMS hastalarında, GA ile yürütülen faz III çalışmasında 24 aylık takip sonucunda, plasebo grubu ile karşılaştırıldığında tedavi alan grupta relaps oranında % 29 azalma tespit etmişlerdir. Uzatma peryodunda 35. ayda relaps oranındaki azalmanın %32'ye ulaştığı saptadılar. Benzer şekilde hastaların Expanded Disability Status Scale (EDSS) skorlarında anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. 24 ay sonunda özürllülükteki artış plasebo grubunda %41,6 iken GA tedavisi alan

grupta %21,6 olarak tespit ettiler. 35 aylık uzatma peyodunda da benzer etkinin devam ettiği tespit edildi. Johnson ve ark. 2000 yılında devam eden bu çalışmanın 6 yıllık sonuçlarını yayınladılar. Veriler daha önce yayınlanan 24 ve 35. ay sonuçlarında elde edilen relaps sayısındaki azalma, atak geçirmeyen hasta oranındaki artış ve EDSS üzerindeki yararlı etkilerinin 6. yıl sonunda da devam ettiğini göstermektedir. Hastaların tedavi öncesi atak sıklığında %72 oranında bir düşüş tespit edilmiştir (yıllık 1,49'dan 0,42'ye). Hastaların tedavi öncesi yıllık 1,5 atak sayısı ile karşılaştırıldığında, 6 yıllık çalışmanın tamamı boyunca, sadece 2,23 atak deneyimi geçirmişlerdir. Hastaların %25'i bu süre içinde hiç atak geçirmemiştir. Hastaların %69,3'ü nörolojik olarak iyileşmiş yada değişmemişken, %30,7'si kötüleşmiştir (90,91,95).

Wolinsky ve ark. Birleşik Devletler RRMS için GA'nın uzatılmış çalışmasının MRG ve klinik korelasyon çalışmasında, Gd ile güçlenen lezyon oranında plasebo grubunda, ilaç alan gruba göre 2,5 kat fazla olduğunu tespit ettiler. Yine global doku kaybı ölçümlerini, plasebo grubunda anlamlı olarak daha yüksek buldular (92). Ge, Grossman ve ark. çok merkezli GA Faz III çalışmasının bir bölümündeki 27 kohort hastasında yaptıkları MRG çalışmasında, GA tedavisinin ilerleyici beyin atrofisini yavaşlatabileceği sonucuna varmışlardır (94).

Comi ve ark. 9 aylık bir çift kör çalışmada GA tedavisinde, hastalık aktivitesinin MRG ile ölçülmesini amaçlamışlardır. Gd ile güçlenen total lezyon sayısını, GA ile tedavi alan grupta %26, plasebo grubunda %36,8 olarak buldular. Bu yaklaşık %29'luk bir azalmaya işaret etmektedir. Yine 9 ay sonunda T2 deki lezyonların ortalama hacmindeki farkın, GA ile tedavi alan grupta plasebo ile karşılaştırıldığında %50 daha az olduğunu saptamışlardır (93).

Khan ve ark.'nın IFN β -1a (30 μ g, IM/haftada bir), IFN β -1b ve GA'nın RRMS'de relaps oranı üzerine etkisini karşılaştırmak amacı ile yaptıkları çalışmada tedavi görmeyen hastalarla karşılaştırıldığında, sadece IFN β -1b ve GA ile tedavi edilen hastalarda relaps oranında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülürken, IFN β -1a grubunda böyle bir etki tespit edilememiştir. Yine hastaların ortalama EDSS skorlarında GA ve IFN β -1b

grubunda anlamlı bir azalma saptanırken, IFN β -1a grubunda böyle bir etki tespit edilememiştir (96).

GA'nın MS'li hastalardaki majör klinik denemelerinin verilerine toplu olarak bakıldığında, RRMS'de tedavinin ilk 2 yılında nüks oranının en az 1/3 oranında azaldığı ve bu korumanın daha sonra da sabit bir hızla arttığını göstermektedir. Tedavi alan hastaların yaklaşık %70-75'inde hastalığın yol açtığı disabilitenin en az 2 yıl için durdurulabileceğini ve bu sürenin 7 yıla kadar uzayabileceği görülmüştür. Ancak eldeki veriler klinik olarak ya da MRG ile tanımlanmış, nüks eden MS tanısı almış ve bir tedaviden fayda görmeyecek bir hasta grubunun olabileceğini göstermektedir (82).

Halen Kuzey Amerika, İngiltere ve Fransa'da 900 hasta üzerinde çok merkezli olarak yürütülen bir çalışmada, GA'nın PPMS üzerindeki etkinliği araştırılmaktadır. Yine son yapılan çalışmalarda aktif EAE indüksiyonundan önce farelere 10 gün süreyle oral Glatiramer verilmesinin hayvanı hastalıktan koruduğu görülmüştür. Glatiramerin MS'te oral kullanımı konusundaki çalışmalarda halen devam etmektedir (82).

e) Yan etki profili

Amerika'da yapılan çok merkezli çalışmada az sayıda yan etkiye rastlanmıştır. En sık raslanılan yan etkiler enjeksiyon bölgesindeki reaksiyonlardır. Enjeksiyon bölgesinde ağrı, eritem, kaşıntı, inflamasyon, endürasyon sık yan etkiler olup, nekroz hiç görülmemiştir. Bir diğer gözlenen yan etkide sistemik reaksiyonlardır. Bunlar enjeksiyon sonrası sıcak basması, göğüs ağrısı, çarpıntı, anksiyete, dispne ve ürtikerdir. Bu semptomlar genellikle bir kaç dakika sürmüş ve tedavisiz düzelmiştir. Sistemik yan etkiler ilk enjeksiyonlarda değil, sonraki tekrarlayan enjeksiyonlarda görülmüştür. Hayvan deneylerinde GA'nın toksik yada teratojenik yan etkisine rastlanmamıştır (82,90).

B. Interferonlar

MS'te hastalık aktivitesinin azaltılması ve hastalığın ilerleyişinin durdurulması ya da geciktirilmesi için kullanılan ilaçlardan biride interferonlardır. Bu amaçla kullanılan 2 tip rekombinant insan interferon beta'sı vardır. IFN β -1a Çin hamsterlerinin over hücrelerinden, IFN β -1b ise E.Coli bakterilerinden üretilir. Interferonların immünomodülatör, antiviral ve

antiproliferatif etkileri vardır. Beta interferonların başlıca olası etkileri şunlardır;

T hücrelerinde;

- Adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltır
- Proliferasyonu baskılar
- IL reseptör ekspresyonunu azaltır
- CD2 ekspresyonunu azaltır
- İnhibitör sitokinlerin üretimi artar
- IFN- α ve γ üretimi azalır
- MMP sekresyonu azalır

Endotelde;

- Adezyon moleküllerinin ekspresyonunu inhibe eder

Mikrogliaada;

- Antijen sunumunu azaltır
- Proliferasyonu azaltır
- TNF- α sentezini kontrol eder
- Fc reseptör ekspresyonu artar

Günümüzde interferonların klinik kullanımda olan 3 formu vardır. IFN β -1b, 8 MIU olarak gün aşırı subkutan kullanılır. IFN β -1a'nın 30 μ gr haftada bir IM kullanılan formu ve 22-44 μ gr'lık haftada 3 gün subkutan kullanılan formları mevcuttur (45,99).

INF β -1b için yapılan, IFNB MS çalışma grubu British Columbia Üniversitesi MS/MRG analiz grubunun çalışmalarında, 50 μ gr'lık dozun (gün aşırı) iki yıllık tedavi sonucu relaps oranını %13, 250 μ gr'lık dozun da relaps oranını %31 azalttığı bulunmuştur. 250 μ gr dozla tedavi edilen hastalarda relaps geçirmeyen hasta oranı % 31 olup, bu oran plasebo grubunda %16 bulunmuştur. 50 μ gr doz grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. MRG'de plasebo ile karşılaştırıldığında aktif lezyon oranı 50 μ gr grubunda %67, 250 μ gr grubunda ise %83 azalmıştır. Yine MRG'de hastalık yükü azalması 50 μ gr grubunda % -5,1'iken, 250 μ gr grubunda ise % -17,5 olarak tespit edilmiştir (99,100).

IFN β -1a'nın 30 μ gr haftada bir IM uygulamasıyla ilgili olarak MS Collaborati ve Research Group (MSCRG) tarafından, RRMS hastalarında yapılan çalışma sonucu 1 yıl sonunda relaps oranında %9,6 azalma tespit edilmiş olup istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. İkinci yıl sonunda bu oran %18'e ulaşmıştır. Relaps geçirmeyen hasta oranı plasebo grubunda % 26'iken, tedavi grubunda % 38 olarak tespit edilmiş ve istatistiksel

olarak anlamlı bulunmamıştır. MRG'de ikinci yılda hastalık yükünde % -6,7 azalma bulunmuştur (99).

INF β -1a'nın 22 ve 44 μ gr dozlarının haftada bir kez subkutan uygulama dozları için Once Weekly Interferon for MS Study Group (OWIMS Study) tarafından yapılan çalışmada, bir yıllık takip sonucu 22 μ gr grubunda plasebo ile karşılaştırıldığında relaps oranında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilemedi. 44 μ gr grubunda relaps oranında %19 azalma tespit edildi, ancak bu da istatistiksel olarak anlamlı değildi (99,101).

Yine IFN β -1a'nın haftada 3 kez subkutan uygulanan 22 ve 44 μ gr'lık dozları için Prevention of Relapses and Disability by IFN β -1a Subcutaneously in MS (PRISMS) çalışma grubunca yapılan çalışmada, bir yıllık takip sonucunda 22 μ gr grubunda relaps oranında %29 azalma, 44 μ gr grubunda da %32 azalma tespit edildi. İki yıllık izlem sonucunda bu oranlar 22 μ gr grubunda %33, 44 μ gr da ise %37 olarak bulundu. Bu iki yıllık takip sonucu hiç relaps yaşamayan hastaların oranı plasebo grubunda %16, 22 μ gr'da %27, 44 μ gr'da ise %32 idi. İki yılda MRG aktivitesinde, 22 μ gr'da %67, 44 μ gr'da da %78 azalma bulundu. İki yıl sonunda MRG'de hastalık yükünde azalma 22 μ gr grubunda % -12,2 iken, 44 μ gr'da ise % -14,7 olarak hesaplandı (99,102).

IFN β -1a'nın SPMS hastalarında kullanımı konusunda yapılan Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant IFN β -1a in MS (SPECTRIMS) çalışmasında tamamlanmış olup, atak sıklığının % 31 oranında azaldığı, ancak özür lülüğün ilerlemesine anlamlı etkinin olmadığı tespit edildi. Yine MRG'de aktif lezyon sayısının ve lezyon yükünün azaldığı gözlenmiştir (99).

Sonuçta tüm bu veriler daha yüksek dozlarda verilen IFN- β 'nın relapsları azaltmada daha fazla etkili olduğunu göstermektedir. Yine yapılan çalışmalarda örneğin 66 μ gr dozun haftada üçe bölünerek verilmesinin, haftada bir kez uygulanan 66 μ gr dozundan daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bu da uygulanan dozun miktarı kadar, sıklığının da önemli olduğunu göstermektedir.

Bölüm 3. Materyal ve Metod

A. Çalışmaya alınma kriterleri

- 18-50 yaş arasında olmak
- Poser kriterlerine göre klinik olarak kesin MS tanısı almak
- Hastalığın RRMS tipinde olması
- EDSS skorunun 0-5 arasında olması
- Çalışma öncesi en az 2 aydır stabil nörolojik durumda olmak
- Daha önce akut alevlenme nedeniyle, steroid tedavisi dışında herhangi bir immünsupressif ya da immünomodülatuar tedavi almamış olmak
- Hastanın çalışma protokölüne uyum sağlamaya istekli olması

B. Çalışmadan dışlanma kriterleri

- Gebelik ve laktasyon
- Çalışma sürecinde, hastalığın seyrinin SPMS tipine dönüşmesi
- Tolare edilemeyecek düzeyde şiddetli ilaç yan etkilerinin olması
- Başka bir sistemik hastalık nedeniyle kronik ilaç kullanımı olması
- Alkol ya da diğer bağımlılık yapıcı madde kullanımı
- Hastanın çalışmaya uyumunun yeterli olmaması ya da çalışmadan ayrılma isteğinin olması
- Hastanın sosyal güvence kapsamından çıkması

C. Hastaların çalışmaya alınmadan önce yapılması gereken incelemeleri

- Hemogram
- Sedimentasyon
- Genel biyokimya tetkiki
- EKG
- VDRL
- Anti HIV
- ANA, AntiDNA
- Protein elektroforezi
- Lipit elektroforezi
- Ig G,A,M,E
- Kompleman C3c, C4

- Antikardiyolipin IgG, IgM
- MRG
- BOS incelemeleri (Oligoklonal bant, Tbc PCR, Lyme Screen)

D. Klinik amaç

Hastaların tedavi öncesinde ve tedavinin 3,6,9 ve 12. aylarında tam bir nörolojik muayenesinin yapılarak, EDSS skorlarındaki değişiklikleri saptamak. Ayrıca hastalarda yeni semptomların gelişmesi ya da mevcut bulguların ilerleme göstermesi durumunda, ek nörolojik muayenelerinin yapılarak akut alevlenmelerin tespit edilmesi amaçlandı.

E. MRG amaçları

Hastaların tedavi başlangıcında ve tedavinin 3,6,9 ve 12. aylarında Gd'lu MRG'lerinin yapılarak, aktif lezyon olup olmadığının saptanmasıdır. Ayrıca hastalarda akut alevlenme düşündüren durumlarda, ek MRG incelemelerinin yapılarak aktif lezyon bulunup, bulunmadığının araştırılması amaçlandı.

F. BOS analizi amaçları

Hastalardan tedavi başlangıcında ve tedavinin 3,6 ve 9. aylarında, lomber ponksiyon ile BOS örnekleri alınarak TNF- α incelemesinin yapılması amaçlandı. TNF- α kitinin teminindeki güçlük ve maliyetinin yüksekliği nedeniyle 3,6 ve 9 ay BOS örnekleri yeterli bulunarak 12. ay BOS örneği alınmadı.

G. Rutin tetkik amaçları

Hastaların tedavinin başlangıcında ve tedavinin 3,6,9 ve 12. aylarında hemogram, karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) ve EKG'lerinin yapılması ve bu parametrelerde, tedavi sürecinde olabilecek değişikliklerin izlemesi amaçlandı.

SSK Ankara Eğitim Hastanesi Nöroloji Kliniği ve polikliniğinde Poser kriterlerine göre kesin Multipl Skleroz tanısı alan 24 hasta çalışmaya alındı. Hastalığın RRMS tipinde olması şartı arandı. Tüm hastalarla yüz yüze görüşme yapılarak, tedavi ve çalışma protokolü konusunda bilgi verildi ve onayları alındı.

Çalışma sürecinde 4 hasta çalışma dışı bırakıldı. Bir hasta sosyal güvenlik kapsamı dışına çıkması sonucu, tedavi ve tetkiklerinin sürdürülemediği için, diğer bir hasta hastalık seyrinin çalışma sürecinde SPMS'e dönüşmesi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Diğer iki hasta ise başka illere yerleşmeleri nedeniyle, kontrollerini düzenli olarak yaptıramadıkları için çalışmadan çıkarıldılar.

Hastaların tedavi öncesinde ve tedavi altındayken üçer aylık aralıklarla nörolojik muayeneleri, MRG ve rutin tetkikleri yapıldı ve BOS örnekleri alındı. Semptomlarında ilerlemesi olan ya da yeni semptomlar gelişen hastaların ek nörolojik muayeneleri ve MRG'leri yapıldı. Çalışma sırasında, majör akut alevlenme gösteren hastalar IVMP ile tedavi edildi. BOS incelemeleri için kontrol grubu olarak, 20 psödotümör serebri hastasından alınan BOS örnekleri kullanıldı.

Tüm BOS örnekleri, -20°C de dondurularak, test edileceği güne kadar saklandı. Çalışmamızda ELISA yöntemi kullanılarak, BOS örneklerinde TNF- α düzeylerini saptadık. BOS incelemeleri SSK Ankara Çocuk Hastalıkları Hastanesi ELISA Laboratuvarında, "BioSource International Inc. Human TNF- α Immunoassay Kit, USA." firmasının kitleri kullanılarak gerçekleştirildi. Analizde sonuçların okunması, Organon Teknika Mikrowel System markalı cihazla yapıldı. Tüm hastaların üçer aylık kontrol muayene sonuçları, Kurtzke'nin Expanded Disability Status Scale'sı (EDSS) ile değerlendirildi ve skorlandı.

Kontrol grubu ve MS hastalarının tedavi öncesi TNF- α düzeylerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığı, bağımsız örneklem t testi ile araştırıldı. MS hastalarının tedavi öncesi TNF- α düzeylerinin ortalaması, tedavinin 3,6 ve 9. ay TNF- α düzey ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olup olmadığı, bağımlı örneklem t testi ile değerlendirildi. Yine hastaların başlangıç EDSS skorları ile 12. ay sonundaki EDSS skor ortalamaları arasında bağımlı örneklem t testi ile anlamlılık incelemesi yapıldı. Hastalarımızın tedavi öncesi 1 yıllık relaps oranları ile tedavi altındaki 1 yıllık süredeki relaps oranları arasında farklılık incelendi. İstatistik analizler bilgisayarda SPSS PC programı kullanılarak yapıldı.

Bölüm 4. Bulgular

Bu çalışmaya SSK Ankara Eğitim Hastanesi Nöroloji Kliniği ve polikliniğinde, Poser kriterlerine göre kesin MS tanısı alan 24 RRMS hastası dahil edildi. 4 hasta daha önceden belirtilen nedenlerle çalışma dışı bırakılırken, çalışma 20 hasta ile tamamlandı.

Protokole göre çalışma öncesi hastaların MS yönünden ayırıcı tanı tetkikleri tamamlandı. Ayrıntılı öyküleri alınarak son 1 yıldaki relapsları tespit edildi. Tam bir nörolojik muayene ile Kurtzke'nin EDSS'si ile skorlamaları, MRG'leri yapıldı ve lomber ponksiyon (Lp) ile tedavi öncesi BOS örnekleri alındı. Kontrol grubu olarak Psödotümör serebri (PS) nedeniyle boşaltıcı Lp uygulanan 20 hastadan alınan BOS örnekleri kullanıldı.

12 aylık tedavi izlemi sırasında, hastaların 3,6,9 ve 12. aylarda nörolojik muayene ile EDSS skorları tespit edilerek MRG'leri yapıldı. Yine 3,6 ve 9. aylarda Lp ile TNF- α bakılmak üzere BOS örnekleri alındı. TNF- α kitinin maliyetinin yüksek olması, teminindeki güçlük nedenleri ve alınan örneklerin yeterli bulunması sebebiyle 12. ay BOS örnekleri alınmadı. Alınan örnekler -20°C de dondurularak, test edileceği güne kadar saklandı ve örnekler SSK Ankara Çocuk Hastalıkları Hastanesi ELISA laboratuvarında test edildi.

Hastalarımıza günlük subkutan enjeksiyon şeklinde 20 mg Glatiramer Asetat tedavisi başladık. İzlem sırasında gelişen major relapslar IVMP ve oral steroid ile tedavi edilirken, minör relapslar tedavisiz izlendi. EDSS'de $\geq 0,5$ puanlık artışa yol açan relapslar major relaps olarak kabul edilirken, EDSS'de değişiklik yaratmayan ataklar minör relaps olarak kabul edildi. Tedavi sürecinde tespit edilen ilaç yan etkileri dikkatle not edildi.

GA tedavisi verilen MS hasta grubunda bulunan hastaların 13'ü (%65) kadın, 7 tanesi (%35) erkekti. Psödotümör serebri hastalarından oluşan kontrol grubundaki hastaların ise 18'i (%90) kadın, 2 tanesi (%10) erkekti. Kadın/Erkek oranı MS grubunda 1,85, kontrol grubunda ise 9'du.

Tablo-7 Hasta Grubu Verileri

Hasta No	Cins	Yaş	Hastalık Süresi (Ay)	Tedavi Öncesi 1 Yılda Relaps Sayısı	1Yıllık Tedavide Relaps Sayısı
1	K	18	21	1	2
2	K	28	84	1	-
3	E	24	12	2	-
4	K	35	53	2	-
5	K	39	88	-	-
6	K	34	99	-	-
7	E	39	156	-	-
8	E	22	52	2	1
9	E	34	13	1	2

Tablo-8 Kontrol Grubu Verileri

NO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Yaş	32	37	17	53	56	22	25	30	27	40	37	30	18	45	28	20	32	30	33	23
Cins	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	E	K	K	K	K	E	K	K	K

Tablo-9 Hasta Grubu Demografisi

Toplam Hasta Sayısı	20
Kadın Hasta Sayısı	13 (%65)
Erkek Hasta Sayısı	7 (%35)

Tablo-10 Kontrol Grubu Demografisi

Toplam Hasta Sayısı	20
Kadın Hasta Sayısı	18 (%90)
Erkek Hasta Sayısı	2 (%10)
K/E Oranı	9
Yaş Aralığı	17-56
Yaş Ortalaması	31,8
Erkek Hasta Yaş Aralığı	30-32
Erkek Hasta Yaş Ortalaması	31
Kadın Hasta Yaş Aralığı	17-56
Kadın Hasta Yaş Ortalaması	31,8

Tablo-11 Hastaların EDSS Skorlarının Seyri

Hasta No	0. Ay	3. Ay	6. Ay	9. Ay	12. Ay
1	3	3	3	2,5	3
2	2,5	2	2	2	2
3	2,5	2,5	2,5	2	2
4	2	2	2,5	2	2
5	3	2,5	2,5	2,5	2,5
6	2	2	2	2	2
7	3	3	4	3	3
8	1	1	0,5	0,5	1
9	3	2,5	4	4	4

Tablo-12 Hastaların TNF- α Ölçüm Değerleri

Hasta No	0. Ay	3. Ay	6. Ay	9. Ay
1	11,45	1,98	1,41	8,22
2	11,63	2,63	2,05	3,53
3	27,04	4,82	2,83	0,28
4	9,95	0,85	0,86	3,68
5	13,61	0,57	0	2,69
6	10,12	0	1,15	0
7	11,45	0	0,28	4,33
8	8,29	5,67	0	8,66
9	1,44	0	2,88	3,15

Tablo-13 Kontrol grubu TNF- α Ölçüm Değerleri

Kontrol No	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
TNF	4,48	0	0	4,97	5,97	0	7,80	3,97	0	3,48
Kontrol No	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
TNF	0	5,95	2,60	3,93	5,03	4,66	3,06	3,38	2,95	3,50

Hastalarımızda 1 yıllık tedavi döneminde 14 relaps gözlemlendi. 7 major relapsta IVMP ve oral steroid tedavisi uygulandı, 7 minör relaps tedavisiz izlendi. Hastaların 11 tanesi (%55) hiç relaps göstermezken, 5 hastada (%25) 1 relaps, 4 hastada (%20) 2 relaps gözlemlendi. Tedavi dönemindeki yıllık relaps oranı 0.7 olarak tespit edildi. Bu relaps oranı, tedavi

Tablo-13 Kontrol grubu TNF- α Ölçüm Değerleri

Kontrol No	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
TNF	4,48	0	0	4,97	5,97	0	7,80	3,97	0	3,48
Kontrol No	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
TNF	0	5,95	2,60	3,93	5,03	4,66	3,06	3,38	2,95	3,50

Hastalarımızda 1 yıllık tedavi döneminde 14 relaps gözlemlendi. 7 major relapsta IVMP ve oral steroid tedavisi uygulandı, 7 minör relaps tedavisiz izlendi. Hastaların 11 tanesi (%55) hiç relaps göstermezken, 5 hastada (%25) 1 relaps, 4 hastada (%20) 2 relaps gözlemlendi. Tedavi dönemindeki yıllık relaps oranı 0.7 olarak tespit edildi. Bu relaps oranı, tedavi

Tablo-13 Kontrol grubu TNF- α Ölçüm Değerleri

Kontrol No	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
TNF	4,48	0	0	4,97	5,97	0	7,80	3,97	0	3,48
Kontrol No	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
TNF	0	5,95	2,60	3,93	5,03	4,66	3,06	3,38	2,95	3,50

Hastalarımızda 1 yıllık tedavi döneminde 14 relaps gözlemlendi. 7 major relapsta IVMP ve oral steroid tedavisi uygulandı, 7 minör relaps tedavisiz izlendi. Hastaların 11 tanesi (%55) hiç relaps göstermezken, 5 hastada (%25) 1 relaps, 4 hastada (%20) 2 relaps gözlemlendi. Tedavi dönemindeki yıllık relaps oranı 0.7 olarak tespit edildi. Bu relaps oranı, tedavi

Tablo-13 Kontrol grubu TNF- α Ölçüm Değerleri

Kontrol No	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
TNF	4,48	0	0	4,97	5,97	0	7,80	3,97	0	3,48
Kontrol No	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
TNF	0	5,95	2,60	3,93	5,03	4,66	3,06	3,38	2,95	3,50

Hastalarımızda 1 yıllık tedavi döneminde 14 relaps gözlemlendi. 7 major relapsta IVMP ve oral steroid tedavisi uygulandı, 7 minör relaps tedavisiz izlendi. Hastaların 11 tanesi (%55) hiç relaps göstermezken, 5 hastada (%25) 1 relaps, 4 hastada (%20) 2 relaps gözlemlendi. Tedavi dönemindeki yıllık relaps oranı 0.7 olarak tespit edildi. Bu relaps oranı, tedavi

Tablo-13 Kontrol grubu TNF- α Ölçüm Değerleri

Kontrol No	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
TNF	4,48	0	0	4,97	5,97	0	7,80	3,97	0	3,48
Kontrol No	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
TNF	0	5,95	2,60	3,93	5,03	4,66	3,06	3,38	2,95	3,50

Hastalarımızda 1 yıllık tedavi döneminde 14 relaps gözlemlendi. 7 major relapsta IVMP ve oral steroid tedavisi uygulandı, 7 minör relaps tedavisiz izlendi. Hastaların 11 tanesi (%55) hiç relaps göstermezken, 5 hastada (%25) 1 relaps, 4 hastada (%20) 2 relaps gözlemlendi. Tedavi dönemindeki yıllık relaps oranı 0.7 olarak tespit edildi. Bu relaps oranı, tedavi

Tablo-13 Kontrol grubu TNF- α Ölçüm Değerleri

Kontrol No	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
TNF	4,48	0	0	4,97	5,97	0	7,80	3,97	0	3,48
Kontrol No	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
TNF	0	5,95	2,60	3,93	5,03	4,66	3,06	3,38	2,95	3,50

Hastalarımızda 1 yıllık tedavi döneminde 14 relaps gözlemlendi. 7 major relapsta IVMP ve oral steroid tedavisi uygulandı, 7 minör relaps tedavisiz izlendi. Hastaların 11 tanesi (%55) hiç relaps göstermezken, 5 hastada (%25) 1 relaps, 4 hastada (%20) 2 relaps gözlemlendi. Tedavi dönemindeki yıllık relaps oranı 0.7 olarak tespit edildi. Bu relaps oranı, tedavi

Tablo-13 Kontrol grubu TNF- α Ölçüm Değerleri

Kontrol No	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
TNF	4,48	0	0	4,97	5,97	0	7,80	3,97	0	3,48
Kontrol No	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
TNF	0	5,95	2,60	3,93	5,03	4,66	3,06	3,38	2,95	3,50

Hastalarımızda 1 yıllık tedavi döneminde 14 relaps gözlemlendi. 7 major relapsta IVMP ve oral steroid tedavisi uygulandı, 7 minör relaps tedavisiz izlendi. Hastaların 11 tanesi (%55) hiç relaps göstermezken, 5 hastada (%25) 1 relaps, 4 hastada (%20) 2 relaps gözlemlendi. Tedavi dönemindeki yıllık relaps oranı 0.7 olarak tespit edildi. Bu relaps oranı, tedavi

Tablo-13 Kontrol grubu TNF- α Ölçüm Değerleri

Kontrol No	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
TNF	4,48	0	0	4,97	5,97	0	7,80	3,97	0	3,48
Kontrol No	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
TNF	0	5,95	2,60	3,93	5,03	4,66	3,06	3,38	2,95	3,50

Hastalarımızda 1 yıllık tedavi döneminde 14 relaps gözlemlendi. 7 major relapsta IVMP ve oral steroid tedavisi uygulandı, 7 minör relaps tedavisiz izlendi. Hastaların 11 tanesi (%55) hiç relaps göstermezken, 5 hastada (%25) 1 relaps, 4 hastada (%20) 2 relaps gözlemlendi. Tedavi dönemindeki yıllık relaps oranı 0.7 olarak tespit edildi. Bu relaps oranı, tedavi

Tablo-13 Kontrol grubu TNF- α Ölçüm Değerleri

Kontrol No	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
TNF	4,48	0	0	4,97	5,97	0	7,80	3,97	0	3,48
Kontrol No	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
TNF	0	5,95	2,60	3,93	5,03	4,66	3,06	3,38	2,95	3,50

Hastalarımızda 1 yıllık tedavi döneminde 14 relaps gözlemlendi. 7 major relapsta IVMP ve oral steroid tedavisi uygulandı, 7 minör relaps tedavisiz izlendi. Hastaların 11 tanesi (%55) hiç relaps göstermezken, 5 hastada (%25) 1 relaps, 4 hastada (%20) 2 relaps gözlemlendi. Tedavi dönemindeki yıllık relaps oranı 0.7 olarak tespit edildi. Bu relaps oranı, tedavi

Tablo-13 Kontrol grubu TNF- α Ölçüm Değerleri

Kontrol No	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
TNF	4,48	0	0	4,97	5,97	0	7,80	3,97	0	3,48
Kontrol No	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
TNF	0	5,95	2,60	3,93	5,03	4,66	3,06	3,38	2,95	3,50

Hastalarımızda 1 yıllık tedavi döneminde 14 relaps gözlemlendi. 7 major relapsta IVMP ve oral steroid tedavisi uygulandı, 7 minör relaps tedavisiz izlendi. Hastaların 11 tanesi (%55) hiç relaps göstermezken, 5 hastada (%25) 1 relaps, 4 hastada (%20) 2 relaps gözlemlendi. Tedavi dönemindeki yıllık relaps oranı 0.7 olarak tespit edildi. Bu relaps oranı, tedavi

Tablo-13 Kontrol grubu TNF- α Ölçüm Değerleri

Kontrol No	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
TNF	4,48	0	0	4,97	5,97	0	7,80	3,97	0	3,48
Kontrol No	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
TNF	0	5,95	2,60	3,93	5,03	4,66	3,06	3,38	2,95	3,50

Hastalarımızda 1 yıllık tedavi döneminde 14 relaps gözlemlendi. 7 major relapsta IVMP ve oral steroid tedavisi uygulandı, 7 minör relaps tedavisiz izlendi. Hastaların 11 tanesi (%55) hiç relaps göstermezken, 5 hastada (%25) 1 relaps, 4 hastada (%20) 2 relaps gözlemlendi. Tedavi dönemindeki yıllık relaps oranı 0.7 olarak tespit edildi. Bu relaps oranı, tedavi

Bölüm 5. Tartışma

MS, SSS'nin kronik, inflamatuvar ve demiyelinizan bir hastalığıdır. Genç erişkin dönemdeki nörolojik kökenli özürllülüğün en sık nedenidir. Halen kesin bir tedavisi bulunmamakla birlikte, RR tipinde hastalık aktivitesini ve işlev bozukluğunu azaltmak amacı ile immünomodülatör tedaviler uygulanmaktadır. Bu amaçla kullanılan ilaçlardan biri de Glatiramer Asetattır (1,2,8).

Biz çalışmamızda, GA tedavisinin RRMS hastalarında, yıllık relaps oranı ve özürllülük durumu üzerindeki etkinliğini araştırmayı ve tedavi almayan MS hastaları ile P. cerebri hastalarından oluşan kontrol grubu arasında BOS TNF- α düzeylerini karşılaştırmayı amaçladık. Ayrıca GA tedavisinin MS hastalarında, BOS TNF- α düzeyleri üzerindeki etkisini inceledik.

Poser kriterlerine göre klinik olarak kesin MS tanısı almış 20 kişilik hasta grubumuzda, tedavi öncesi 1 yılda ortalama relaps oranı 1,15'ti. GA ile 1 yıllık tedavi döneminde, ortalama relaps oranı 0,7 olarak gerçekleşti. Sonuçta yıllık relaps oranında %39'luk bir azalma tespit ettik. Bağımlı örneklem T testi ile tedavi öncesi ve tedavi dönemindeki yıllık relaps oranlarını karşılaştırdığımızda, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,107 > 0,05$). Bir yıllık tedavi periyodunda hastaların 11'inde (%55) relaps gözlenmezken, 4 hastada (%20) 1, 5 hastada da (%25) 2 relaps oluştu.

Johnson ve ark gerçekleştirdikleri GA Faz III çalışmasında 2 yıllık tedavi sonrasında relaps oranında %29 azalma tespit etmişlerdi. Aynı çalışmanın 11 aylık uzatma periyodu sonrasında, 35 aylık tedavide relaps oranındaki azalma %32 bulundu. Halen devam eden bu çalışmanın son olarak 6 yıllık verileri yayınlandı. 6 yıllık devamlı terapi sonrası, çalışma öncesine göre atak sıklığında %72'lik bir azalma rapor edildi (90,91,95).

Khan ve ark'nın IFN β -1a, IFN β -1b ve GA'ın, RRMS'de relaps oranları üzerindeki etkilerini karşılaştırmak amacıyla yürüttükleri 12 aylık çalışmada; GA'ın yıllık relaps oranında %38 azalmaya yol açtığını ve bu

sonucun kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ($p=0,003$) bildirdiler (96).

Bu sonuçlar bizim verilerimizle karşılaştırıldığında; bizim tespit ettiğimiz yıllık relaps oranındaki %39'luk azalma, Khan ve arkadaşlarının tespit ettiği %38 oranına denktir. Johnson ve ark'nın GA Faz III çalışmasının 2 yıllık %29 ve 35 aylık %32'lik azalmanın gösterildiği sonuçlardan daha iyi olmakla beraber, aynı çalışmanın 6 yıllık verilerinde bu oran %72'ye ulaşmıştır. Khan ve Johnsonun çalışmalarındaki yıllık relaps oranındaki %38 ve %29'luk azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz % 39 azalmanın istatistiksel açıdan anlamlı sonuç vermemesinin nedeni, çalışmamızdaki hasta sayısının düşük olmasıdır. Biz çalışmamızı 20 hasta ile tamamlarken, Khan ve Johnson çalışmalarını sırası ile 42 ve 125 hasta ile yapmışlardı. Yine Khan ve ark. çalışmasında relapssız hasta oranı %38, Johnson ve ark.'nın Faz III çalışmasında ise %34 bulunmuştu. Bizim çalışmamızda relapssız hasta oranı %55 olarak gerçekleşti.

Neticede, çalışmamızın sonuçları daha önce Johnson ve Khan tarafından yapılan çalışmaların sonuçları ile uyumludur. Bizim sonuçlarımız da daha önce varılan GA'ın, RRMS hastalarında relaps oranını azaltmada etkili olduğu sonucunu doğrulamaktadır.

Hastalarımızın tedavi öncesi ortalama EDSS skorları 2,8 olarak hesaplandı. Tedavi döneminde 3,6,9 ve 12 aylarda bu değerler sırası ile 2,6, 2,7, 2,5 ve 2,6 olarak tespit edildi. 3 hastada (%15) başlangıç noktasına göre EDSS'de kötüleşme tespit edilirken, 17 hasta (%85) değişmeden kaldı ya da düzelme gösterdi. Sonuçları bağımlı örneklem T testi ile analiz ettiğimizde sadece 9. ayda ortalama EDSS'sinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit ettik ($p=0,019$). 3,6 ve 12. ay sonuçları (sırası ile $p=0,72$, $p=0,356$, $p=0,119$) EDSS'de bir azalma eğilimi göstermekle birlikte bu azalma anlamlı düzeyde değildi.

Johnson ve ark'da GA Faz III çalışmasında 2 yıl ve 11 aylık uzatma periyodu sonunda hastaların ortalama EDSS'lerinde azalma olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlılık gösteremediler. Bu sürede hastaların %21'inde kötüleşme gözlenirken, %79 hasta da başlangıç durumuna göre iyileşmiş ya da değişmeden kalmıştı. Bu durum uzatma periyodu sonunda

da benzer olarak devam ediyordu. Aynı çalışmanın 6. yılı sonunda ise hastaların %69,3'ü değişmeden kalır ya da düzelirken, sadece %30,7'si kötüleşmişti. 6 yıllık kesintisiz GA tedavisi sonunda hastaların özürölülük birikimini yavaşlatmada kalıcı ve anlamlı etki olduğunu gösterdiler (90,91,95). Khan ve ark. ise çalışmalarında, 12 aylık tedavi sonrasında ortalama EDSS skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p=0,001$) tespit ettiler (96).

Çalışmamız, GA tedavisinin hastaların ortalama EDSS'lerinde bir azalma eğilimi ortaya çıkardığını göstermektedir. Ancak 12 aylık tedavi periyodunda sadece 9. ayda bu azalma istatistiksel olarak anlamlılık gösterdi. Khan bu anlamlı azalmayı 12. ayda gözlemlerken Johnson 35. ayda EDSS'deki azalma eğilimini ortaya koydu, ancak 6. yıl verilerinde bu azalma anlamlı düzeye ulaşüyordu. Bizim 1 yıllık çalışmamızda hastaların %15'inde özürölülükte kötüleşme saptanırken, Johnson ve ark. 2 yıllık takipte hastalarında %21 oranında özürölülüklerinde kötüleşme saptadılar.

Sonuçlarımız GA tedavisinin, hastaların ortalama EDSS'lerinin tedavi öncesine göre azalma eğilimine girmesini sağladığını göstermektedir. Bu etkilerin zamanla artarak anlamlı düzeye vardığı düşünülmektedir.

Bu çalışmanın bir amacında, RRMS hastalarının BOS TNF- α konsantrasyonlarını, kontrol grubu olarak alınan P. Serebri hastalarının BOS TNF- α konsantrasyonları ile karşılaştırmaktır. Hasta grubunun tedavi öncesi ortalama BOS TNF- α konsantrasyonunu 8,03 pg/ml olarak tespit ettik. Kontrol grubunun ortalama BOS TNF- α konsantrasyonu ise 3,29 pg/ml olarak bulundu. Sonuçları bağımsız örneklem T testi ile analiz ettiğimizde, RRMS hastalarının ortalama BOS TNF- α konsantrasyonunun, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğunu tespit ettik ($p=0,05$).

Çok sayıda bulgu TNF- α 'nın MS'te doku hasarının yayılmasında ve inflamatuvar cevapta rolü olduğunu göstermektedir. TNF- α 'nın oligodendrositlere karşı direkt toksik etkisi ve astrositlerdeki proliferatif etkisi in vitro olarak gösterilmiştir. MS hastalarında serum ve BOS'ta eleve TNF- α bazı çalışmalarda hastalık progresyonu ile ilişkili bulunmuştur (13).

MS hastalarında BOS TNF- α konsantrasyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Özenci ve ark. stabil MS hastalarında kanda TNF- α sekrete eden mononükleer hücre düzeylerinin kontrollere göre daha yüksek olarak tespit ettiler (70). Jurewicz, MS hastalarının ve kontrol grubunun periferik kan mononükleer hücrelerinde TNF- α üretimini ölçmüş ve stabil MS hastalarında ve kronik progressif formdaki hastalarda, relaps döneminde daha belirgin olmak üzere yüksek TNF- α düzeyleri tespit etmiştir (12).

Sharief BOS TNF- α konsantrasyonlarını MS hastalarında, kontrollerle karşılaştırmış ve MS hastalarında daha yüksek BOS TNF- α düzeyleri buldu. Aynı zamanda, aktif hastalığı olanlarda BOS TNF- α düzeyinin KBB'nin hasar derecesi ile korele olduğunu bildirdi (66). Rieckman, RRMS hastalarında kan mononükleer hücrelerinde PCR metodu ile TNF- α mRNA ekspresyonunu incelediği çalışmada, relaps dönemi ve öncesinde stabil hastalara göre daha yüksek düzeyde olduğunu tespit etmiştir (67).

BOS TNF- α konsantrasyonları ile ilgili veriler halen tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar BOS'ta TNF artışı tespit edemezken, bazıları ise yüksek konsantrasyonlar rapor etmişler ve bunun klinik ve MRG'deki hastalık aktivitesi ile korele olduğunu bildirmişlerdir. Sitokinler, otokrin ve parakrin etkili olmaları, yarı ömürlerinin kısa olması ve çok küçük konsantrasyonlarda etkili olmaları nedeniyle tespit edilmeleri güç olmaktadır. ELISA gibi oldukça sensitif metodlar gelişmesine rağmen, hala vücut sıvılarındaki sitokinleri belirlemek güç olmaktadır.

Biz çalışmamızda ELISA yöntemini kullandık. Hastaların çoğunda BOS TNF- α konsantrasyonlarını ölçülebilir düzeyde bulduk. Bizim sonuçlarımız BOS TNF- α konsantrasyonlarının RRMS hastalarında, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermektedir.

Çalışmanın ana amacı Glatiramer Asetat tedavisinin RRMS hastalarında BOS TNF- α konsantrasyonları üzerindeki etkisini incelemektir. Bu amaçla tedavinin 3, 6 ve 9. ayında hastaların BOS örneklerini aldık. Ortalama BOS TNF- α konsantrasyonları 3, 6 ve 9. ayda sırası ile 2,57, 2,15 ve 4,48 pg/ml olarak tespit edildi. Bu sonuçları tedavi öncesi 8,03 pg/ml'lik baz değeri ile bağımlı örneklem T testi kullanarak karşılaştırdık.

Sonuçta GA tedavisi verilen hastalarımızda, tedavinin hem 3. hem 6. hem de 9. ayında ortalama BOS TNF- α konsantrasyonlarında tedavi öncesi değere göre anlamlı olarak azalma tespit ettik (sırası ile $p=0,003$, $p=0,002$, $P=0,044$).

Antijenik uyarıma karşı Th0 hücreler farklı sitokin gruplarını sentezleyen efektör hücre alt tiplerine dönüşürler (Th1 ve Th2) ve böylece farklı fonksiyonlar gösterirler. Th1/Th2 farklılaşım paternine sitokinlerin dışında antijen miktarı, APC'de eksprese edilen kostimulatörler ve genetik yapı özellikleride etkir (34,88).

Yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, Th1 hücreler tarafından salgılanan TNF- α , IFN- γ ve IL-2 gibi sitokinlerin hastalıkta alevlenmeye neden olduğu ve Th2/Th3 hücreler tarafından salgılanan IL-4,5,6 ve TGF- β gibi sitokinlerin ise hastalığın down-regülasyonuna neden olduğunu göstermektedir. Bu nedenle Th1/Th2 dengesi MS/EAE regülasyonunda anahtar role sahiptir. Daha önceki çalışmalarda Cop-1 ile indüklenen EAE'ye karşı cevapsızlığın, yüksek miktarda IL-4,5,6 ve 10 salgılayan ancak IL-2, IFN- γ ve TNF- α salgılamayan Th2 supresör hücreler tarafından sağlandığını göstermiştir. Cop-1 insan ve farelerde Th2 regülatuar hücrelerin etkin bir indükleyicisidir ve Th1 sitokin profilinden Th2 profiline doğru bir kayışa neden olur. Anti-inflamatuvar sitokinleri salgılayan ve MBP reaktif T hücreleri ile çapraz reaksiyon veren, Cop-1'e spesifik T hücreleri KBB'ni geçerek SSS'de akümüle olurlar. SSS inflamasyonu sırasında miyelin bırakıldıkça, miyelin komponentleri ile çapraz olarak reaktif olur ve anti-inflamatuvar sitokinleri salgılayarak terapötik etki gösterir. Yani MS'te Cop-1 ile indüklenen terapötik etkide Cop-1'e spesifik Th2 hücreler önemli bir rol oynar. Cop-1'in periferde Th2 hücrelerini indüklediği daha önce gösterilmişti. Aharoni ve Teitelbaum çalışmalarında, Cop-1 ile tedavi edilen farelerin beyinde Cop-1 spesifik Th2 hücrelerinin bulunduğunu gösterdiler. Buna ek olarak EAE'li farelerin beyinde Cop-1 ile indüklenen Th1'den Th2/Th3'e sitokin çiftinin olduğunu tespit ettiler. Aynı zamanda daha önce periferde T hücreleri için gösterilmiş olan Cop-1, MBP çapraz reaksiyonunun SSS'de de olduğunu gösterdiler. SSS'ne geçen Cop-1 ile indüklenmiş T hücreleri, MBP ile sadece Th2 sekresyonu

seviyesinde çapraz reaksiyon göstermişler ve böylece herhangi bir ensefalitojenik etkiden yoksun olarak supressif etki oluşturmuştur (9,85,86,88).

Miller ve ark. 12 aylık bir tedavi periyodunda GA ile tedavi edilen 10 RRMS hastasının klinik ve immünolojik parametrelerini incelediler. GA tedavisinin hastalarda anti-inflamatuvar sitokinler IL-10 ve TGF- β 'da artışa yol açarken, pro-inflamatuvar sitokin TNF- α mRNA'sını ise suprese ettiğini gösterdiler (87).

Benzer olarak, Özenci ve ark. IFN β -1b ile tedavi alan MS hastalarındaki çalışmalarında TNF- α 'nın yüksek düzeylerden, normale döndüğünü tespit etmişlerdi (37,70). Yine Gayo ve ark. IFN β -1b ile yaptıkları çalışmada tedavinin 3 ve 6. ayında TNF- α düzeylerinin azaldığını, ancak 12. ayda tekrar eski düzeylerine döndüğünü bulmuşlardı (59). Khademi, IFN β -1a ile yaptığı çalışmada TNF- α düzeylerinde azalma tespit ederken (103), Duddy yine IFN β -1a ile yaptığı çalışmada Th1 sitokinlerde anlamlı bir azalma tespit edememişti (76).

GA için öne sürülen etki mekanizmalarından biri immünomodülatuvar Th2 klonlarının indüksiyonudur. Bu şekilde GA spesifik Th2 hücre klonları anti-inflamatuvar sitokin üretimi ile koruyucu etki gösterebilir ve sadece GA ile değil MBP'nin çapraz tanınması (Bystander supresyon) ile de aktive olabilir. Bizim sonuçlarımız, GA'ın yararlı etkilerini T hücre alt gruplarında Th1'den Th2/Th3'e sitokin şifti oluşturarak gösterdiği düşüncesini desteklemektedir.

Çalışmaya katılan hastaların TNF- α grafiklerini çizdiğimizizde, hastaların çoğunda TNF- α konsantrasyonlarının tedavinin 3. ayında başlangıç değerine göre hızlı bir düşme gösterdiği, daha sonra da 6 ve 9. aylarda bu anlamlı azalmanın devam ettiğini gördük. Ancak 5 hastanın TNF- α konsantrasyonu önce düştükten sonra tekrar önemli ölçüde pik yapmaktaydı. 4 hastada ise TNF- α düzeyleri çeşitli dönemlerde artış göstermekteydi. TNF konsantrasyonlarındaki bu pik ve dalgalanmaları açıklayabilmek amacıyla bu hastaların takip sürecinde gelişen relapsları ve MRG'de aktif yeni lezyonların görüldüğü dönemleri grafik üzerinde işaretledik.

1 nolu hastanın BOS TNF- α konsantrasyonu tedavinin 3. ayında hızlı bir şekilde düşmüş ve 6. ayda da bu düşüş devam etmişti (Şekil-10). 9. ay BOS örneğinde ise TNF konsantrasyonunda önemli bir yükselme vardı. Hasta 3. ay BOS örneği alınmadan 7,5 hafta önce bir atak geçirmişti ve o dönemdeki MRG'de aktif lezyonları mevcuttu. Ancak 3. ay örneğinin alınmasından 7,5 hafta önce gerçekleşen bu relaps 3. ay TNF konsantrasyonunda bir yükselmeye neden olmamıştı. Hastada yine 9. ay örneğinin alınmasından 2,5 hafta önce major bir relaps oluşmuş ve MRG'de aktif yeni lezyonlar tespit edilmişti. 9. ay örneğinin alınmasından 2,5 hafta önce gerçekleşen bu relaps TNF konsantrasyonunda pik şeklinde bir yükselmeye neden olmuştu.

8 nolu hastada TNF konsantrasyonu 3. ayda önemli bir düşme gösteriyordu, 6. ayda ise ölçülemeyecek düzeylere inmişti. Ancak 9. ay kontrolünde tekrar tedavi öncesi değerlere dönmüştü (Şekil-11). Hasta 9. ay kontrolünden 8 hafta önce major bir relaps geçirmişti ve bu atak 8 hafta sonraki kontrole TNF konsantrasyonunda bir pik olarak yansımıştı.

12 nolu hastanın da yine TNF konsantrasyonu 3. ayda önemli bir azalma göstermiş ve bu durum 6. ay kontrolünde de devam etmişti (Şekil-14). 9. ay örneğinde ise TNF konsantrasyonu major bir pik yapıyordu. Hastada 9. ay örneğinin alınmasından 1 hafta önce bir relaps olmuştu ve yapılan MRG'de de aktif lezyonları mevcuttu.

17 nolu hastanın TNF konsantrasyonu 3. ayda önemli ölçüde azalmış, 6. ayda bu azalma artarak devam etmişti. Ancak 9. ay kontrolünde ciddi bir pik olmuştu (Şekil-17). Hasta 3. ay kontrolünden 4 hafta önce minör bir relaps geçirmişti ve MRG'de aktif lezyonu vardı. 3. ay kontrolünden 4 hafta önce gerçekleşen bu minör relaps TNF konsantrasyonunda bir artışa yol açmamıştı. Hasta 9. ay örneğinin alınmasından 1 hafta önce yeni bir relaps geçirmişti ve MRG'de aktif lezyon izlenmişti. 9. ay kontrolünden 1 hafta önce gerçekleşen bu relaps, BOS TNF konsantrasyonuna bir pik olarak yansımıştı.

9 nolu hastanın başlangıç TNF değeri önemli bir yükseklik göstermiyordu ve 3. ay kontrolünde de ölçülemeyecek düzeylere inmişti. 6. ayda TNF konsantrasyonu pik yaparak tedavi öncesi değerine yükselmiş, 9. ayda da bu artarak devam etmişti (Şekil-12). Hasta 6. ay

kontrolünden 2 hafta önce major bir relaps geçirmişti ve MRG'de de aktif lezyonları mevcuttu. 11. ayda tekrar bir relaps daha yaşamıştı. 6. ay kontrolünden 1 hafta önceki relaps bu dönem TNF konsantrasyonunda artış olarak sonuçlanmıştı. 9. ayda devam eden TNF yüksekliğini 8 hafta sonra bir relaps daha takip ediyordu.

11 nolu hasta tedavi öncesinde düşük düzeyde TNF konsantrasyonlarına sahipti. 3. ayda TNF'de yükselme olmuş, bu yükselme 6 ve 9. aylarda artarak devam etmişti (Şekil-13). Hastanı 3. ay kontrolünden 2,5 hafta önce major bir relapsı olmuştu. Hem o dönemde hem de daha sonra 3 ve 6. ayda yapılan MRG'de aktif yeni lezyonlar izleniyordu. 3. ay kontrolünden 2,5 hafta önce izlenen relaps 3. ay da TNF artışı olarak izlenmiş daha sonra klinik relaps gözlenmemesine rağmen, MRG'de aktif lezyonlar mevcuttu ve bu dönemde de TNF yüksekliği devam etmişti.

19 nolu hasta tedavi öncesi düşük TNF konsantrasyonuna sahipken, TNF 3. ayda yükselmeye başlamış ve 6 ve 9. aylarda da bu yükseklik devam etmişti (Şekil-18). Klinik olarak hasta 5 ve 8. ayda iki kez relaps yaşamıştı ve 3,6 ve 8. ay da yapılan MRG'de aktif yeni lezyonları mevcuttu.

14 nolu hastanın düşük düzeylerde seyreden TNF konsantrasyonu 6. ayda yükselme göstermiş ve bu durum 9. ayda da devam etmişti (Şekil-15). Ancak hastada ne klinik relaps ne de üçer aylık aralarla yapılan MRG'de aktif lezyon tespit edilememişti.

16 nolu hastanın grafiği ise dalgalı bir seyir gösteriyordu. TNF konsantrasyonu 3. ayda pik yapıp 6. ayda düşerken 9. ayda tekrar pik yapmıştı (Şekil-16). Bu hastada da klinik relaps ve MRG de aktif lezyon tespit edilemedi.

Sonuçta 11 relapssız hastanın 9'unda GA tedavisinde TNF konsantrasyonu 3. ayda hızla düşmüş ve 9. aya kadar düşük olarak seyretmiştir. Relapsı olmayan 2 hastada nedenini tespit edemediğimiz pikler görülmüştür. Relapsı olan 9 hastanın 7'sinde TNF konsantrasyonlarında pik değerleri izlenirken, 2 hastada TNF değerlerinde önemli düzeyde bir değişiklik izlenmedi.

BOS ve kan TNF- α düzeylerinin, RRMS'in hastalık aktivitesi ile ilgisi konusunda çalışmalar mevcuttur. Rieckmann MS hastalarının kan mononükleer hücrelerinde PCR metodu ile TNF- α mRNA ekspresyonunu incelemiş ve relaps dönemlerinde, stabil hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı yükseklik olduğunu tespit etmiştir (67). Daha sonra 29 hastanın 12 ay boyunca 4 haftada bir kan mononükleer hücrelerinin TNF- α mRNA ekspresyonunu incelemiş ve bu sürede gelişen 27 relapsın 24'ünde (%85) TNF- α mRNA ekspresyonunda artışın, klinik semptomlar gerçekleşmeden 4 hafta önce görüldüğünü saptamıştır. Klinik olarak stabil olan hastaların 6'sında MRG'de aktif lezyonlar görülmüş ve bu hastalarda da relapsı olan hastalara benzer TNF- α mRNA dalgalanmaları tespit etmiştir (58).

Sharief RRMS hastalarında, relapsı olan hastaların BOS TNF- α düzeylerini stabil hastalarla karşılaştırdığında anlamlı olarak yüksek bulmuştur (66). Debruyne alevlenmesi olan RRMS hastalarında relaps esnasında ya da relapstan hemen önce (1ay içinde) TNF üretiminde artış tespit etti (5).

Bu konuda önemli çalışmalardan birini Chofflon ve Fellay gerçekleştirmiştir. TNF- α 'nın MS'te hastalığın seyir ve aktivitesinin bir markeri olabileceğini düşünerek yaptıkları çalışmada, 47 nöksü incelemişler ve bu nökslerin tamamında 4-6 hafta önceden (bazen 10 haftaya kadar) TNF üretim kapasitesinin artmaya başladığını ve en az 2 kat arttığını tespit ettiler. Bu nenenle TNF artışının MS nöksü için sensitivitesini %100 olarak açıkladılar. Takip esnasında oluşan 16 TNF pikini açıklayacak spesifik bir etyoloji yoktu. Bunların subjektif ya da subklinik nökslerle ilgili olabileceğini düşündüler ve TNF- α artışının MS nöksü için spesifitesini de %75 olarak hesapladılar. Sonuçta TNF üretiminde önemli bir artış olmadan hiçbir nöksün gelişmediği sonucuna vardılar (5).

Bizim çalışmamamızın esas amacı GA'nın BOS TNF- α konsantrasyonları üzerine etkisini monitarize etmektir ve çalışma buna göre dizayn edildi. BOS örnekleri hastaların relaps durumlarına göre değil, 3'er aylık önceden belirlenmiş dönemlerde alındı. Bu nedenle sonuçlarımız TNF pikleri ile relaps ilişkisini bire bir göstermekten uzaktır. Ancak yine de

hastaların relapslarını, MRG'de aktif lezyon dönemlerini, TNF düzeyleri ile birlikte değerlendirdiğimizde, relapslarla TNF- α piklerinin yakın ilişkisini göstermektedir. Bu sonuç daha önceki çalışmalardan elde edilen verilerle büyük ölçüde uyumaktadır.

12 aylık tedavi döneminde hastaların % 40'da ilaca bağlı yan etkiler oluştu. Bunların %55'i enjeksiyon bölgesi ile sınırlı lokal yan etkiler, %45'i ise çarpıntı, göğüste sıkışma hissi, ateş basması gibi sistemik yan etkilerdi. Sistemik etkiler kısa sürede ek bir tıbbi tedaviye gerek olmadan kendiliğinden geçmekteydi. Periyodik KCFT, EKG ve hemogram kontrollerinde herhangi bir etkiye rastlanmadı. Lokal yan etki oranları Johnson'un GA Faz III çalışmasında görülene benzer oranlardaydı. Ancak sistemik etkiler Johnson'un verilerinden biraz daha fazla bulundu (%15'e karşı %20). Bir hastamızda enjeksiyon bölgesinde lipoatrofi gelişti. Daha önce Drago tarafından, GA kullanan 6 hastada lokalize lipoatrofi rapor edilmiştir. Bu alanlar histopatolojik olarak, normal epidermis ve dermiste eozinofil, nötrofil ve perivasküler lenfosit infiltrasyonu ile karakterizedir (104). Sonuç olarak GA iyi tolare edilmiş ve yan etki nedeniyle tedaviyi bırakan hasta olmamıştır.

Bölüm 6. Özet

1. Glatiramer asetat tedavisi RRMS'te relaps oranını azaltmaktadır.
2. Glatiramer asetat tedavisi RRMS hastalarının EDSS'lerinde bir azalma eğilimi oluşturmuştur.
3. RRMS hastalarının BOS TNF- α konsantrasyonları kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
4. Glatiramer asetat tedavisi MS hastalarının BOS TNF- α düzeylerini 3,6 ve 9. ayda istatistiksel olarak anlamlı derecede azaltmıştır.
5. BOS TNF- α konsantrasyonlarındaki pikler hastaların klinik relapları ve MRG'de gözlenen aktif lezyonları ile ilişkili görünmektedir.
6. Tedavi sürecinde gözlenen yan etkiler ılımlı düzeyde olup, yan etki nedeniyle tedaviyi bırakan hasta olmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Bradley W.G, Daroff R.B. Multiple Sclerosis and Other Inflammatory Demyelinating Diseases of the central Nervous System. In: Neurology in Clinical Practice. 3th ed. USA: Butterworth-Heinemann, 2000:1431-1463
2. Lindsay K.W, Bone I. Multiple Sclerosis. In: Neurology and Neurosurgery Illustrated. 2th ed. USA: Churchill-Livingstone, 1997: 497-505
3. Neuhaus O, Hartung H.P. In search of a disease marker: the cytokine profile of primary progressive multiple sclerosis. Multiple Sclerosis, 2001;7: 143-144
4. Willer J.C, Ebers G.C. Susceptibility to multiple sclerosis: interplay between genes and environment. Current Opinion in Neurology, 2000;13: 241-247
5. Debruyne J, Philippe J. Relapse markers in multiple sclerosis: are in vitro cytokine production changes reflected by circulatory T-cell phenotype alterations? Multiple Sclerosis, 1998;4: 193-197
6. Khoury S.J, Orav E.J. Changes in serum levels of ICAM and TNF-R correlate with disease activity in multiple sclerosis. Neurology, 1999;53: 758-764
7. Chofflon M, Fellay B. Monitoring multiple sclerosis course and activity with TNF-alpha. Multiple Sclerosis, 1998;4: 188-192
8. Comi G. Why treat early multiple sclerosis patients? Current Opinion in Neurology, 2000;13: 235-240
9. Gran B, Tranquill L.R. Mechanisms of immunomodulation by glatiramer acetate. Neurology, 2000;55: 1704-1714
10. Sharief MK. Cytokines in multiple sclerosis: pro-inflammation or pro-remyelination? Multiple Sclerosis, 1988;4: 169-173
11. de Jong B.A, Schrijver H.M. Innate production of interleukin-10 and tumor necrosis factor affects the risk of multiple sclerosis. Ann Neurol, 2000;48: 641-646
12. Jurewicz A.M, Walczak A.K. Shedding of TNF receptors in multiple sclerosis patients. Neurology, 1999;53: 1409-1414

13. The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group. TNF neutralization in MS. *Neurology*, 1999;53: 457-465
14. Saud A, Miller J.R. Multiple Sclerosis. In: Rowland Lp, ed. *Merritt's Textbook of Neurology*. 9th ed. USA: Williams and Wilkins Co, 1995: 804-824
15. Compston A, Ebers G, Lassmann H. *Mc Alpine's Multiple Sclerosis*. 3th ed. Churchill Livingstone, 1999
16. Poser C.M, Brinar V.V. Diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2001;103: 1-11
17. Gilroy J. Temel Nöroloji. Türkçe 1. baskı Ankara: Güneş Kitabevi, 2002: 199-224
18. Adams R.A, Victor M. Multiple Sclerosis. In: *Principles of Neurology*. 6.th ed. USA: Mc Graw-Hill, 902-927
19. Hickey W.F. The pathology of multiple sclerosis: a historical perspective. *Journal. Neuroimmunology*, 1999;98;37-44
20. Flachenecker P, Moriabadi N. Immunization and multiple sclerosis: clinical and immunological implications. *Int.MSJ Vol. 7 No. 3*: 79-87
21. Wandinger K.P, Jabs W. Association between clinical disease activity and Epstein-Barr virus reactivation in MS. *Neurology*, 2000;55: 178-184
22. Conlon P, Oksenberg J.R. The immunobiology of multiple sclerosis: An autoimmune disease of the central nervous system. *Neurobiology of Disease*, 1999;6: 149-166
23. Mastermann T, Ligers A. HLA-DR15 is associated with lower age at onset in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2000;48: 211-219
24. Paty D.W, Ebers G.C. Multiple Sclerosis. F.A Davis Company 1998:413-420
25. Chandran S, Malik O. The biology of multiple sclerosis. *Int MSJ Vol. 4 No. 3*: 79-87
26. van der Valk P, De Groot J.A. Staging of multiple sclerosis lesions: pathology of the time frame of MS. *Neuropathology and Neurobiology*, 2000;26: 2-10
27. Zhang GX, Baker CM. Chemokines and chemokine receptors in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 2000;6: 3-13

28. Ransohoff R.M. Mechanisms of inflammation in MS tissue: adhesion molecules and chemokines. *Journal of Neuroimmunology*, 1999;98: 57-68
29. Bar-Or A, Oliveira E.M.L. Molecular pathogenesis of multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology* 100, 1999: 252-259
30. Sacca R, Cuff C.A. Mediators of inflammation. *Current Opinion in Immunology*, 1997;9: 851-857
31. Karpus W.J, Kennedy K.J. Chemokine regulation of immune-mediated demyelinating disease. Published in *ILAR Journal*, 1999; Vol40(4)
32. Zang Y.C.Q, Samanta A.K. Aberrant T cell migration toward RANTES and MIP-1 α in patients with multiple sclerosis. *Brain*, 2000;123: 1874-1882
33. Leppert D, Ford J. Matrix metalloproteinase-9 is selectively elevated in CSF during relapses and stable phases of multiple sclerosis. *Brain*, 1998;121: 2327-2334
34. Bitsch A, Bogumil T. Biological markers for MS. *Int MSJ* Vol.5 No.1:7-35
35. Tsukada N, Matsuda M. Increased levels of intercellular adhesion molecule-1 and tumor necrosis factor receptor in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 1993;43: 2679-2682
36. Elovaara I, Ukkonen M. Adhesion molecules in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2000;57: 546-551
37. Özenci V, Kouwenhoven M. Multiple sclerosis: Pro- and anti-inflammatory cytokines and metalloproteinases are affected differentially by treatment with IFN- β . *Journal of Neuroimmunology* 108, 2000;236-243
38. Lindert R.B, Haase C.G. Multiple sclerosis: B- and T-cell responses to the extracellular domain of the myelin oligodendrocyte glycoprotein. *Brain*, 1999;122: 2089-2099
39. Stinissen P, Medaer R. Myelin reactive T cells in the autoimmune pathogenesis of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 1998;4: 203-211
40. Rohowsky-Kochan C, Molinaro D. Cytokine secretion profile of myelin basic protein-specific T cells in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 2000;6: 69-77

41. Reindl M, Linington C. Antibodies against the myelin oligodendrocyte glycoprotein and the myelin basic protein in multiple sclerosis and other neurological diseases: a comparative study. *Brain*, 1999;122: 2047-2056
42. Karni A, Bakimer-Kleiner R. Elevated levels of antibody to myelin oligodendrocyte glycoprotein is not specific for patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 1999;56: 311-315
43. Dangond F, Wivdhaugen A. Constitutive expression of costimulatory molecules by human microglia and its relevance to CNS autoimmunity. *Journal of Neuroimmunology* 76, 1997: 132-138
44. Hohlfeld R. Biotechnological agents for the immunotherapy of multiple sclerosis. *Brain*, 1997;120: 865-916
45. G. Gümüşdüz, Eker Doğanavşargil. *Klinik Romatoloji*. EGE Üniv. 1999: 19-57
46. Martino G, Furlan R. Cytokines and immunity in multiple sclerosis: the dual signal hypothesis. *Journal of Neuroimmunology* 109, 2000.3-9
47. Archelos J.J, Storch M.K. The role B cells and autoantibodies in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2000;47: 694-706
48. Wunsch H. High chemokine concentrations found in multiple sclerosis. *The Lancet*, 1999;353: 989
49. Scurlock B, Dawson G. Differential responses of oligodendrocytes to tumor necrosis factor and other pro-apoptotic agents: role of ceramide in apoptosis. *Journal of Neuroscience Research*, 1999;55: 514-522
50. Scolding N, Franklin R. Oligodendrocyte progenitors are present in the normal adult human CNS and in the lesions of multiple sclerosis. *Brain*, 1998;121: 2221-2228
51. Wolswijk G. Oligodendrocyte survival, loss and birth in lesions of chronic-stage multiple sclerosis. *Brain*, 2000;123: 105-115
52. Yüceyar N, Taşkıran D. Serum and cerebrospinal fluid nitrite and nitrate levels in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis patients. *Norol Bil D*. 2001;18 (2)
53. Schlupe M, van Melle G. In vitro cytokine profiles as indicators of relapse activity and clinical course in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 1998;4:198-202

54. Bongioanni P, Mosti S. Decreases in T-cell tumor necrosis factor α binding with interferon beta treatment in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1999;56:71-78
55. Laske C, Oschmann P. Induction of sTNF-R1 and sTNF-R2 by interferon beta-1b in correlation with clinical and MRI activity. *Acta Neurol Scand*, 2001;103: 105-113
56. Yu C, Takeda M. Regulation of cell cycle proteins by TNF- α and TGF- β in cells of oligodendroglial lineage. *Journal of Neuroimmunology*, 2000;108; 2-10
57. Ossege L.M, Sindern E. Immunomodulatory effects of IFN β -1b on the mRNA-expression of TGF β -1 and TNF α in vitro. *Immunopharmacology*, 1999;43: 39-46
58. Rieckmann P, Albrecht M. Tumor necrosis factor- α messenger RNA expression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis is associated with disease activity. *Ann Neurol*, 1995;37: 82-88
59. Gayo A, Mozo L. Interferon beta-1b treatment modulates TNF α and

66. Sharief M.K, Thompson E.J. In vivo relationship of tumor necrosis factor- α to blood-brain barrier damage in patients with multiple sclerosis. *Journal Neuroimmunology*, 1992;38: 27-34
67. Rieckmann P, Albrecht M. Cytokine mRNA levels in mononuclear blood cells from patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 1994;44: 1523-1526
68. Petereit H.F, Richter N. Interferon gamma production in blood lymphocytes correlates with disability score in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis*, 2000;6: 19-23
69. Mayne M, Shepel P.N. Dysregulation of adenosine A1 receptor-mediated cytokine expression in peripheral blood mononuclear cells from multiple sclerosis patients. *Ann. Neurol*, 1999;45:633-639
70. Özenci V, Kouwenhoven M. Multiple sclerosis is associated with an imbalance between tumour necrosis factor-alpha and IL-10-secreting blood cells that is corrected by interferon-beta treatment. *Clin Exp Immunol*, 2000;120: 147-153
71. Strunk T, Bubel S. Increased numbers of CCR5 interferon- γ - secreting T lymphocytes in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*, 2000;47: 269-273
72. Tanuma N, Shin T. Differential role of TNF- α and IFN- γ in the brain of rats with chronic relapsing autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Neuroimmunology*, 1999;96. 73-79
73. Balashov K.E, Comabella M. Defective regulation of IFN- γ and IL-12 by endogenous IL-10 in progressive MS. *Neurology*, 2000;55: 192-198
74. van Boxel-Dezaire A.H.H, Hoff S.C.J. Decreased interleukin-10 and increased interleukin-12p40 mRNA are associated with disease activity and characterize different disease stages in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 1999;45: 695-703
75. Duran I, Martinez-Caceres E.M. Similar pro- and anti-inflammatory cytokine production in the different clinical forms of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 2001;7: 151-156

76. Duddy M.E, Armstrong M.A. Changes in plasma cytokines induced by interferon - β 1a treatment in patients with multiple sclerosis. *Journal Neuroimmunology*, 1999;101: 98-109
77. Olafsson E, Benedikz J. Risk of epilepsy in patients with multiple sclerosis: a population-based study in Iceland. *Epilepsia*, 1999;40(6): 745-747
78. Sellebjerg F, Christiansen M. Cerebrospinal fluid measures of disease activity in patients with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*, 1998;4: 475-479
79. Clanet M, Berry I. MRI in Multiple Sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, 1998;11: 299-303
80. Demirci S, Çulcuoğlu A. Multipl sklerozda laboratuvar bulguları. *Nöroloji*, 1997;1: 113-118
81. Anderson P.D, Waubant E. Multiple sclerosis that is progressive from the time of onset clinical characteristics and progression of disability. *Arch Neurol*, 1999;56: 1138-1142
82. Wolinsky J.S, Hawkins C.P. Glatiramer Acetate. In: *Principles of treatments in multiple sclerosis*. Butterworth-Heinemann 2000: 71-94
83. Hareli M.F, Teitelbaum D. Direct binding of myelin basic protein and synthetic copolymer 1 to class II major histocompatibility complex molecules on living antigen-presenting cells-specificity and promiscuity. *Proc. Natl. Acad. Sci*, 1994;91: 4872-48-76
84. Teitelbaum D, Hareli M.F. Copolymer 1 inhibits chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis induced by proteolipid protein peptides in mice and interferes with PLP-specific T cell responses. *Journal of Neuroimmunology*, 1996;64: 209-217
85. Aharoni R, Teitelbaum D. Bystander suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by T cell lines and clones of the Th2 type induced by copolymer 1. *Journal of Neuroimmunology*, 1998;91: 135-146
86. Aharoni R, Teitelbaum D. Copolymer 1 induced T cells of the T helper type 2 that crossreact with myelin basic protein and suppress experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc. Natl. Acad. Sci*, 1997;94: 10821-10826

87. Miller A, Shapiro S. Treatment of multiple sclerosis with copolymer 1 implicating mechanisms of Th1 to Th2/Th3 immune-deviation. *Journal of Neuroimmunology*, 1998;92: 113-121
88. Aharoni R, Teitelbaum D. Specific Th2 cells accumulate in the central nervous system of mice protected against experimental autoimmune encephalomyelitis by copolymer 1. *PNAS*, 2000;97: 11472-11477
89. Mancardi G.L, Sardanelli F. Effect of copolymer-1 on serial gadolinium-enhanced MRI in relapsing remitting multiple sclerosis. *Neurology*, 1998;50: 1127-1133
90. Johnson K.P, Brooks B.R. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*, 1995;45: 1268-1276
91. Johnson K.P, Brooks B.R. Extended use of glatiramer acetate is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. *Neurology*, 1998;50: 701-708
92. Wolinsky J.S, Narayana P.A. United States open-label glatiramer acetate extension trial for relapsing multiple sclerosis: MRI and clinical correlates. *Multiple Sclerosis*, 2001;7: 33-41
93. Comi G, Flippi M. The effect of glatiramer acetate on disease activity as measured by cerebral MRI in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study extended by open-label treatment. *Neurology*, 1999;52 (suppl 2): 289
94. Ge y, Grossman R.I. Glatiramer acetate treatment in relapsing-remitting MS. *Neurology*, 2000;54: 813-817
95. Johnson K.P, Brooks B.R. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. *Multiple Sclerosis*, 2000;6: 255-266
96. Khan O.A, Tselis A.C. A prospective, open-label treatment trial to compare the effect of IFN β -1a, IFN β -1b, and glatiramer acetate on the relapse rate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 2001;8: 141-148
97. Tselis A.C, Lisak R.P. Multiple Sclerosis, therapeutic update. *Arch Neurol*, 1999;56: 277-280

98. Rieckmann P, Toyka K.V. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis. *European Neurology*, 1999;42:121-127
99. Chofflon M. Recombinant human interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a review of the major clinical trials. *European Journal of Neurology*, 2000;7: 369-380
100. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta 1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology*, 1995;45: 1277-1285
101. OWIMS Group. Evidence of interferon β -1a dose response in relapsing-remitting MS. *Neurology*, 1999;53: 679-686
102. PRISMS Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon β 1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet*, 1998;352: 1498-1504
103. Khademi M, Wallström E. Reduction of pro-and-anti-inflammatory cytokines after 6 months of interferon beta-1a treatment of multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, 2000;103: 202-210
104. Drago F, Brusati C. Localized lipoatrophy after glatiramer acetate injection in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Dermatol*. 1999; 135: 1277-1278

