



**T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
NÖROLOJİ KLİNİĞİ**

**İLK ATAĞ MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA  
ANTİOKSİDAN OLARAK, KAN VE BOS PARAOKSONAZ  
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**EĞİTİM SORUMLUSU  
Prof. Dr. Tahir Kurtuluş YOLDAŞ**

**NÖROLOJİ BÖLÜMÜ  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ayşegül AKYÜZ**

**TEZ DANIŞMANI  
Uzm. Dr. Hafize Nalan GÜNEŞ**

**ANKARA  
2017**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yaptığım çalışmalarında destek ve katkılarını sunan sayın klinik şefim Prof. Dr. Tahir Kurtuluş Yoldaş'a,

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan, gerek eğitim gerek etik anlamda sonsuz katkıları olan, değerli hocam Prof. Dr. Levent Ertuğrul İnan ve Prof. Dr. Ufuk Ergün'e,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, tezimin bütün aşamalarında büyük bir özveri ile bana yol gösteren, her zaman yanımda olan çok değerli tez danışmanım Uzm. Dr. Hafize Nalan Güneş'e,

Birlikte çalışmış olmayı büyük bir şans olarak değerlendirdiğim sevgili asistan arkadaşlarım; Mustafa, Seçil, Faruk, Ebru, Gülsüm, Harun, Yunus ve Beyza'ya,

4 yıl boyunca bir ekip olarak keyifle çalıştığımız, başta Figen ve Güler hemşire olmak üzere, nöroloji kliniği ve yoğun bakımının tüm hemşire ve personellerine,

Yıllardır her zaman yanımda olan, beni her konuda destekleyen, bugünlere gelmemde büyük emeği olan sevgili aileme,

Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Ayşegül AKYÜZ

Ankara-2017

## İÇİNDEKİLER

|                                                                |      |
|----------------------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR .....                                                 | iii  |
| İÇİNDEKİLER.....                                               | iv   |
| I.KISALTMALAR.....                                             | vii  |
| II.TABLolar.....                                               | viii |
| 1.MULTİPL SKLERoz GENEL BİLGİLER.....                          | 1    |
| 1.1.MultipL Skleroz Tanım Ve Tarihçe.....                      | 1    |
| 1.2.Etyoloji Ve Genetik.....                                   | 2    |
| 1.3.Histopatoloji.....                                         | 4    |
| 1.4.MultipL Skleroz Klinik Tipleri Ve Siniflandırma.....       | 5    |
| 1.4.1.Relaps Ve Remisyonlarla Giden Ms.....                    | 5    |
| 1.4.2.Sekonder Progresif Ms.....                               | 5    |
| 1.4.3.Primer Progresif Ms.....                                 | 6    |
| 1.4.4.Progresif Relapsing Ms.....                              | 6    |
| 1.4.5.Radyolojik İzole Sendrom.....                            | 6    |
| 1.4.6.Klinik İzole Sendrom.....                                | 6    |
| 1.4.7.Benign Ms.....                                           | 7    |
| 1.5. MultipL Skleroz İle İlişkili Primer Sss Hastalıkları..... | 7    |
| 1.5.1.Akut Dissemine Ensefalomyelit.....                       | 7    |
| 1.5.2.Balo'nun Konsantrik Sklerozu.....                        | 8    |
| 1.5.3.Akut Ms (Marburg Tip).....                               | 8    |
| 1.5.4.Nöromyelitis Optika Ve Nmo Spektrum Bozuklukları.....    | 8    |
| 1.6. MultipL Skleroz Klinik Özellikleri.....                   | 8    |
| 1.6.1.Motor Semptomlar.....                                    | 9    |
| 1.6.2.Somatosensoryal Bulgular.....                            | 9    |
| 1.6.3.Beyinsapi Semptomları.....                               | 9    |
| 1.6.4.Görme Yolları Semptomları.....                           | 10   |
| 1.6.5.Serebellar Bulgular.....                                 | 10   |
| 1.6.6.Genitoüriner Sistem Belirtileri.....                     | 11   |
| 1.6.7.Kognitif Ve Psikiyatrik Semptomlar.....                  | 11   |
| 1.6.8.Yorgunluk Ve Uyku Bozuklukları.....                      | 11   |
| 1.6.9.Epilepsi.....                                            | 11   |
| 1.6.10.Paroksizmal Semptomlar.....                             | 12   |

|                                                                                  |           |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1.6.11.Konstipasyon Ve Diyare.....                                               | 12        |
| 1.7.Multipl Skleroz Tani.....                                                    | 12        |
| 1.8.Multipl Skleroz Tedavi.....                                                  | 13        |
| 1.8.1.Atak Tedavisi.....                                                         | 14        |
| 1.8.2.Koruyucu Tedavi.....                                                       | 15        |
| 1.8.2.1.Enjekte Edilebilen İmmünmodülatuar İlaçlar.....                          | 15        |
| 1.8.2.2. Oral Tedaviler.....                                                     | 15        |
| 1.8.2.3. Monoklonal Antikorlar.....                                              | 15        |
| 1.8.2.4.İmmüsupresif Tedaviler.....                                              | 15        |
| 1.8.3.Semptomatik Tedavi.....                                                    | 15        |
| 1.8.3.1.Spastisite.....                                                          | 15        |
| 1.8.3.2.Yorgunluk.....                                                           | 15        |
| 1.8.3.3.Ms İle İlişkili Ağrı.....                                                | 16        |
| 1.8.3.4.Mesane Disfonksiyonu.....                                                | 16        |
| 1.8.3.5.Seksüel Disfonksiyon.....                                                | 16        |
| 1.8.3.6.Vertigo.....                                                             | 16        |
| 1.8.3.7.Tremor.....                                                              | 16        |
| 1.8.3.8.Konstipasyon.....                                                        | 16        |
| 1.8.3.9.Depresyon.....                                                           | 16        |
| 1.8.3.10.Isi Ve Egzersiz Duyarlılığı.....                                        | 16        |
| <b>2.PARAOKSONAZ(PON).....</b>                                                   | <b>17</b> |
| 2.1.Pon1 Enziminin Katalizlediği Reaksiyonlar Ve Substratları.....               | 18        |
| 2.1.1.Hidrolitik Aktivite:Organofosfatlara Karşı Koruma.....                     | 18        |
| 2.1.2.Oksidatif Veya Peroksidatif Aktivite: Ldl Oksidasyonunun<br>Önlenmesi..... | 18        |
| 2.1.3.Homosistein Tirolaktonun (Hcyt) Detoksifikasyonu.....                      | 19        |
| 2.2.Pon1 Enziminin Regülasyonu.....                                              | 19        |
| <b>3.OKSİDATİF STRES VE MULTİPL SKLEROZ.....</b>                                 | <b>21</b> |
| <b>4.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....</b>                                                 | <b>22</b> |
| 4.1.Örneklem.....                                                                | 22        |
| 4.1.1.Hastalar Ve Kontrol Grubu İçin Çalışmaya Alınma Ölçütleri.....             | 22        |
| 4.1.2.Hastalar Ve Kontrol Grubu İçin Çalışmadan<br>Dışlanma Kriterleri.....      | 22        |
| 4.2.Yöntem.....                                                                  | 23        |
| <b>5.İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....</b>                                               | <b>24</b> |

|                    |           |
|--------------------|-----------|
| <b>6.BULGULAR</b>  | <b>25</b> |
| <b>7.TARTIşMA</b>  | <b>29</b> |
| <b>8.SONUÇ</b>     | <b>35</b> |
| <b>9.ÖZET</b>      | <b>36</b> |
| <b>10.EKLER</b>    | <b>38</b> |
| <b>11.KAYNAKÇA</b> | <b>46</b> |



## KISALTMALAR

|       |                                               |
|-------|-----------------------------------------------|
| ACTH: | Adrenokortikotropik hormon                    |
| AQP4: | Aquaporin-4                                   |
| BAEP: | Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyeller    |
| BOS:  | Beyin omurilik sıvısı                         |
| CN:   | Kranial sinir                                 |
| DOE:  | Deneysel otoimmün ensefalit                   |
| EDSS: | Expanded Disability Status Scale              |
| HLA:  | İnsan lökosit antijeni                        |
| MBP:  | Myelin basic protein                          |
| İİH:  | İdyopatik intrakranial hipertansiyon          |
| İMT:  | İmmünmodülatuar tedavi                        |
| İNO:  | İnternükleer oftalmopleji                     |
| KİS:  | Klinik izole sendrom                          |
| MLF:  | Medial longitüdüal fasikül                    |
| MOG:  | Myelin oligodentrosit glikoprotein            |
| MP:   | Metilprednizolon                              |
| MS:   | Multipl skleroz                               |
| MRG:  | Magnetik rezonans görüntüleme                 |
| NMO:  | Nöromyelitis optica                           |
| PLP:  | Proteolipid protein                           |
| PON:  | Paraoksonaz                                   |
| PPMS: | Primer progresif multipl skleroz              |
| PRMS: | Progresif relapsing multipl skleroz           |
| RİS:  | Radyolojik izole sendrom                      |
| ROS:  | Reaktif oksijen türevleri                     |
| RRMS: | Relaps ve remisyonlarla giden multipl skleroz |
| SEP:  | Somatosensoryel uyarılmış potansiyeller       |
| SPMS: | Sekonder progresif multipl skleroz            |
| SSRI: | Serotonin gerilim inhibitörü                  |
| SSS:  | Santral sinir sistemi                         |
| TNF:  | Tümör nekroz faktör                           |
| VEP:  | Vizüel uyarılmış potansiyeller                |

## TABLÖLAR

**Tablo 1.** MS hastaları ve kan kontrol grubu olan sağlıklı bireyler arasında yaşın, cinsiyetin, BKİ değerinin, lipid profilinin, ürik asit düzeyinin ve kan PON düzeyinin dağılımı

**Tablo 2.** MS hastaları ile sağlıklı kontrol arasında PON düzeyinin dağılımı

**Tablo 3.** MS hastaları ve BOS kontrol grubu olan idiyopatik intrakranial (İİH) hastaları arasında yaşın, cinsiyetin, ürik asit ve BOS-PON düzeylerinin dağılımı

**Tablo 4.** MS hastalarının yaşı, BKİ, EDDS skoru, ürik asit düzeyi ve lipid profili ile kan ve BOS PON düzeyleri arasındaki korelasyon

**Tablo 5.** MS hastalarının tedavi öncesi ve sonrası kan PON ortalama düzeyinin karşılaştırılması

## 1.GENEL BİLGİLER

### 1.1.MS TANIM VE TARİHÇE:

Multipl Skleroz (MS) öncelikli olarak genç erişkinleri etkileyen, genellikle relaps ve remisyonlarla seyreden, genetik ve çevresel etmenlerin etkileşimleri sonucu oluştuğu varsayılan, otoimmün, inflamatuvar santral sinir sistemi hastalığıdır<sup>1</sup>. Demyelinizasyon ve aksonal hasar ile karakterizedir ve yaşam kalitesini sınırlar<sup>1</sup>.

Multipl skleroz yaklaşık 150 yıl önce tanımlanmakla birlikte St Lidwina of Schiedam'da (1380-1433) 18 yaşında yineleyici bir nörolojik hastalık ortaya çıkmıştır ve tablo kuvvetle MS'i düşündürmektedir<sup>2</sup>. Bunu 1824 te Olivier'in bildirisi izler<sup>2</sup>. Bundan kısa süre sonra Carswell (1838) anatomi atlasında bir MS olgusu sunmuştur<sup>3</sup>. İzleyerek, Cruveilhier klinik olgu sunumlarıyla birlikte MS'in tüm patolojik tanımını atlasında basmıştır<sup>3</sup>. 1866'da Vulpian tanımlanan bu patolojik tabloya 'sclerose en plaque' adını önermiştir<sup>3</sup>. Jean Martin Charcot MS'in farklı ve özgün bir tablo olduğu konusunda en önemli rolü oynamıştır<sup>3</sup>. Charcot ayrıca hastalığın klinik spektrumu ve histolojik görünümünü de tanımlamış inflamasyon ve myelin kaybının temel histopatolojik görünüm olduğuna dikkati çekmiştir<sup>3</sup>. Pierre Marie 1884' te ilk kez MS'in infeksiyöz bir nedeni olabileceğini ileri sürmüştür<sup>4</sup>. Bu hipotez hala tartışmalıdır. Demyelinizan hastalıkların anlaşılması konusunda önemli bir adım, 1935'te 'deneysel allerjik ensefalomyelit'in Rivers tarafından tanımlanmasıyla atılmıştır<sup>4</sup>. İzleyen yıllarda mikroskoplarda, doku boyalarındaki gelişmeler, son yıllarda ise görüntüleme, immünoloji ve diğer temel bilim alanındaki gelişmeler değişik tiplerde demyelinizan/ dismyelinizan hastalıkların tanımlanmasına sebep olmuştur<sup>4</sup>.



## 1.2.ETYOLOJİ VE GENETİK:

Multipl skleroz; etyolojisinde genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin rol oynadığı düşünülen, heterojen, kompleks ve multifaktöryel bir hastalıktır<sup>5</sup>. Genetik ile multipl çevresel faktörler arasında kompleks bir ilişki söz konusudur<sup>5</sup>. Çevresel faktörlerin başında güneş ışığı, D vitamin eksikliği ve sigara kullanımı gelmektedir<sup>5</sup>. Tanımlanmış tek bir gen veya çevresel bir faktör yoktur<sup>5</sup>.

Multipl skleroz hastalığının, kadınlarda, beyaz ırkta, ailesinde MS' li birey bulunanlarda ve sosyoekonomik düzeyi gelişmiş toplumlarda daha sık görüldüğü düşünülmektedir<sup>6</sup>. Semptomlar, hastaların 2/3' ünde 20- 40 yaş arası başlar<sup>6</sup>. Semptomların 15 yaşından önce ve 50 yaşından sonra başlaması oldukça nadirdir<sup>6</sup>.

Multipl skleroz, farklı coğrafik dağılım gösteren bir hastalıktır<sup>7</sup>. Beyaz ırk ve Avrupa kökenlilerde daha sık görülmesine karşın, Asya kökenlilerde ve siyah ırkta daha az görülmektedir<sup>7</sup>. Prevelans, kutuplar dışında ekvatoradan uzaklaşmakla orantılı bir şekilde artmaktadır<sup>8</sup>. Yüksek riskli bölgeler; kuzey ve orta Avrupa, Amerika' nın kuzeyi, Kanada, Avustralya' nın güneyi ve Yeni Zelanda' dır<sup>8</sup>. Bu bölgelerdeki prevelans, 30/100.000' den fazladır<sup>8</sup>. Orta derecedeki riskli bölgeler; Avrupa' nın güneyi, Avustralya' nın kuzeyi, Güney Amerika, Güney Akdeniz bölgesi ve Güney Afrikadır<sup>8</sup>. Düşük riskli bölgeler ise; Asya ve Afrika' nın geri kalan kısımları ve Meksika' dır. Bu bölgelerde prevelans, 5/100.000' den düşüktür<sup>9</sup>.

Türkiye' de yapılmış resmi bir prevelans ve insidans çalışması bulunmamakla birlikte, Edirne ve Maltepe/İstanbul' da yapılan prevalans çalışmaları sırasıyla 31/100000 ve 70/100000 rakamlarını ortaya koymuştur<sup>10</sup>. Türkiye hastalığın sık görüldüğü Kuzey Avrupa ile nispeten seyrek görüldüğü Asya arasında bir ara bölgede yer almaktadır, sıklığın 2000-2500 kişide bir olduğu tahmin edilmektedir<sup>10</sup>.

Göç çalışmaları 15 yaşından önce yapılan göçlerde, bireyin yeni yerleştiği bölgenin özelliğini gösterdiğini; tersinde ise göçten önce yaşadığı bölgenin özelliklerini taşıdığı bildirilmiştir<sup>4</sup>. Bu gözlemlerin güvenilirliği kesin değildir, doğru olduğu kabul edildiğinde MS patogenezinde çevresel bir nedene işaret etmektedir<sup>4</sup>.

Multipl skleroz tanılı olguların akrabalarında MS görülme sıklığı, farklı çalışmalarda %3-23 arasında değişmektedir<sup>11</sup>. Birinci derece akrabalarda MS gelişme riski 30-50 kat artmıştır ve ailesinde MS bulunan bir kişide bu hastalığın gelişme riski %3-5 arasındadır<sup>11</sup>. Monozigot ikizlerde konkordans %20-25, dizigotlarda ise %2.4-5'tir<sup>12</sup>. Ailesinde MS olan bireylerde hastalık riskinin arttığına ait veriler ve ikizlerle ilgili yapılan çalışmalar, MS'te genetik faktörlerin rol oynadığını, ancak bunun daha çok genetik yatkınlık şeklinde olduğunu düşündürmektedir<sup>12</sup>.

Bazı dönemlerde, bazı bölgelerde gruplar halinde MS li olguların ortaya çıktığı bildirilmiştir<sup>9</sup>. II. Dünya savaşı sırasında Faroe adalarında, İngiliz birliklerin işgalinden sonra ortaya çıkan epideminin doğası tartışmalıdır<sup>9</sup>. Etyolojisinde infeksiyöz bir neden olabileceği açısından şüphe uyandırmaktadır<sup>9</sup>.

İnsan lökosit antijeni (HLA II) ve T hücre reseptörünü kodlayan genler ile muhtemel viral enfeksiyonların patogeneze katkısı olduğu düşünülmektedir<sup>13</sup>. İmmün patogenezele ilişkili olarak pro-enflamatuar sitokin hakimiyeti ve bozulmuş immün regülatuar mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır<sup>13</sup>. En önemli ilişki 6. kromozomun kısa kolundaki DR, DQ lokusundadır<sup>13</sup>. HLADR2, DR3, A3, B7, DR15, DQ6, DW2, MS'den sorumlu gen için belirleyicidirler<sup>6</sup>. Farklı popülasyonlarda farklı HLA antijenleriyle ilişki göstermektedir<sup>14</sup>. Kuzey Avrupa'da DR2, A3, B7 bağlantısı gösterilmiştir<sup>14</sup>. Kuzey Amerika, Avustralya ve Yeni Zelanda'da yaşayan kuzey Avrupa kökenli göçmenlerde aynı bağlantı görülmektedir<sup>14</sup>. En kuvvetli ilişki HLADR2 ile dir<sup>14</sup>. Sardina'da DR3- DR4

bağlantısı bulunmuştur<sup>14</sup>. Türkiye’de çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir<sup>15</sup>. Ülkemizdeki çalışmalarda DR2-DR4 ve DQ2-DR14 ilişkileri saptanmıştır<sup>15</sup>.

Multipl skleroz gelişimi ile ilgili bilgiler, laboratuvar hayvanlarında yapılan deneysel hastalık modellerine dayanmaktadır<sup>16</sup>. İn vivo olarak oluşturulan MS modeli Deneysel Otoimmün Ensefalomyelit (DOE) olarak adlandırılır<sup>16</sup>. Myelin Basic Protein (MBP), Myelin Oligodentrosit Glikoprotein (MOG), proteolipid protein (PLP) gibi farklı myelin antijenleri ile duyarlı sıçan veya farelerde oluşturulan bu model, MS benzeri inflamatuvar demyelinizan bir tabloya yol açar<sup>16</sup>.

### **1.3.HİSTOPATOLOJİ:**

Santral sinir sistemi’nde (SSS) özellikle beyaz maddede, dağınık vaziyette, multipl, büyüklükleri milimetreden birkaç santime kadar değişebilen demyelinize plaklar dikkati çekmektedir<sup>17</sup>. Multipl skleroz plakları, demyelinizasyon, değişik derecelerde aksonal hasar ve zamanla gelişen glial skar oluşmasının sonucudur<sup>17</sup>. Lezyonlar beyinde daha çok periventriküler beyaz maddeyi tutmakla beraber, korteks ve derin gri maddeyi de etkileyebilir<sup>17</sup>. Ayrıca beyin sapı, serebellum, optik sinir ve spinal kord sıklıkla tutulmaktadır<sup>18</sup>. Plaklar histolojik kriterlere göre; akut, kronik aktif, kronik sessiz ve gölge plak olarak sınıflandırılabilir<sup>19</sup>. Yeni plaklar, devam eden inflamasyona bağlı pembe ya da lipid parçalanmasına bağlı sarımsı beyaz renktedir<sup>18</sup>. Kronik plaklar ise gliozis nedeniyle gri renktedir<sup>18</sup>.

Multipl skleroz’un etyolojisi halen net olarak bilinmemekle beraber, son yıllarda yapılan çalışmalar farklı immun mekanizmaların, demyelinizasyon ve aksonal hasarlanmadan sorumlu olduğunu göstermiştir<sup>19</sup>. Genel kanı, MS’in akut inflamatuvar

lezyonlar ve kan beyin bariyeri (KBB) yıkımıyla başladığı şeklindedir<sup>20</sup>. Lezyonların merkezinde kan damarlarının görülmesi bu görüşü desteklemektedir<sup>20</sup>.

#### **1.4.MULTİPL SKLEROZ KLİNİK TİPLERİ VE SINIFLANDIRMA:**

Multipl skleroz seyri değişkendir, hastaların % 80-85 i ataklar ve iyileşmelerle gider<sup>21</sup>. Başlangıçta ataklar tamamen iyileşir veya hafif sekeller kalabilir<sup>21</sup>. Bazen çok sayıda atak geçirmesine rağmen nörolojik muayenesi normal veya hafif sekelli hastalar olabileceği gibi, bir kaç ataktan sonra orta ve ciddi engelli hale gelebilirler<sup>21</sup>. Geriye kalan %10-15 hasta da atak görülmeden 1 yıl içerisinde ciddi nörolojik tablo ile karşımıza gelirler, hastalığın seyrini önceden kestirmek mümkün değildir<sup>21</sup>.

1996'da yayınlanan uluslararası bir çalışmanın sonuçları hastalığın dört farklı kategoride toplanabileceğini ortaya koymuştur<sup>22</sup>. Bunlar;

**1.4.1.Relaps ve Remisyonlarla giden MS (RRMS):** En sık görülen(%85) formudur<sup>21</sup>. Kadınlarda daha sık olup önceki semptomların tekrarlaması ve alevlenmesi ile ya da yenilerinin ortaya çıkması ile karakterizedir<sup>21</sup>. Ataklar sonrası, tam veya kısmi iyileşme dönemi günler, haftalar veya aylar sürebilir<sup>21</sup>. İlerleyen dönemde sekonder progresif forma dönebilme eğilimi vardır<sup>21</sup>.

**1.4.2.Sekonder Progresif MS (SPMS):** RRMS seyrini takiben gelişen, uzun süren ataklarla seyreden bir formudur<sup>22</sup>. Bu ataklar arasında semptomların giderek artan bir şekilde kötüleşmesi ile karakterizedir<sup>21</sup>. Semptomların remisyonları arasında kısa aralar olsa da, bu dönemler zamanla azalır ve sıklıkla semptomların şiddetinde ilerleme ile seyreder<sup>21</sup>.

**1.4.3.Primer Progresif MS (PPMS):** Hastalığın başlangıcından itibaren plato veya remisyon dönemleri olmadan hastalığın kademe kademe ilerlemesi ile karakterizedir<sup>22</sup>. Kadın ve erkekler eşit oranda etkileniyor görünmektedir ve en sık başlangıç yaşı otuzların sonu ile kırkların başı arasındadır<sup>21</sup>. Hastalık aktivitesi medulla spinaliste daha belirgin olup, kognitif fonksiyonları etkileme bakımından diğer formlara göre daha düşük ihtimallidir<sup>21</sup>.

**1.4.4.Progresif-relapsing MS (PRMS):** Başlangıcından itibaren progresyon gösterir ancak tam iyileşmenin olduğu veya tam iyileşmenin olmadığı dönemleri vardır ve arkasından gelen her atak sıklıkla daha şiddetli semptomlar ile karakterizedir<sup>21</sup>.

Yukarıda tanımlanan 4 alt tipe ek olarak, kitle etkisi olan ve çevresel ödemi bulunan lezyonlarla karakterize tümefaktif multipl skleroz, MS varyantı olarak kabul edilmektedir<sup>23</sup>. Beyin tümörü veya absesini taklit edebilir<sup>23</sup>. Akut ve progresif bir seyir izler<sup>23</sup>. Beyin MRG’ de kitle etkisi ve beyin ödemi ile birlikte unifokal veya multifokal kontrast tutan lezyonlar görülür<sup>21</sup>

**1.4.5.Radyolojik izole sendrom (RİS):** Multipl skleroz’a ait herhangi bir şikayeti ve bulgusu olmayan, başka nedenlerle çekilen magnetik rezonans görüntüleme(MRG) lerde yüksek oranda MS i telkin eden lezyonları olan hastalara RİS denmektedir<sup>24</sup>. Bu hastalar takip edilmelidir<sup>24</sup>. 5 yıl sonra MS tanısı konma oranı % 30 dur<sup>25</sup>. Bu olgularda genç yaş, görsel uyarılmış potansiyeller bozukluğu (VEP), Gadolinyum tutulumu olanların MS e dönüşüm riski yüksek bulunmuştur<sup>25</sup>.

**1.4.6.Klinik izole sendrom (KİS):** İzole optik nöropati, medulla spinalis tutulumu, beyin sapı sendromu, daha az sıklıkla hemisferik tutulum şeklinde klinik bulgu vererek ortaya çıkan, MRG’da MS’i düşündüren semptomatik ya da asemptomatik lezyonların gözlemlendiği, merkezi sinir sisteminin enflamatuvar- demyelinizan doğada etkilendiği ilk nörolojik tablo KİS olarak adlandırılır<sup>26</sup>. Ancak her KİS, MS’e dönüşmemektedir<sup>26</sup>.

Yapılan çalışmalarda BOS ve MRG negatif ise 5 yıl içinde MS'e dönüşüm % 30, BOS veya MRG dan biri pozitif ise %50, her ikisi de pozitif ise bu oran % 80 e çıkmaktadır<sup>26</sup>.

**1.4.7.Benign MS:** Ciddi sekel bırakmayan seyrek ataklar ile karakterize, MRG'de düşük lezyon yükünün saptandığı retrospektif olarak konulan bir tanıdır<sup>27</sup>. Hastalığın başlangıcından 15 yıl sonra EDSS skorları  $\leq 3$  olan hastalar benign MS olarak kabul edilir<sup>27</sup>.

Çoğu çalışmada, erken başlangıç yaşı, kadın cinsiyeti, görsel ve duysal bulgularla başlangıç, relapsing remitting seyir, monosemptomatik başlangıç, ilk semptom süresinin kısa olması, birinci ve ikinci atak arasındaki sürenin uzun olması, ilk 5 yıldaki düşük özürlülük derecesi iyi prognostik özellikler olarak vurgulanmıştır<sup>28</sup>. Kötü prognozu düşündüren başlangıç özellikleri olarak; geç başlangıç yaşı, erkek cinsiyeti, piramidal, serebellar veya sfinkter semptomlarıyla başlangıç, ilk ataktan kısmi düzelme, ilk iki atak arası sürenin kısa olması, ilk yıllardaki atak sıklığının fazla olması bildirilmiştir<sup>29</sup>.

Multipl skleroz'da klinik gidişin değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan parametre Kurtzke' s Expanded Disability Status Scale (EDSS)'dir<sup>30</sup> (ek-2). Bu skala ile 8 fonksiyonel sistemdeki yetersizlik ölçülmektedir<sup>30</sup>. EDSS' nin '0' olması normal nörolojik muayeneyi gösterirken, '10' olması MS' e bağlı ölümü göstermektedir<sup>30</sup>. Bu skala, kognitif fonksiyonlar ve üst ekstremité dizabilitesi hakkında az fikir vermesine rağmen klinikte MS' e bağlı etkilenmeyi gösterebilen standart bir ölçektir<sup>30</sup>.

## **1.5.MULTİPL SKLEROZ İLE İLİŞKİLİ PRİMER, SANTRAL SİNİR SİSTEMİ HASTALIKLARI**

**1.5.1.Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM):** Akut monofazik, enflamatuar demyelinizan bir tablodur<sup>27</sup>. Sıklıkla çocuklarda görülür<sup>27</sup>. 1 hafta ile ay öncesinde aşılama ya da enfeksiyon öyküsü vardır<sup>27</sup>. Multipl skleroz'a benzer belirti ve bulguların

yanında sıklıkla baş ağrısı, bulantı, kusma, bilinç bulanıklığı, meninks irritasyon bulguları, epileptik nöbet gibi ensefalit bulguları mevcuttur<sup>27</sup>. MRG' de beyin ve omurilikte multipl, bazen diffüz-büyük, hemen hepsi kontrast tutan (aynı yaşta) lezyonlar vardır ve klinik düzelme ile paralel olarak lezyonlarda da belirgin düzelme gözlenir<sup>27</sup>.

**1.5.2.Balo'nun konsantrik sklerozu:** Nadir bir varyant olup çocuk ve genç yaştaki insanları etkilemektedir<sup>27</sup>. SSS'nin fulminan gidişli enflamatuvar demyelinizan hastalıklarından biridir<sup>27</sup>. Sıklıkla baş ağrısı, afazi, kognitif ve davranışsal bozukluklar ve nöbetler ile kendini gösterir<sup>27</sup>. Histopatolojik olarak konsantrik, lamelli tarzda demyelinizan ve eşlik eden remyelinizan alanlarla karakterizedir<sup>27</sup>. T2 ağırlıklı incelemelerde konsantrik halkalar ya da helezon şeklinde lezyonlar gözlenir<sup>27</sup>.

**1.5.3.Akut MS (Marburg tip):** Serebral, serebellar, spinal kord bulgularının gözleendiği ağır seyreden hızlı progresif bir tablodur<sup>27</sup>. Hastalar başlangıçtan itibaren ilk birkaç yılda kaybedilir<sup>27</sup>. Otopside çok büyük, aynı yaşta MS plakları gözlenir<sup>27</sup>.

**1.5.4.Nöromyelitis optika ve nöromyelitis optika spektrum bozuklukları:** Devic hastalığı olarak da bilinen nöromyelitis optica (NMO) nadir görülen genellikle optik sinirler ve spinal kordun akut ya da tekrarlayan demyelinizasyon ve aksonal hasar ile karakterize enflamatuvar hastalıdır<sup>27</sup>. Aquaporin-4 (AQP4) kanallarına bağlanan NMO-IgG antikorunun tespit edilmesi hastalığın patofizyolojisinin ve klinik seyrinin anlaşılmasında önemli rol oynamıştır<sup>27</sup>. Optik nörit, üç ve ya daha fazla vertebra segmenti boyunca uzanan myelit; NMO'nun tipik özellikleridir<sup>27</sup>.

## **1.6. MULTİPL SKLEROZ KLİNİK ÖZELLİKLER:**

Her yaşta görülebilmekle birlikte en sık genç erişkinlerin hastalığıdır<sup>21</sup>. En erken 15 aylık bebekte rapor edilmiştir<sup>21</sup>. 10 yaşın altında % 0.3 görülür<sup>21</sup>. 50 yaşın üstünde başlaması nadirdir<sup>21</sup>. 40 yaşın üstünde başladığında progresif seyirli olabilir<sup>21</sup>. En sık 20-40

yaş aralığında ve kadınlarda erkeklere oranla 2,5 kat fazla görülür<sup>21</sup>. Hastaların çoğunda belirtiler saatler veya günler içinde artarak ortaya çıkar<sup>21</sup>. Tipik olarak 2-6 hafta sürer ve sonra düzelmeye başlar<sup>21</sup>. Düzelme sıklıkla tamdır ancak bu atakların %40 ı kalıcı sekeller bırakabilir<sup>21</sup>.

**1.6.1.Motor semptomlar:** Motor belirtiler ve özürülük kortikospinal, kortikobulber yolların tutulumu, serebellar ve duyuşal yollardaki patolojiler nedeniyle ortaya çıkar<sup>21</sup>. Kortikospinal yol tutulumu başlangıçta %32-41 iken ilerleyen dönemlerde %62 ye çıkar<sup>21</sup>. Bacaklar kollardan daha çok etkilenir, derin tendon refleksleri artmıştır, patolojik refleks görülür, spastisite sık görülür, genellikle bacaklarda spastik paraparezi şeklindedir<sup>21</sup>. Spastisite nedeni ile ağrı, spazm, kramp oluşur<sup>21</sup>.

**1.6.2.Somatosensoryal bulgular:** En sık karşılaşılan başlangıç belirtilerindendir ve seyir esnasında hemen tüm hastalarda ortaya çıkar<sup>4</sup>. Hastalık hem pozitif hem de negatif duyuşal belirtilere neden olur<sup>4</sup>. Duyu kaybı, pareteziler, dizesteziler ve hiperesteziler sıktır<sup>4</sup>. Arka kordon demyelinizasyonuna bağılı vibrasyon ve pozisyon duyusu kaybolabilir<sup>4</sup>. Omurilik yarı kesisine benzer Brown-sequard sendromu seyrek oluşabilir<sup>4</sup>. En sık Lhermitte bulgusu görülür, myelinsiz aksonların kısa devre yaparak öfatik geçiş yapması sonucudur, başlangıç belirtisi olarak %3, tüm süreçte %30-40 görülür<sup>4</sup>.

Multipl skleroz hastalarında nöropatik ağrı sık görülür<sup>21</sup>. Radiküler ağrı herhangi bir bası olmaksızın gelişebilir<sup>21</sup>. Baş ağrısı ile MS arasında bir ilgi olmamasına rağmen periaquaduktal gri bölgede yeni soliter lezyonlar şiddetli akut baş ağrısı yapabilir<sup>21</sup>.

**1.6.3.Beyinsapı semptomları:** Beyin sapı tutulumunda oküler hareket bozuklukları sık görülür<sup>4</sup>. Nistagmus sıklıkla horizontal düzlemde olup %40-70 oranında görülür. Hastaların çoğunda nistagmus asemptomatiktir<sup>4</sup>.



İnternükleer oftalmopleji (İNO) tek veya çift taraflı olabilir<sup>21</sup>. Beyin sapında medial longitudinal fasikulus (MLF) tutulumuna bağlı oluşan, etkilenen tarafta içe bakış kısıtlılığı, karşı gözde dışa bakışta nistagmustan oluşur<sup>21</sup>.

Horizontal ve vertikal bakış paralizileri, birbuçuk sendromu, okulomotor sinirlerin işlev bozukluğu ve skew deviasyon görülebilir, bu tablolar geçici veya sürekli diplopiye yol açabilir<sup>21</sup>

Dizartrik konuşma MS'te sık görülür, konuşmalar patlayıcı tarzda ve sarhoş konuşması gibidir<sup>31</sup>. Nazal konuşma 9. ve 10. Kranial sinir (CN) etkilenmesi ile oluşur<sup>31</sup>. İki taraflı kortikospinal yol etkilenirse psödobulber paralizi oluşur<sup>31</sup>. Spontan gülme, ağlama atakları, yutma güçlüğü, konuşma güçlüğü olur<sup>31</sup>.

Fasial paralizi genellikle santral tipte olur<sup>31</sup>. Bazen periferik tipte de olabilir, bu durum fasial sinirin beyin sapına girdiği yerde demyelinizasyona bağlı oluşur<sup>31</sup>. Blefarospazm, fasial miyokimi görülebilir, işitme bozukluğu seyrek, tinnitus olabilir, vertigo sık görülür, nadiren inatçı hıçkırık bildirilmiştir, tat duyusu hafif azalabilir<sup>31</sup>.

**1.6.4.Görme yolları semptomları:** Optik nörit (ON) MS de %14-23 oranında görülür<sup>32</sup>. Genellikle görme kaybı tek taraflıdır, 1-2 gün içinde gelişen ağrılı görme kaybı olur, görme keskinliği azalır, görme alanı kayıpları oluşabilir<sup>32</sup>. Göz hareketleri ile göz çevresinde ağrı olur, total görme kaybı nadiren olur, genellikle iyileşir<sup>32</sup>. Fundoskopi normal olabileceği gibi (retrobulber nörit) papilla şişmiş, retinada hemoraji ve eksuda olabilir (papillit)<sup>32</sup>. Afferent pupil defekti görülebilir<sup>32</sup>. Görsel uyarılmış potansiyellerde P100 latansı uzar<sup>32</sup>. Kronik hastalarda göz dibinde temporal solukluk görülebilir, görme alanında bilateral homonim hemianopsi, kuadronopsi tespit edilebilir<sup>32</sup>.

**1.6.5.Serebellar Bulgular:** Yaşam kalitesini en çok etkileyen semptomlardır<sup>33</sup>. Serebellar tremor, dizartri, ataksi, nistagmus ve titubasyon en sık rastlanan bulgulardır<sup>33</sup>.

Serebellar bulgular genellikle tam remisyona girmez, erken başlayan serebellar ataksi kötü prognoz göstergesidir<sup>33</sup>.

**1.6.6.Genitoüriner Sistem Belirtileri:** Sık idrara çıkma, idrar yapmaya başlamada zorluk, yetiştirememe, tam boşaltamama gibi şikayetler görülebilir<sup>33</sup>. Her iki cinsten de seksüel disfonksiyon görülebilir, erkeklerde azalmış penil his nedeniyle ereksiyon sağlama ya da sürdürmede güçlük görülebilir<sup>33</sup>. Kadınlarda ise vajinal lubrikasyon olmaması, vajinal his azalması görülebilir<sup>33</sup>.

**1.6.7.Kognitif ve psikiyatrik semptomlar:** Erken dönemden itibaren görülebilen kognitif bozukluklar hastaların yaklaşık %40-60'sında mevcuttur<sup>34</sup>. Multipl sklerozda MRG'de görülen total lezyon yükü, kortikal atrofi, genişlemiş ventriküller ve korpus kallosumun incilmesi gibi bulgular kognitif bozulmanın derecesi ile bağlantılı olabilir<sup>34</sup>. Nöropsikolojik muayenede hastalarda özellikle öğrenme, bellek, dikkat, bilgi işleme hızı ve yürütücü işlevlerde bozukluklar saptanabilmektedir<sup>34</sup>.

Psikiyatrik tablolar, MS hastalarında genel popülasyona göre daha sıktır<sup>34</sup>. Depresyon MS hastalarında en sık görülen psikiyatrik semptomdur ve hastalarda sıklıkla görülür<sup>34</sup>. Genellikle çok ağır olmayan bu tablonun tedaviye yanıtı iyidir<sup>34</sup>.

**1.6.8.Yorgunluk ve uyku bozuklukları:** Yorgunluk en sık görülen belirtilerden biridir, hastaların %78 inde görülür<sup>21</sup>. Hastalar tarafından pek dile getirilmez ve başka nedenlere bağlanır<sup>21</sup>. Yorgunluk; depresyon ve ilaç yan etkilerinden ayrıştırılmalıdır<sup>21</sup>. Uyku bozuklukları normal popülasyona göre 3 kat fazladır, uyku bozuklukları depresyonla ilişkilidir<sup>21</sup>. Nokturnal spazmlar uyku sorunları yapabilir<sup>21</sup>.

**1.6.9.Epilepsi:** Prevelansı MS'li hastalarda %2 ile %7.5 arasında değişir<sup>34</sup>. Normal popülasyonla karşılaştırıldığında epilepsi gelişme riskinin 3 kat fazla olduğu bildirilmiştir<sup>34</sup>. Nöbetler, kortikal ya da subkortikal lezyonlardan kaynaklanır<sup>34</sup>.

**1.6.10.Paroksizmal Semptomlar:** Multipl skleroz hastalarında 1-2 saniye ile 1-2 dakika arası süren, gün içinde tekrarlayabilen nörolojik defisit atakları görülebilir<sup>21</sup>. Sık görülmemekle birlikte MS için tipiktir<sup>21</sup>. En sık görülenleri; trigeminal nevralji, hemifasiyal spazm, dizartri, diplopi, ataksi, paroksizmal ağrı, dizestezi, kaşıntı ve ağrılı tonik spazmlardır<sup>21</sup>.

**1.6.11.Konstipasyon ve Diyare:** Hastaların bir kısmında otonomik etkilenmeye bağlı konstipasyon veya diyare görülebilir<sup>34</sup>. Konstipasyon nedenleri arasında pelvik duvar spastisitesi, gastrokolik refleks azalması, motilite azlığı ve kullanılan ilaçlar (antikolinerjikler, antidepresanlar, antispastisite ilaçlar...vs) sayılabilir<sup>34</sup>.

## **1.7.MULTİPL SKLEROZ TANI:**

Multipl skleroz klinik bir tanıdır ve kesin bir tanı testi yoktur<sup>34</sup>. Manyetik rezonans, BOS incelenmesi ve uyarılmış potansiyeller (beyin sapı uyarılmış potansiyel-BAEP, görsel uyarılmış potansiyel- VEP, somatosensoriyal uyarılmış potansiyel-SEP) yardımcı tanı yöntemleridir<sup>34</sup>.

Multipl skleroz tanısı için 1950 lerden beri tanı kriterleri oluşturulmuştur<sup>21</sup>. İlk kapsamlı tanı kriterleri 1965 yılında Schumacher ve ark. tarafından yayınlandı<sup>21</sup>. Charles Poser 1960 lardan başlayarak yayınlanan epidemiyolojik çalışmalardaki multipl skleroz tanısının kesinliği ile ilgilenmiştir<sup>21</sup>. Poser ve ark. tarafından 1983 yılında yayınlanan kriterler, 2001 e kadar standart olarak kabul edilmiştir<sup>21</sup>. Ardından MS tanısında MRG'nin giderek önem kazanması nedeniyle 2001 yılında McDonald kriterleri belirlenmiştir<sup>21</sup>. Bu kriterler ile daha iyi uygulanabilecek, daha erken ve doğru tanıya götürebilecek tanı algoritması amaçlanmıştır<sup>21</sup>.

Bu kriterlere göre lezyonların zamanda ve SSS’de yayılımın objektif olarak gösterilmesi gerektiği, ikinci bir atak olmasa da ilk incelemeden 3 ila 6 ay sonra tekrarlanan yeni MRG incelemesinde beyin veya omurilikte yeni bir lezyon görülmesi de ikinci bir atak ile eşdeğer kabul edilmektedir<sup>35</sup>. Son olarak 2010 yılında McDonald kriterlerinde duyarlılık daha da arttırılmak istenmiştir; bu amaçla SSS’de dağılım kriteri; ilk MRG’nin zamanına bakılmaksızın yeni yapılan görüntülemelerde 4 bölgenin en az ikisinde 1 lezyonun saptanması şeklinde değiştirilmiştir (ek-1)<sup>35</sup>. Zamanda dağılım kriterlerinde ise ilk MRG incelemesi ne zaman olursa olsun yeni bir T2 hiperintens ya da gadolinyum tutulumu gösteren lezyonun varlığı ya da eş zamanlı asemptomatik kontrast tutan ve tutmayan lezyonların varlığının gösterilmesi kriteri karşılamak için yeterli olmuştur<sup>35</sup>. Böylece, McDonald 2010 kriterlerine göre değerlendirilen tek bir MRG ile zamanda ve SSS’de dağılım gösterilerek MS tanısı konulabilir<sup>35</sup>.

Multipl skleroz tanısı koyarken her hastaya şu tetkiklerin yapılması önerilmektedir: hemogram, sedimentasyon, C-reaktif protein, kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, D vitamini, B12 vitamini, folik asit, lipid paneli, ANA (>1/320 patern), ANA pozitif ise ENA profili, antifosfolipid antikorlar, VDRL ilk başvuruda yapılması önerilen tetkiklerdir<sup>27</sup>.

## **1.8.MULTİPL SKLEROZ TEDAVİ:**

Günümüzde MS için tam koruyucu ya da şifa sağlayıcı bir tedavi yöntemi yoktur<sup>36</sup>. Mevcut birçok tedavi, atak sıklığını azaltmayı, doğrudan atağa bağlanan sabit özürllülüğü önlemeyi, belirtilerin hafifletilmesini sağlar, progresyonun yol açtığı özürllülüğü, sürekli kötüleşmeyi önlemeyi hedefler, fiziki yetenekleri artırır ve bazı komplikasyonları önler<sup>36</sup>.

Multipl sklerozda tedavi yöntemleri genel olarak 3 e ayrılır<sup>27</sup>.

1. Atak tedavisi
2. Koruyucu tedavi
3. Semptomatik tedavi

#### **1.8.1. Atak tedavisi:**

Atak belirtileri genellikle yeni bulguların ortaya çıktığı ya da önceden var olan bulguların arttığı, en az 24 saat süren nörolojik bulguları içerir ve vücut sıcaklığında artışa sebep olarak klinik kötüleşmeye sebep olabilecek enfeksiyon gibi nedenler dışlanmalıdır<sup>36</sup>. İnflamatuar sürece ve bağışıklık sistemine etkileri nedeniyle kortikosteroidler kullanılır<sup>36</sup>. Burada tedavideki başlıca hedef atakların ciddiyetini azaltmak ve kalıcı olabilecek defisitleri hafifletmektir<sup>36</sup>.

Metilprednizolon (MP), hidrokortizonun kimyasal modifiye edilmiş, sentetik halidir<sup>27</sup>. Dokulara yayılımı fazla, oral biyoyararlanımı yüksektir ve kan beyin bariyerini geçebilir<sup>27</sup>. İntravenöz (İV) MP uygulaması ile SSS'de hızla yüksek miktarlara ulaşması sağlanır<sup>27</sup>. Kortikosteroidlerin antijen prezente eden hücrelerin sekresyonunun inhibisyonu, aktive T hücrelerinin, TNF alfa ve IL-6 sekresyonunun inhibisyonu, T hücrelerinden IL-12 sekresyonunun inhibisyonu gibi yararlı etkileri vardır<sup>37</sup>.

Yaygın olarak 1 gr/gün, 3-10 gün olarak uygulanır<sup>27</sup>. Yüksek doz IVMP tedavisinin gün içi ritmi bozmadan ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) sentezini en az inhibe edebilmek amacı ile sabahları, tek doz halinde 60-120 dakika içerisinde uygulanması en uygun yöntem olarak kabul edilir<sup>27</sup>. Atak tedavisinde IVMP uygulamasının bitiminde, tedavinin oral kortizon ile azaltılarak kesilmesi konusunda herhangi bir bilimsel kanıt yoktur<sup>27</sup>. Genellikle oluşabilecek yan etkiler nedeni ile azaltılarak kesilmesi önerilmemektedir<sup>27</sup>.

### 1.8.2.Koruyucu tedavi:

Relapsing remitting tip multipl skleroz tedavisinde hastalık seyrini olumlu yönde değiştirebildiği saptanan ilk ajanlar, immünmodülatuar (İMT) ilaçlar olarak bilinir<sup>27</sup>. Glatiramer asetat ve interferon betaları (İNF- $\beta$ ) içeren İMT'ler, klasik enjekte edilebilen tedaviler olarak anılmakta ve birinci basamak ilaçlar olarak kabul edilmektedirler<sup>27</sup>. Teriflunamid de RRMS hastalarında 1. Basamak oral tedavi olarak önerilmektedir<sup>27</sup>.

**1.8.2.1.Enjekte edilebilen immünmodülatuar ilaçlar:** İNF- $\beta$  1b, İNF- $\beta$  1a sc, İNF-  $\beta$  1a im, glatiramer asetat<sup>27</sup>.

**1.8.2.2.Oral tedaviler:** Fingolimod, teriflunamid, dimetilfumarat<sup>27</sup>.

**1.8.2.3.İmmüsupresif tedaviler:** Mitoksantron, siklofosfamid, azatiopürin, metotreksat, mikofenolat mofetil<sup>27</sup>.

**1.8.2.4.Monoklonal antikorlar:** Natalizumab, alemtuzumab, daclizumab<sup>27</sup>. Onay aşamasında ya da yeni gelişmekte olanlar: ocrelizumab, ofatumumab, anti-Lingo, rHIgM22, anti-SEMA 4D<sup>27</sup>.

Bu tedavilerle atak sıklığı, atak şiddeti, MRG lezyon sayısının ortalama %28-35 oranında azaltıldığı bilinmektedir<sup>19</sup>. Öte yandan hastalık aktivitesini belirleyici kriterlerin net olarak ortaya konmaması nedeniyle hangi ajanın seçileceği halen önemli bir tartışma konusudur<sup>19</sup>.

### 1.8.3.Semptomatik tedavi:

**1.8.3.1.Spastisite:** Baklofen, tizanidine, dantrolen, botulinum toksin, diazepam<sup>38</sup>.

**1.8.3.2.Yorgunluk:** Amantadin, pemolin, selektif seratonin geri alım inhibitörleri (SSRI), metilfenidat, modafinil<sup>38</sup>.

**1.8.3.3.Multipl skleroz ile ilişkili ağrı:** Karbamezapin, amitriptilin, benzodiazepinler, gabapentin, lamotrigin, pregabalin, baklofen, psikoterapi<sup>38</sup>.

**1.8.3.4.Mesane disfonksiyonu:** Sık idrara çıkıyorsa propantelin, oxybutynin gibi antikolinergik ajanlar; üriner retansiyon varsa, betanekol, self-kateterizasyon<sup>38</sup>.

**1.8.3.5.Seksüel disfonksiyon:** Papaverin, sildenafil, lumbrikanlar<sup>38</sup>.

**1.8.3.6.Vertigo:** Ondansetron, pirasetam<sup>38</sup>.

**1.8.3.7.Tremor:** Pirimidon, karbamezapin, gabapentin<sup>38</sup>.

**1.8.3.8.Konstipasyon:** Diyet tedavisi, laksatifler<sup>38</sup>.

**1.8.3.9.Depresyon:** Antidepresanlar, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), trisiklik antidepresanlar (TCA)<sup>38</sup>

**1.8.3.10.Isı ve egzersiz duyarlılığı:** 4-aminopiridin<sup>38</sup>

## 2.PARAOKSONAZ

Paraoksonaz (PON), 354 aminoasitli glikoprotein yapısında ve üç aktiviteli bir enzimdir; bunlar paraoksonaz, arilesteraz ve diazoksonazdır<sup>39</sup>. İnsan serum PON enzimi HDL ile ilişkili, antioksidan fonksiyona sahip olduğu kabul edilen bir enzimdir<sup>39</sup>. Deneysel çalışmalarda PON enziminin HDL-kolesterol'un apo-A1 ve apo-J (Clustrein) proteinleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>40</sup>. Paraoksonazı kodlayan gen, 7. kromozomun q 21-22 bölgesine yerleşmiştir<sup>41</sup>.

Paraoksonaz ve arilesteraz her ne kadar iki ayrı enzim olarak algılansa da, yapılan çalışmalar ve araştırmalar göstermiştir ki insan serumunda tek gen ürünü olan PON enzimi hem arilesteraz, hem de paraoksonaz aktivitesine sahiptir<sup>42</sup>. Paraoksonazdan bahsederken aslında PON'un paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesinden bahsedeceğiz<sup>42</sup>. PON1'de 2 aminoasit polimorfizmi vardır<sup>43</sup>. PON promotor bölgesinde bu polimorfizmlerden başka bilinen beş tane daha polimorfizm bulunur<sup>43</sup>. Populasyonlardaki polimorfik dağılım bireyler arasında farklılığa neden olur<sup>43</sup>. Polimorfizm arilesteraz aktivitesini etkilemez, arilesteraz aktivitesi PON aktivitesindeki değişikliklerden bağımsız, esas olarak protein konsantrasyonunun göstergesi olarak kabul edilebilir<sup>43</sup>. Yani PON aktivite polimorfizmi göstermeyen arilesteraz aktivitesine de sahiptir<sup>43</sup>.

Paraoksonaz enzim aktivitesinin miyokard enfarktüsü, ailesel hiperkolesterolemi, diyabet ve kronik renal bozukluklarda azaldığı pek çok çalışma ile gösterilmiştir<sup>42,43,44</sup>.

Paraoksonaz gen ailesinin PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere üç üyesi vardır<sup>45</sup>. PON2 ve PON3'un 105. pozisyonunda lizin rezidüsü bulunmadığından paraoksonu hidroliz edemedikleri öne sürülmüştür<sup>45</sup>. Ayrıca PON2 ve PON3 plazmada bulunmamaktadır<sup>45</sup>. Paraoksonaz enzimi, karaciğer, böbrek, ince bağırsak başta olmak üzere birçok dokuda ve serumda bulunur<sup>45</sup>. Genetik olmayan faktörler; diyet, akut faz reaktanları, gebelik, hormonlar, sigara kullanımı ve simvastatin tedavisi serum PON düzeyini modüle eder<sup>45</sup>.



Ayrıca yapılan bir başka çalışmada ise, yaş ile PON enzim aktivitesi arasındaki ilişki incelenmiş ve PON enzim aktivitesinin yaşın artışıyla ilişkili olarak azaldığına dikkat çekilmiştir<sup>41</sup>

## **2.1.PARAOKSONAZ ENZİMİNİN KATALİZLEDİĞİ REAKSIYONLAR VE SUBSTRATLARI**

### **2.1.1.Hidrolitik Aktivite: Organofosfatlara Karşı Koruma;**

Paraoksonazın en iyi bilinen koruyucu fonksiyonu, organofosfat sinir ajanlarını, aromatik karboksilik asit esterlerini ve insektisidleri hidroliz etme yeteneğidir<sup>46</sup>. Bazı organofosfatların (örneğin primifosmetilokson), serum PON ile hidrolizi hızlıdır, aslında beyine hiç aktif organofosfat ulaşmayacağı tahmin edilebilir<sup>46</sup>. İnsan serum PON enzimi paratyon, diazion ve kloropirifos gibi çok sayıda insektisin toksik okson metabolitlerini ve soman, sarin ve tabun gibi organofosfat sinir ajanlarını hidroliz edebilmektedir<sup>47</sup>. İnsan sağlığı açısından organofosfatlı bileşikler terörizm tehdidi kadar çevresel bir risk oluşturur<sup>47</sup>. PON enziminin çok yönlü bir araştırma konusu olmasının en önemli nedenlerinden biri budur<sup>47</sup>.

### **2.1.2.Oksidatif veya Peroksidatif Aktivite; LDL Oksidasyonunun Önlenmesi;**

Paraoksonazın ikinci biyolojik fonksiyonu antiaterojenik aktiviteye sahip olmasıdır<sup>45</sup>. Serum PON plazmada HDL ile birlikte bulunur ve plazma lipoproteinlerinin oksidasyonunu önlemede rolü olduğu düşünülmektedir<sup>45</sup>. PON enzimi eksik olan fareler diyet ile indüklenen ateroskleroza duyarlı hale gelir<sup>48</sup>. Bu enzimin plazmada her zaman HDL ile birlikte bulunmasının HDL'nin antiaterojenik etkilerine önemli katkısı vardır<sup>48</sup>. Peroksidasyona uğramış olan lipidler bu enzim tarafından metabolize edildiğinden, lipid peroksitlerin hem HDL'de hem de LDL'de birikimi önlenir<sup>48</sup>. Bu özelliği nedeniyle,

HDL'nin LDL'yi oksidasyona karşı koruyucu etkisinden PON sorumludur ve bu açıdan A ve E vitaminlerinden daha etkilidir<sup>48</sup>. Çeşitli mekanizmalar bu koruyucu rolün açıklanmasında önem kazanmaktadır<sup>48</sup>. HDL ile ilişkili enzimlerin [PON, Trombosit Aktive edici Faktör Asetil Hidrolaz] oksidatif modifikasyonlara karşı lipoproteinleri koruduğuna inanılmaktadır<sup>48</sup>.

Paraoksonaz, HDL'yi oksidasyondan koruyarak HDL kolesterolün ters kolesterol taşıma fonksiyonunun devamını da sağlar<sup>44</sup>. Bu durum makrofajlarda kolesterol birikimini engelleyerek köpük hücre oluşumunu ve ateroskleroz gelişimini yavaşlatmaktadır<sup>44</sup>.

### **2.1.3.Homosistein tiyolaktonun (HcyT) detoksifikasyonu;**

Paraoksonazın doğal substratlarından biri de homosistein tiyolaktondur<sup>49</sup>. Yükselmiş homosistein düzeyleri kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür<sup>49</sup>. Ancak bu aminoasidin ateroskleroz gelişimini nasıl artırdığının mekanizması henüz bilinmemektedir<sup>49</sup>. Son on yılda gerçekleştirilen çalışmalar homosisteinin ateroskerozu artırıcı etkisinin HcyT tarafından gerçekleştiriliyor olabileceğini düşündürmektedir<sup>49</sup>. Paraoksonazın homosistein tiyolaktonaz aktivitesi ile HcyT'nu hidroliz ettiği gösterilmiştir<sup>50,51</sup>. Böylece HcyT'nin detoksifikasyonunu sağlayarak antiaterosklerotik etkilidir<sup>51</sup>.

### **2.2.Paraoksonaz Enziminin regülasyonu:**

Serum PON aktivitesi, yeni doğanlarda ve prematüre bebeklerde yetişkin düzeyinin yaklaşık yarısı kadardır<sup>45</sup>. Erişkin düzeyine doğumdan yaklaşık bir yıl sonra ulaşmakta ve hayat boyu değişmeden aynı düzeyde kalmaktadır<sup>45</sup>. Erkek ve kadınlar arasında serum HDL konsantrasyonlarında bariz bir fark olmasına karşın insan serum PON aktivitesi yaş ve cinse bağlı değişkenlik göstermez<sup>45</sup>.

Serumdaki PON düzeyi ve aktivitesi bireyler arasında çok değişkendir<sup>52</sup>. Bunun bir

nedeni PON geninin kodlama ve promotor bölgelerinde çok sayıda polimorfizm göstermesidir<sup>52</sup>. Bir diğer faktör ise beslenme şeklidir<sup>52</sup>. Proaterojenik diyetin PON aktivite ve derişiminde önemli bir azalmaya neden olduğu saptanmış, flavonoid antioksidanların enzim aktivitesini %20 arttırdığı gösterilmiştir<sup>52</sup>. Düzenli alkol alımının PON derişimi ve aktivitesini artırdığı saptanmıştır<sup>52</sup>. Sigara içiminin PON derişimi ve aktivitesini azalttığı saptanmıştır<sup>52</sup>. Sigara içenlerden düzenli egzersiz yapan ve alkol kullananların PON aktivitelerinin sigara içmeyenlere benzer olduğu, bu aktivitelerin sigaranın PON üzerine olan etkisini ortadan kaldırmış olabileceği düşünülmüştür<sup>45</sup>. Serum PON düzeyleri ayrıca akut faz reaktanları, gebelik ve Apo AI metabolizmasını etkileyen bozukluklardan etkilenir<sup>52</sup>. Lipid düşürücü statin ve fibrat grubu ilaçlarla yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda ise çelişkili sonuçlar elde edilmiş, bir kısmında PON sentezi ve aktivitesi artarken diğerlerinde azaldığı gözlenmiştir<sup>52</sup>.

### 3.OKSİDATİF STRES VE MULTİPL SKLEROZ

Oksidatif stresin MS'in patojenezinde ve inflamatuvar olaylarda rol oynadığı bilinmektedir<sup>53</sup>. Oksidatif stresi oluşturan ve esas olarak makrofajlarda üretilen reaktif oksijen türleri (ROS), MS ve deneysel otoimmün ensefalopatide demiyelinizasyon ve akson hasarından sorumlu bulunmuştur<sup>53</sup>. Reaktif oksijen türevleri, hücrelere oldukça toksik olan peroksinitrit gibi ürünlere dönüşerek lipidler, proteinler ve nükleik asitler gibi hücrenin ana komponentlerinde hasarlanmaya, sonuç olarak nekroz veya apoptoz yolu ile hücre ölümüne sebep olurlar<sup>53,54</sup>. Ayrıca, MS'de azalmış hücresel antioksidan savunma sistemi bu hasarın artmasına katkıda bulunabilir<sup>55</sup>.

Multipl skleroz hastalarında, PON aktivitesi ile ilgili yapılmış çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar saptanmıştır<sup>56,57,58</sup>.Yapılan çalışmalardan bazılarında hastalığın alevlenme döneminde PON aktivitesinin düştüğü, bazılarında ise değişmediği görülmüştür. Hastalığın alevlenme dönemiyle PON aktivitesi arasında bazı çalışmalarda gösterilen bu negatif korelasyonun, yüksek sayıda olgu içeren araştırmalarla desteklenmesi, MS patofizyolojisinin aydınlatılmasına ve tedavi stratejilerine katkıda bulunabilir<sup>56,57,58</sup>.

## **4.GEREÇ VE YÖNTEMLER**

### **4.1.ÖRNEKLEM**

Bu çalışma, Şubat 2015 ile Ağustos 2016 tarihleri arasında, Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji kliniğine ilk atak ile başvuran ve multipl skleroz tanısı konulan 30 hasta ve kontrol grupları arasında yapılmıştır. Multipl skleroz ile BOS kontrol grubu olarak 19 idiyopatik intrakranial hipertansiyon (İİH) hastası ve kan kontrol grubu olarak 30 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılanlar yapılacak işlem konusunda bilgilendirilmiş ve onamları alınmıştır. Araştırma projesi, Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi eğitim planlama kurulu kararı ile onaylanmıştır.

#### **4.1.1.Hastalar ve kontrol grubu için çalışmaya alınma ölçütleri:**

1. Hasta grup için Mc donalds kriterlerine uygun olarak multipl skleroz tanısı almış olmak. Kontrol grubu için ek hastalığı olmamak,
2. BOS kontrol grubu olan İİH hastaları için ayırıcı tanı amacı ile lomber ponksiyon yapılacak hasta olmak,
3. 18 yaşın üzerinde olmak,
4. Görüşmeye engel olacak sosyokültürel durum bulunmaması ve eğitim seviyesinin uygun olması,
5. Hastaların multipl skleroz açısından remisyonda olması ve herhangi bir tedavi almıyor olması,
6. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak.

#### **4.1.2.Hastalar ve kontrol grubu için çalışmadan dışlanma kriterleri:**

1. Diyabet ya da hipertansiyon tanılarının olması,

2. Kronik renal yetmezlik tanısının olması,
3. Aktif enfeksiyon tablosu olması,
4. Sigara içmek,
5. Gebe olmak ve endokrinolojik hastalığının olması,
6. RRMS, SPMS, PPMS hastalığı tanılarının olması.

## 4.2.YÖNTEM

Serum total kolesterol, LDL ve HDL'nin ölçümleri için enzimatik kalorimetrik yöntem (Olympus System Reagent, Hamburg, Almanya) kullanıldı<sup>59</sup>.

Paraoksonaz değerlerinin ölçümü için; hasta grubundan ve sağlıklı kontrol grubundan alınan kan örnekleri biyokimya tüpüne alındı. Biyokimya tüpleri santrifüj cihazında 10 dk 5000 rpm'de santrifüj edildi. Santrifüj yapılan serum örnekleri ile MS ve İİH hastalarının bos örnekleri ependorf tüplere ayrılarak -80 derece sıcaklıkta PON düzeyleri çalışılana kadar bekletildi.

Paraoksonaz ve arilesteraz olmak üzere, iki enzimatik aktiviteye sahip PON iki substrata hidrolize olmaktadır: paraokson ve fenilasetat<sup>45</sup>. Bu çalışmada fenilasetat substrat olarak kullanılmıştır. Reaktif 1: TRIS tamponu (20 mM; pH:8): TRIS bazı 20 mM ve HCl11,1 mM olacak şekilde hazırlanır. Reaktif 2: CaCl<sub>2</sub> (30 mM): 44 mg CaCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O tartılır ve 10 ml'ye distile suyla tamamlanır. Reaktif 3: Fenilasetat (30 mM): 38,3 µl fenilasetat alınır. 10 ml'ye metanol ve distile suyla (1/1) tamamlanır.

1 mmol / L CaCl<sub>2</sub>, 1 mmol / L fenilasetat içeren 3 ml TRIS-HCl tamponuna(20 mmol / L, pH = 8.0) 10 µl serum ilave edilerek aktivite ölçülmüştür. Fenol oluşum oranı, bir ultraviyole (UV) görünür bölge spektrofotometresi kullanılarak 270 nm dalga boyunda belirlendi<sup>60</sup>. Bir IU PON1 aktivitesi dakikada 1 µmol fenol oluşturan enzim aktivitesi olarak tanımlandı.

## 5.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi ve Fisher’in Kesin Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi ve tüm ölçüm değişkenlerinin normal dağılım göstermediği saptandı. İki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi, iki bağımlı grup arasında ise; Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edildi.

## 6.BULGULAR

Araştırma kapsamında toplam 79 birey incelendi. İncelenen bireylerin yaş ortalaması  $36,00 \pm 10,78$  (min:19-maks:68) yıl olup %78,5'i (n=62) kadın, %21,5'i (n=17) ise erkekti. İncelenen 79 bireyin %38'i (n=30) McDonald tanı kriterlerine göre multipl skleroz tanısı konmuş hastalardan, %38'i (n=30) MS hastalarının kan kontrol grubu olan sağlıklı bireylerden, geriye kalan %24,1'i (n=19) ise MS hastalarının BOS örneklerinin kontrol grubu olan İİH tanısı olan hastalardan oluşuyordu.

Multipl skleroz hastalarının EDDS ortalaması  $2,30 \pm 1,03$  (min:0-maks:4)'tü. Araştırmaya dahil edilen 30 MS hastasının %43.3'üne (n=13) interferon tedavisi başlandı. Bu hastaların 4'üne "glatiramer asetat", 4'üne "interferon beta 1-a subkutan", 2'sine "interferon beta 1-a intramusküler", 3'üne "interferon beta 1-b" başlanarak takip edildi.

Multipl skleroz hastaları ve kan kontrol grubu arasında yaşın, cinsiyetin, beden kitle indeksi (BKİ) değerinin, lipid profilinin, ürik asit düzeyinin ve kan paroksanaz düzeyinin dağılımı Tablo 1'de sunulmuştur.

Multipl skleroz hastalarıyla sağlıklı bireyler arasında yaş, BKİ, kan trigliserit düzeyi ve kan PON düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla  $p=0,040$ ,  $p=0,009$ ,  $p=0,016$ ,  $p<0,001$ ). MS hastalarının yaşı, BKİ değeri, kan trigliserit düzeyi ve kan PON düzeyi sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak yüksekti (Tablo 1).

Diğer taraftan MS hastalarının ve sağlıklı kontrollerin cinsiyeti, kan total kolesterol, HDL, LDL ve ürik asit düzeyleri benzerdi ( $p>0,05$ ) (Tablo 1).

MS hastaları ile sağlıklı kontrol arasında PON düzeyinin dağılımı tablo-2 de sunulmuştur.



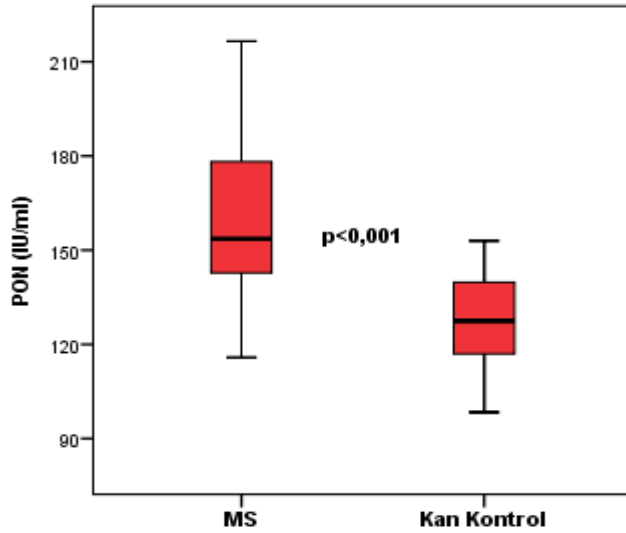
**Tablo 1.** MS hastaları ve kan kontrol grubu olan sağlıklı bireyler arasında yaşın, cinsiyetin, BKİ değerinin, lipid profilinin, ürik asit düzeyinin ve kan PON düzeyinin dağılımı

|                               | MS (n=30)                  | Kan Kontrol (n=30)         | U / $\chi^2$ | p*               |
|-------------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------|------------------|
|                               | $\bar{X} \pm S$ (min-maks) | $\bar{X} \pm S$ (min-maks) |              |                  |
| <b>Yaş (yıl)</b>              | 37,43±11,02 (19-68)        | 31,60±7,94 (22-45)         | 311,0        | <b>0,040</b>     |
| <b>Cinsiyet, n (%)</b>        |                            |                            |              |                  |
| Kadın                         | 23 (76,7)                  | 24 (80,0)                  | 0,098        | 0,754**          |
| Erkek                         | 7 (23,3)                   | 6 (20,0)                   |              |                  |
| <b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b> | 25,76±4,39 (20,3-43,0)     | 23,28±2,81 (18,0-30,0)     | 274,5        | <b>0,009</b>     |
| <b>T.Kolesterol (mg/dL)</b>   | 186,0±43,8 (106-290)       | 168,8±32,2 (111-220)       | 363,5        | 0,201            |
| <b>Trigliserit (mg/dL)</b>    | 126,9±62,0 (30-287)        | 89,1±41,2 (37-183)         | 287,0        | <b>0,016</b>     |
| <b>HDL (mg/dL)</b>            | 49,23±10,86 (30-79)        | 48,73±10,95 (35-91)        | 429,0        | 0,756            |
| <b>LDL (mg/dL)</b>            | 111,4±35,8 (45-187)        | 101,1±27,2 (57-146)        | 354,5        | 0,158            |
| <b>Ürik Asit (mg/dL)</b>      | 3,97±1,06 (2,5-7,0)        | 4,21±0,83 (2,7-5,7)        | 538,5        | 0,191            |
| <b>PON (IU/ml)</b>            | 160,8±26,1 (115,8-216,6)   | 131,6±23,4 (98,4-190,2)    | 174,0        | <b>&lt;0,001</b> |

$\bar{X}$ : Ortalama; S: Standart sapma; n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; BKİ: Beden kütle indeksi

\*Mann-Whitney U Testi; \*\*Ki-Kare Testi

**Tablo 2.** MS hastaları ile sağlıklı kontrol arasında PON düzeyinin dağılımı



Multipl skleroz hastaları ve BOS kontrol grubu olan İİH hastaları arasında yaşın, cinsiyetin, kan ürik asit ve BOS PON düzeyinin dağılımı Tablo 3’de sunulmuştur.

Araştırmaya dahil edilen MS hastalarıyla, İİH tanılı kontrol grubu arasında kan ürik asit düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ). MS hastalarının kan ürik asit düzeyi, İİH hastalarından anlamlı olarak düşüktü (Tablo 3).

Diğer taraftan MS hastalarıyla İİH hastaları arasında yaş, cinsiyet ve BOS PON düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 3).

**Tablo 3.** MS hastaları ve BOS kontrol grubu olan İİH hastaları arasında yaşın, cinsiyetin, ürik asit ve BOS-PON düzeylerinin dağılımı

|                          | MS (n=30)                 | İİH (n=19)                | U     | $p^*$   |
|--------------------------|---------------------------|---------------------------|-------|---------|
|                          | $\bar{X}\pm S$ (min-maks) | $\bar{X}\pm S$ (min-maks) |       |         |
| <b>Yaş (yıl)</b>         | 37,43±11,02 (19-68)       | 40,68±12,14 (19-66)       | 321,5 | 0,453   |
| <b>Cinsiyet, n (%)</b>   |                           |                           |       |         |
| Kadın                    | 23 (76,7)                 | 15 (78,9)                 | ----- | 1,000** |
| Erkek                    | 7 (23,3)                  | 4 (21,1)                  |       |         |
| <b>Ürik Asit (mg/dL)</b> | 3,97±1,06 (2,5-7,0)       | 5,38±2,01 (3,5-8,0)       | 487,5 | <0,001  |
| <b>PON (IU/ml)</b>       | 1,06±0,66 (0-2,40)        | 1,63±1,54 (0-7,20)        | 352,0 | 0,158   |

$\bar{X}$ : Ortalama; S: Standart sapma; n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; \*Mann-Whitney U Testi; \*\*Fisher’in Kesin Testi

Araştırmaya dahil edilen toplam 30 MS hastasının yaşları, BKİ değerleri, EDDS skorları, ürik asit değerleri, total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL ve ürik asit değerleri ile kan ve BOS PON değerleri korelasyon analizi ile değerlendirildi (Tablo 4). Değişkenler arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

**Tablo 4.** MS hastalarının yaşı, BKİ, EDDS skoru, ürik asit düzeyi ve lipid profili ile *kan* ve *BOS* PON düzeyleri arasındaki korelasyon

| <i>MS Hastaları (n=30)</i>      | <b>Kan PON (IU/ml)</b> | <b>BOS PON (IU/ml)</b> |
|---------------------------------|------------------------|------------------------|
| <b>Yaş (yıl)</b>                | -0,104                 | -0,072                 |
| <b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>   | -0,064                 | 0,201                  |
| <b>EDDS</b>                     | 0,011                  | 0,130                  |
| <b>Ürik Asit (mg/dL)</b>        | -0,015                 | 0,126                  |
| <b>Total Kolesterol (mg/dL)</b> | 0,107                  | 0,047                  |
| <b>Trigliserit (mg/dL)</b>      | -0,057                 | 0,048                  |
| <b>HDL (mg/dL)</b>              | 0,190                  | -0,058                 |
| <b>LDL (mg/dL)</b>              | 0,133                  | 0,029                  |

\*p<0,05; \*\*p<0,01

Araştırmaya dahil edilen 30 MS hastasının 13'ünün tedavi sonrası 3. ayda kan PON değerleri değerlendirildi. Buna göre; bu 13 hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası kan PON değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 5).

**Tablo 5.** MS hastalarının tedavi öncesi ve sonrası kan PON ortalama düzeyinin karşılaştırılması

| <i>MS Hastaları</i><br>(n=13) | <b>Tedavi Öncesi</b><br>$\bar{X} \pm S$ (min-maks) | <b>Tedavi Sonrası</b><br>$\bar{X} \pm S$ (min-maks) | <b>z</b> | <b>p*</b> |
|-------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------|-----------|
| <b>PON (IU/ml)</b>            | 160,8±27,0 (115,8-208,8)                           | 178,9±34,6 (135,6-234,0)                            | -1,223   | 0,221     |

$\bar{X}$ : Ortalama; S: Standart sapma; n: Hasta sayısı; \*Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi

## 7.TARTIŞMA

Multipl skleroz (MS) enflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize, santral sinir sisteminin otoimmün bir hastalığıdır<sup>27</sup>. Nörolojik dizabilitenin temel nedeninin demiyelinizasyon yanı sıra gelişen aksonal dejenerasyon olduğu bilinmektedir<sup>27</sup>.

İnsan serum PON enzimi HDL ile ilişkili, antioksidan fonksiyona sahip olduğu kabul edilen bir enzimdir<sup>40</sup>. Paraoksonaz, karaciğer, böbrek, ince bağırsak başta olmak üzere birçok dokuda ve serumda bulunur<sup>45</sup>. HDL' ye bağlı şekilde fonksiyon göstererek, HDL ve LDL'yi lipid peroksidasyonundan korumakta ve hidrojen peroksit gibi serbest radikalleri inhibe etmektedir<sup>46</sup>. Diyet, gebelik, hormonlar ve sigara kullanımı serum PON düzeyini etkiler<sup>52</sup>.

Multipl skleroz etiyolojisine yönelik yapılan çalışmalarda genetik faktörler, oksidatif stres, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, beslenme alışkanlığı, kimyasal ajanlar, organik çözücüler, aşılar ve iklim koşulları gibi faktörler suçlanmış ve birbiriyle çelişkili sonuçlar elde edilmiştir<sup>4</sup>. Fizyolojik koşullarda reaktif oksijen ve nitrojen türleri ile antioksidan savunma sistemleri arasında bir denge vardır<sup>61</sup>. Bu dengenin, reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin artması ya da antioksidan sistemlerdeki yetersizlik sonucu bozulmasıyla oksidatif stres denilen durum ortaya çıkar<sup>61</sup>. Oluşan serbest radikaller protein, lipid ve nükleik asitler gibi hücrenin ana komponentlerinde hasarlanmaya yol açarak nekroz veya apopitoz yoluyla hücre ölümüne sebep olurlar<sup>61</sup>.

Literatürde birbiriyle çelişkili çalışmaların varlığına rağmen genel kanı, oksidatif stresin MS patofizyolojisinde rolü olduğu yönündedir<sup>55</sup>. Son yıllarda bu konuda birçok çalışma yapılmış, oksidatif stresin hastalık sürecindeki rolü araştırılmıştır<sup>56</sup>. MS hastalarında PON aktivitesinin değerlendirildiği çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir<sup>56,57,58</sup>. Bizim çalışmamızda ilk atak ile başvuran ve multipl skleroz tanısı

konulan hastaların serumlarındaki PON düzeyi, sağlıklı kontrol grubundaki serum PON düzeyleri ile karşılaştırılmıştır. Multipl skleroz hastalarında tanı amaçlı alınan BOS'da PON düzeyi çalışılmış, kontrol grubu olarak da noninflamatuvar olduğu düşünülen İİH hastalarından alınan BOS kullanılmıştır. Multipl skleroz tanısı konulan hastaların 13'üne klinik, lezyon yükü ve lezyon lokalizasyonlarına bakılarak interferon tedavisi başlanmıştır. Üç ay sonra, hastalardan serum kontrolü alınarak PON değerleri ölçülmüştür.

Paraoksonaz rutinde kullanılmayan bir parametre olduğundan, 30 MS hastasının kontrol grubu olarak; sigara kullanmayan, ek hastalığı olmayan 30 sağlıklı gönüllüyü çalışmamıza dahil ettik. Çalışmamızda serumda bakılan PON düzeyleri, MS hastalarında ortalama 160,8 IU/ml; kontrol grubunda ise 131,6 IU/ml bulundu. Literatür taramasında, serum PON değerleri farklı araştırmacılar tarafından sağlıklı kontrol gruplarında farklı bulunmuştur. Mackness ve ark. 119,4 U/L<sup>62</sup>, Ayub ve ark. 221,50 U/L<sup>63</sup>, Juretic ve ark. 251 U/L<sup>64</sup>, Karakaya ve ark. 321,29 U/L<sup>65</sup> olarak bulmuşlardır. Bulunan normal değerlerin farklı oluşunun nedenleri; enzim aktivitesinin tayini için kullanılan metodun, enzim aktivitesi hesaplanırken kullanılan ekstinksiyon katsayısının, kontrol grubunun yaşlarının, kontrol grubu seçimi için kullanılan kriterlerin ve popülasyonların farklı olması olabilir.

Literatür taramasında MS ve sağlıklı kontrol serumlarında karşılaştırılan PON düzeyleri, çalışmalar arasında farklılıklar göstermektedir. Kurban ve arkadaşlarının MS (n=50) hastası ve sağlıklı kontrol (n=35) gruplarında; Total Oksidan Seviye (TOS), total antioksidan durum (TAS), serum arilesteraz ve PON aktivitesini araştırdıkları bir çalışmada, hasta ve kontrol grupları arasında PON seviyeleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.<sup>66</sup> Multipl skleroz hastalarına ait TAS seviyeleri kontrollere göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır.<sup>66</sup> Bunun sebebi bilinmemekle birlikte, endojen antioksidanların MS'de artan oksidatif stres tarafından tüketilmiş olabileceği ve bu

hastalara ilave antioksidan verilmesinin faydalı olabileceği kanaatine varmışlardır<sup>66</sup>. Kırbaş ve arkadaşlarının yapmış olduğu; RRMS (n=30) ve sağlıklı kontrol (n=30) serumunda TAS, TOS, OSI (oksidatif stres indeks), PON ve arilesteraz aktivitesinin ölçüldüğü bir diğer çalışmada; RRMS ve sağlıklı kontrol grupları arasında bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.<sup>67</sup>

Jamroz-Wisniewska ve arkadaşlarının 137 MS hastası (RRMS-relaps (n=40), RRMS-remisyon(n=42), progresif MS(n=55)) ve 40 kontrol olgusu üzerinde yaptığı bir çalışmada; hastalar ve kontrol grubu arasında serum PON aktivitesi açısından anlamlı farklılık saptamamışlardır<sup>57</sup>. Aynı çalışmada hastaların relaps ve remisyon dönemleri karşılaştırıldığında ise, relaps döneminde PON aktivitesinin daha düşük olduğu görülmüştür<sup>57</sup>. Bu düşüşü relaps döneminde oksidatif stresin artmasına bağlamışlardır<sup>57</sup>. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da PON aktivitesi, remisyonunda olan RRMS ve progresif MS’lerde kontrol grubuna göre yüksek çıkmıştır<sup>57</sup>. Massimiliano ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; 104 MS ve 76 inflamatuvar nörolojik hastalık, 72 noninflamatuvar nörolojik hastalıktan oluşan gruplarda serum arilesteraz ve PON düzeyi bakılmış, MS ve diğer kontrol grupları arasında enzim düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır<sup>68</sup>. Multipl skleroz grubunda gadolinyum tutan lezyonu bulunan ve gadolinyum tutulumu olmayan lezyonu olanlar da kendi aralarında karşılaştırılarak, serum PON seviyesi ve hastalık aktivitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.<sup>68</sup> Bu nedenle serum PON seviyesinin hastalık aktivitesi ile ilişkisiz olduğu düşünülmüştür.<sup>68</sup>

Ferretti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada remisyon dönemindeki MS (n=24) hastaları ile kontrol olguları (n=89) karşılaştırılmış; PON aktivitesi hastalarda kontrollere göre anlamlı derecede düşük, lipid peroksidasyon ürünleri ise yüksek bulunmuştur<sup>56</sup>. Paraoksonaz enzimi HDL üzerinde lokalize olduğu için HDL düzeyleri de incelenmiş ve düşük PON aktivitesi HDL’ den bağımsız bulunmuştur<sup>56</sup>. Çalışmadaki

PON aktivitesi düşüklüğünün; lipid peroksidasyon ürünlerindeki artış sonucu HDL yüzeyindeki lipid-protein bileşimini bozmasına bağlamışlardır<sup>56</sup>. Aynı araştırmada EDSS ile PON aktivitesi arasında negatif yönde korelasyon saptanmıştır<sup>56</sup>. Bu durum hastalığın şiddeti ile PON aktivitesi arasında ilişki olabileceği şeklinde yorumlanmıştır<sup>56</sup>. Bizim çalışmamızda ise ilk atak ile başvuran MS hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında kanda bakılan PON düzeyleri kontrol grubuna göre MS'lerde daha yüksek saptanmıştır. Bu da Ferretti ve arkadaşlarının çalışmasındaki hastalığın ciddiyeti ile PON düzeyleri arasında negatif korelasyon olabileceği görüşünü desteklemektedir<sup>56</sup>. Hastalığın erken evrelerindeki antioksidan seviyenin, artmış oksidatif strese cevaben yüksek seyrettiğini düşündürmüştür. Ayrıca antioksidan olan PON düzeyinin oksidatif strese kompensatuar yanıt olarak yüksek seyrettiği ve KİS'dan RRMS ya da SPMS e dönüşümde kompensatuar yanıtın yetersiz kalabileceği bu nedenle yapılan çalışmalarda düşük bulunmuş olabileceğini ve PON düzeyinin takibinin hastalık şiddetinin takibinde yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz. Buna göre de PON düzeyleri, hastalığın şiddeti ve takibi açısından yol gösterici olabilir.

Martinez ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 228 MS ve 220 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir<sup>58</sup>. Serumda PON1-55I ve PON1-192R polimorfizmleri incelenmiş ve MS ile kontrol grubu arasında bakılan PON polimorfizmleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır<sup>58</sup>. Paraoksonaz polimorfizmi ile MS gelişim riski arasında ilişki olmadığı saptanmıştır<sup>58</sup>. Zakrzewska-Pniewska ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MS hastaları ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında serum PON-1 ve PON-2 polimorfizmlerinin bu iki grup arasında anlamlı farklılık göstermediği sonucuna varılmıştır.<sup>70</sup> Sidoti ve arkadaşları 209 RR-MS ve 213 sağlıklı kişide GI A111E, PON1 Q192R ve PON-1 55LM-MM polimorfizmleri ile MS gelişme riski arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve sadece PON-1 55 LM/MM genotipinin MS gelişimi için risk faktörü olduğunu saptamışlardır.<sup>71</sup>

Bizim bilgilerimize göre çalışmamız, multipl skleroz hastalarında BOS'da PON aktivitesinin bakıldığı ilk çalışmadır. İlk atakla başvuran ve MS tanısı koyduğumuz hastalarda ayırıcı tanı amacı ile yapılan lomber ponksiyon ve alınan BOS örnekleri; yine tanı amacı ile İİH hastalarından alınan BOS örnekleri ile kıyaslanmıştır. 30 MS hastası ile 19 İİH hastasının BOS PON düzeyleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmaya dahil edilen MS hastalarının serumlarında PON düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek seyretmekteyken; BOS PON düzeyi, İİH hastalarının BOS PON düzeyi ile kıyaslandığında istatistiksel olarak benzer saptanmıştır. Bu da hastalığın erken aşamasında olan multipl skleroz hastalarının santral sinir sisteminde, antioksidan mekanizmaların henüz devreye girmediğini düşündürmektedir.

Interferon tedavisi ile hastaların serum PON düzeyinde farklılık saptanıp saptanmayacağını ve etkinliğini değerlendirmek amacı ile 30 MS hastasının 13'üne interferon tedavisi başlandı ve 3 ay sonra kontrol kan alınarak tedavi öncesi ve sonrası serum PON düzeyleri kıyaslandı. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamasına rağmen tedavi sonrası serum PON değerlerinde artış saptandı. Tedavi öncesi: 160.8 IU/ml, tedavi sonrası: 178,9 IU/ml olarak bulundu. Böylece interferon tedavisinin, antioksidan düzeyini artırarak; oksidatif strese karşı hücreleri koruyabileceğini düşündürdü. Jamroz ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada; 26 sekonder progresif MS hastası, mitoxantrone ile tedavi edilmeden önce ve 6-12 aylık tedavi sonrası bakılan serum PON düzeyi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamakla birlikte PON değerleri tedavi sonrasında kısmen artış göstermiştir<sup>72</sup>. Bu da bizim çalışmamızla benzer saptanmıştır ve oksidatif strese karşı MS koruyucu tedavisinin faydalı olduğunu düşündürmüştür.

Yapılan deneysel çalışmalar sonucu immunomodülatuar tedaviler yanında antioksidanların da MS'in tedavi seçenekleri arasında yer alabileceğini



düşündürmüştür<sup>73</sup>. Jensen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; MS ve sağlıklı gönüllülerde; günde 6.6 mg sodyum selenit, 2 mg C vitamini ve 500İU E vitamini alımıyla glutatyon peroksidaz aktivitesinin arttığı, fakat MS’de klinik bulguların ve hastalık şiddetinin değişmediği görülmüştür<sup>73</sup>. Ancak deneysel modellerde görülen bu yüz güldürücü sonuçlar, antioksidanların denendiği birçok çalışmada beklenen sonuçları göstermemiştir<sup>73</sup>. Bizim çalışmamız ve Jamroz ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma göz önüne alınırsa MS’de koruyucu tedavi ile antioksidan olan PON seviyesinde kısmi bir artış gözlenmesi oksidatif strese karşı MS koruyucu tedavisinin, antioksidan düzeyini artırarak, oksidatif strese karşı hücreleri koruyabileceğini düşündürmüştür.

Serum ya da BOS PON düzeyinin biyobelirteç olarak kullanılması açısından henüz yeterli çalışma yapılmamıştır. Daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

## 8. SONUÇ

1. MS hastalarının ve sağlıklı kontrollerin; kan total kolesterol, HDL, LDL ve ürik asit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

2. MS ve sağlıklı kan kontrol grubu arasında bakılan serum PON düzeyleri kontrol grubuna göre MS lerde daha yüksek saptanmıştır. Hastalığın erken evrelerinde artmış oksidatif strese kompensatuar yanıt olarak PON seviyelerinin yüksek seyrettiğini düşündürmüştür. Ayrıca KİS'dan RRMS ya da SPMS e dönüşümde kompensatuar yanıtın yetersiz kalacağı dolayısıyla PON düzeyinin düşeceğini ve PON düzeyinin takibinin hastalık progresyonunda yol gösterici olabileceğini düşündük.

3. Multipl skleroz hastaları ile İİH hastalarından oluşan BOS kontrol grubu arasında PON seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

4. Çalışmaya dahil edilen 30 MS hastasının 13'üne interferon tedavisi başlandı. 3 ay sonra tekrar kan alınarak bu 13 hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum PON değerleri kıyaslandı. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamasına rağmen tedavi sonrası serum PON değerlerinde artış saptandı. (Tedavi öncesi: 160.8 IU/ml, tedavi sonrası: 178,9 IU/ml). Bu sonuç da, oksidatif strese karşı immünmodülatuar tedavinin faydalı olduğunu ve antioksidan düzeyini artırarak; oksidatif strese karşı hücreleri koruyabileceğini düşündürmüştür.

## 9. ÖZET

### GİRİŞ-AMAÇ:

Multipl skleroz (MS) enflamasyon, demyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize otoimmün santral sinir sistemi hastalığıdır. Etyolojisinde genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Oksidatif stresin MS'in patojenezinde ve inflamatuvar olaylarda rol oynadığı bilinmektedir. Ayrıca, MS'de azalmış hücrel antioksidan savunma sistemi aksonal hasarın artmasına katkıda bulunabilir. İnsan serum paraoksonaz (PON) enzimi HDL ile ilişkili, antioksidan fonksiyona sahip olduğu kabul edilen bir enzimdir. Multipl skleroz hastalarında PON aktivitesi ile ilgili yapılmış çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar saptanmıştır. Bu çalışmada MS hastaları ile kontrol grupları arasında antioksidan olarak serum ve BOS PON seviyesinin araştırılması, tedaviye antioksidan düzeyde yanıtın değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

### GEREÇ-YÖNTEM

Çalışmamızda; ilk atak ile başvuran ve yeni tanı almış multipl skleroz hastalarının serumlarındaki PON düzeyi sağlıklı kontrol grubundaki serum PON düzeyleri ile karşılaştırıldı. Multipl skleroz hastalarının 13 tanesine klinik, lezyon yükü ve lezyon lokalizasyonlarına bakılarak interferon tedavisi başlandı. 3 ay sonra, hastalar remisyondayken serum kontrolü alınarak paraoksonaz değerleri ölçüldü. Ayrıca MS hastalarından alınan BOS ile idiyopatik intrakranial hipertansiyon (İİH) hastalarından alınan BOS materyallerinde PON düzeyi kıyaslandı.

### BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 30 MS hastası ile 30 sağlıklı kontrol grubu serumları kıyaslandığında; cinsiyet, kan total kolesterol, HDL, LDL ve ürik asit düzeyleri benzerdi. MS hastalarının yaş, BKİ, trigliserit ve kan PON düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. MS hastalarıyla İİH hastaları arasında BOS PON düzeyi kıyaslandı ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. 30 MS hastasının 13'ünün 3 aylık immünmodülatuar tedavi sonrası kan PON değerleri değerlendirildi. Buna göre; bu 13 hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası arasında kan PON değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

## SONUÇ

Multipl skleroz ve sağlıklı kan kontrol grubu arasında bakılan serum PON düzeyleri kontrol grubuna göre MS'lerde daha yüksek saptanmıştır. Hastalığın erken evrelerinde artmış oksidatif strese kompensatuar yanıt olarak PON seviyelerinin yüksek seyrettiğini düşündürmüştür. Multipl skleroz hastaları ile İİH hastalarında BOS PON seviyeleri karşılaştırıldı ve istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum PON değerleri kıyaslanan MS hastalarında İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamasına rağmen tedavi sonrası serum PON değerlerinde artış saptandı, tedavi öncesi: 160.8 IU/ml, tedavi sonrası: 178,9 IU/ml idi. Bu sonuç da interferon tedavisinin, antioksidasyonu artırarak, oksidatif strese karşı hücreleri koruyabileceğini düşündürmüştür.

## 10 .EKLER

### Ek-1: McDonald mekanda ve zamanda yayılım MRG kriterleri (Polman CH).

| Mekanda Yayılım                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Zamanda Yayılım                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>4 ana özelliğin 3'ünün bir arada olması gerekir.</p> <p>-Gd tutan bir lezyon veya Gd tutan lezyon yoksa 9 tane T2 hiperintens lezyonlar</p> <p>-En az 1 infratentoriyal lezyon</p> <p>-En az 1 juksta-kortikal lezyon</p> <p>-En az 3 periventriküler lezyon</p> <p>•Spinal lezyonlar infratentoriyal lezyon yerine geçebilir,spinal Gd + ise Gd + lezyon yerine geçebilir.</p> | <p>İlk klinik olaydan <math>\geq 3</math> ay sonra yapılan MR'da atak ile ilişkisiz Gd tutan lezyon</p> <p>Veya</p> <p>(+)lezyon yoksa <math>\geq 30</math> gün sonraki MR'da yeni T2 lezyon</p> |

### Ek-2: Revize McDonald Tanı Kriterleri 2010 (Polman CH).

| Klinik Presentasyon                                                                                                                                                | Ek Bulgular                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $\geq 2$ atak <sup>1</sup> ; $\geq 2$ lezyonun objektif klinik kanıtı ya da 1 lezyonun objektif klinik ve önceden geçirilmiş atak <sup>2</sup> öyküsü birlikteliği | Yok <sup>3</sup> (doğru tanı varlığında klinik kanıtlar yeterli olacaktır).                                                                                                                                                                                                                              |
| $\geq 2$ atak <sup>1</sup> ; 1 lezyonun objektif klinik kanıtı                                                                                                     | <p>Mekansal dağılıma göre aşağıdakilerin gösterilmesi</p> <p>* 1 ya da daha fazla lezyonun T2 MRG'de en az 2 merkezi sinir sistemi bölgesinde (periventriküler, jukstakortikal, infratentorial, spinal kord)* bulunması yada</p> <p>* Veya farklı bir klinik atak<sup>1</sup> gelişmesini beklenmesi</p> |

|                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 atak <sup>1</sup> ; $\geq 2$ lezyonun objektif klinik kanıtı                   | <p>Zamansal dağılıma göre aşağıdakilerin gösterilmesi</p> <p>Aynı MRG’de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların birlikteliği ya da</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Takip MRG’de T2 de yeni lezyon varlığı ve/veya kontrast tutulumu gösteren lezyon(zaman çizelgesine bakılmaksızın, bir temel tarama referans alınarak yapılan MRG) yada</li> <li>* İkinci klinik atağı<sup>1</sup> beklemek</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 1 atak <sup>1</sup> ; 1 lezyonun objektif klinik kanıtı(Klinik İzole Sendrom)    | <p>Aşağıdakilere uyan Zamansal ve Mekansal dağılım kriterlerini göstermesi;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Mekansal dağılıma göre aşağıdakilerin gösterilmesi;</i></li> <li>* 1 ya da daha fazla lezyonun T2 MRG’de en az 2 merkezi sinir sistemi bölgesinde (periventrikuler, jukstakortikal, infratentorial, spinal kord) bulunması ya da</li> <li>* Merkezi sinir sisteminde farklı bir bölgede yeni klinik atak<sup>1</sup> gelişmesi ve</li> <li>• <i>Zamansal dağılıma göre aşağıdakilerin gösterilmesi;</i></li> <li>* Aynı MRG’de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların birlikteliği ya da</li> <li>* Takip MRG’de T2 de yeni lezyon varlığı ve/veya kontrast tutulumu gösteren lezyon ya da</li> <li>* Merkezi sinir sisteminde farklı bir bölgede yeni klinik atak<sup>1</sup> gelişmesi</li> </ul> |
| MS’ i işaret eden sinsi nörolojik progresyon (Primer Progressif Multipl Skleroz) | <p>Hastalığın bir yıl süre ile progresyon göstermesi (retrospektif veya prospektif) ve aşağıdaki 3kriterden en az 2’sinin bulunması*</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1-Mekansal dağılımda T2 MRG’de periventrikuler, jukstakortikal, infratentoriyal 1 veya daha fazla lezyonun gösterilmesi</li> <li>2- Mekansal dağılımda T2 MRG’de spinal korda 2 veya daha fazla lezyonun gösterilmesi veya</li> <li>3-Pozitif BOS bulguları (Oligoklonal bantların izoelektrik</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | odaklı kanıtı ve/veya yüksek IgG indeksi) |
| <p>Not: Eğer kriterler tam olarak uyuyorsa tanı MS dir, tam olarak karşılamıyorsa olası MS, kriterleri karşılamıyorsa MS değildir.</p> <p><sup>1</sup>Atak (relaps; alevlenme): hasta tarafından bildirilen, ya da objektif olarak gözlenen, yeni veya eski, en az 24 saat süren,ateş ve enfeksiyon olmaksızın SSS'nin tipik akut inflamatuvar demyelinizan olayıdır. Eş zamanlı nörolojik muayene ile dökümente edilmelidir, ancak bazı eskiye ait MS için karakteristik semptomlar objektif nörolojik bulgularla dökümente edilemeyebilir, bir önceki demyelinizan olaya ait uygun kanıtlar kullanılabilir. Kesin MS tanısı konulmadan önce nörolojik muayene bulguları, öncesine ait görsel bozukluğu olan hastalarda görsel uyarılmış potansiyel yanıtları ya da MRG'da SSS' inde demyelinizan alanlar ile ilişkili eskiye ait nörolojik semptomların varlığı ile tanı doğrulanmalıdır.</p> <p><sup>2</sup> İki atak için objektif klinik bulguların varlığına dayandırılarak yapılan klinik tanı en güveniliridir. Bir geçirilmiş atak için uygun kanıtları olan ancak objektif nörolojik bulgularla dökümente edilemeyen ve inflamatuvar demyelinizan olaya ait karakteristik bulguları olan en az 1 atak mutlaka objektif bulgularla desteklenmelidir.</p> <p><sup>3</sup>Ek test gerekmez. Bununla birlikte bu kriterlerde MS tanısı konulurken görüntüleme ile birliktelik önemlidir. Görüntüleme ve diğer testler (örneğin BOS) yapılırsa ve negatifse MS tanısı konulmada daha dikkatli olunmalı ve alternatif tanımlar mutlaka göden geçirilmelidir. MS tanısını destekleyen objektif klinik kanıtlar olmalı ve klinik presentasyonu açıklayabilecek daha iyi bir durum olmamalıdır.</p> <p>*Kontrast tutan lezyonlar gerekli değildir. Beyin sapı veya spinal kord sendromu olanlarda semptomatik lezyon dahil edilmez.</p> |                                           |

### **Ek-3: Multipl Skleroz'da Özürlülük Durum Ölçeği :**

*(Expanded Disability Status Scale 'EDSS')*

#### **Fonksiyonel Sistemler**

##### **Piramidal Fonksiyonlar**

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

##### **Serebellar Fonksiyonlar**

0. Normal
1. Özürlülük olmaksızın anormal belirtiler
2. Hafif ataksi
3. Orta derecede gövde ya da ekstremitate ataksisi
4. Tüm ekstremitelerde şiddetli ataksi
5. Ataksi nedeniyle koordine hareketleri başarmada yetersizlik

##### **Beyinsapı Fonksiyonları**

0. Normal
1. Yalnızca belirti var
2. Orta derecede nistagmus ya da diğer hafif özürlülükler
3. Şiddetli nistagmus, belirgin ekstraokuler kuvvetsizlik ya da diğer kranial sinirlerde orta derecede özürlülük
4. Belirgin dizatri ya da belirgin başka özürlülük
5. Yutma ya da konuşma yeteneğinin kaybı



## **Duyusal Fonksiyonlar**

### **0. Normal**

1. Bir ya da iki ekstremitede vibrasyon ya da grafestezi duyusunda azalma
2. Bir ya da iki ekstremitede dokunma veya ağrı ya da pozisyon duyusunda hafif azalma ve/veya orta derecede vibrasyon duyusunda azalma veya üç ya da dört ekstremitede tek başına vibrasyon duyusunda azalma
3. Bir ya da iki ekstremitede dokunma veya ağrı ya da pozisyon duyusunda orta derecede azalma ve/veya birveya iki ekstremitede vibrasyon duyusu kaybı veya dokunma ve ağrı duyusunda hafif azalma ve/veya 4 ekstremiteden 3 tanesinde orta derecede proprioseptif duyu azalması
4. Bir ya da iki ekstremitede, tek başına veya kombine, dokunma veya ağrı duyusunda belirgin azalma ve derin duyu kaybı; veya iki ekstremiteden fazlasında dokunma veya ağrı duyusunda orta derecede azalma ve/veya derin duyuda ileri derecede azalma
5. Bir ya da iki ekstremitede duyu kaybı; veya baş altındaki vücudun hemen tamamında dokunma veya ağrı duyusunda orta derecede azalma ve/veya derin duyu kaybı.
6. Kafa altında kalan bölümlerde temel olarak duyu kaybı

## **Barsak ve Mesane Fonksiyonları.**

### **0. Normal**

1. İdrara başlamada hafif derecede duraklama, idrara sıkışma hissi ya da idrar retansiyonu
2. Orta derecede idrar duraklaması, aciliyet, retansiyon ya da nadir üriner inkontinans
3. Sık üriner inkontinans
4. Hemen daima kateterizasyon ihtiyacı
5. Mesane fonksiyon kaybı
6. Barsak ve mesane fonksiyonlarının kaybı

## **Görsel (Optik) Fonksiyonlar**

## 0. Normal

1. Skotom ile görme keskinliği (Düzeltilmiş) 20/30
2. Daha kötü gözde skotom ile maksimal görme keskinliği 20/30 ile 20/59 arası
3. Daha kötü gözde geniş skotom, görme alanlarında orta derecede azalma, fakat maksimal görme keskinliği 20/60 ile 20/99 arası
4. Daha kötü gözde görme alanlarında belirgin azalma ve maksimal görme keskinliği 20/100 ile 20/200 arasında, üçüncü dereceye ek olarak daha iyi gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az
5. Daha kötü gözde maksimal görme keskinliği 20/200'den az; dördüncü dereceye ek olarak daha iyi gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az
6. Beşinci dereceye ek olarak daha iyi gözünmaksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az

## **Serebral (Mental) Fonksiyonlar**

### 0. Normal

1. Sadece duygulammda değişiklik (EDSS skorunu etkilemez)
2. Zihinsel aktivitede hafif azalma
3. Zihinsel aktivitede orta derecede azalma
4. Zihinsel aktivitede belirgin azalma (Orta derecede kronik beyin sendromu)
5. Demans ya da şiddetli veya yetersiz kronik beyin sendromu

## **Diğer Fonksiyonlar**

### 0. Yok

1. MS' e atfedilebilecek diğer nörolojik bulgular (ayrıntılıdırınız)

## ***Genişletilmiş Özürlülük Durumu Derecesi***

0.0. Normal nörolojik muayene (Bütün fonksiyonel sistemlerde (FS) grade 0)

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

- 1.5. Özürlülük olmaksızın birden fazla FS'de minimal bulgular (birden fazla FS grade1)
- 2.0. Bir FS'de minimal özürlülük (Bir FS grade 2,diğerleri 0 veya 1)
- 2.5. İki FS'de minimal özürlülük (İki FS grade 2, diğerleri0 veya 1)
- 3.0. Bir FS'de orta derecede özürlülük (Bir FS grade 3,diğerleri 0 veya 1) ya da üç veya dört FS'de hafif özürlülük (Üç/Dört FS grade 2, diğerleri 0 veya 1) hasta tamamen ambulator
- 3.5. Tam ambulator hasta, bir FS'de orta derecede özürlülük (Bir FS grade 3) ve bir veya iki FS grade 2 veya iki FS grade 3 veya beş FS grade 2 (diğerleri 0 veya1)
- 4.0. Tam ambulator hasta. Bir FS'de grade 4 (diğerler 0 veya 1)' den oluşan göreceli şiddetli özürlülük. Hasta günün önemli bir bölümünde yardıma ihtiyaç duymaz. Geri kalan bölümünde hafif bir desteğe gereksinim duyar. Veya önceki basamakların limitlerini aşan daha küçük grade'lerin kombinasyonları. 500 metreden daha uzun bir mesafeyi yardım almadan ve dinlenmeden yürüyebilir.
- 4.5. Günün önemli bir bölümünde yardımsız olarak tam ambulator, geri kalan kısmında minimal düzeyde yardıma gereksinim duyar. Nispeten şiddetli özürlülük söz konusudur. Genellikle bir FS'de grade 4 (diğerleri 0 veya 1) veya önceki basamakların limitlerini aşan daha küçük derecelerin kombinasyonları. Yardım almadan ve dinlenmeden 300 metre yürüyebilir.
- 5.0. Yardımsız en az 200 metre yürüyebilir; özürlülük günlük aktivitesini bozacak kadar şiddetli. Genel olarak FS eşdeğerleri tek başına bir FS'de grade 5, diğerleri 0 veya 1 ya da genellikle 4. basamağın özelliklerini aşan daha küçük grade'lerin kombinasyonları
- 5.5. Yardımsız veya dinlenmeksizin 100 metre yürüyebilir. Özürlülük günlük aktivitelere engel olabilecek kadar şiddetli (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS'de tek başına bir grade 5, diğerleri 0 veya 1) ya da daha önceki basamağın limitlerini aşan daha küçük derecelerin kombinasyonları

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

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

7.0. Yardımla bile 5 metrenin üzerinde yürüyemez, tekerlekli sandalyeye muhtaç; standart tekerlekli sandalyeyi sürebilir ve tek başına yer değiştirebilir; günde 12 saatini tekerlekli sandalyede geçirir (Genel FS eşdeğerleri birden fazla FS'de grade 4 kombinasyonlarıdır; Çok nadiren, tek başına pyramidal grade 5

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

8.0. Esas olarak yatak veya sandalyeye bağımlı ya da tekerlekli sandalye ile hareket edebilir, fakat günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok işini kendisi görebilir; genellikle kollarını etkin kullanabilir (Genel FS eşdeğerleri bir çok sistemde genellikle 4 grade'lerin kombinasyonları)

8.5. Günün büyük kısmında yatağa bağımlıdır; kollarını bir miktar etkili kullanabilir, bazı kendine bakma fonksiyonlarını devam ettirebilir (Genel FS eşdeğerleri bir çok sistemde genellikle grade 4 kombinasyonları)

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

9.5. Tamamen çaresiz, yatalak; etkin iletişim kuramaz yada yiyemez, yutamaz (Genel FS eşdeğerleri hemen hepsi grade 4+ kombinasyonları)

10.0. MS'e bağlı ölüm.

## 11. KAYNAKÇA

1. Rowland, L. P., Pedley, T. A. & Kneass, William, 1780-1840. *No Title*. (Philadelphia : Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins, c2010., 2010).
2. Diker MH. Lavhavi Tasallup. asabiye hastalıkları, ikinci cilt, devlet matbaası, istanbul, 1929, s.142-156.
3. McAlpine, D. & Compston, A. in *McAlpine's Multiple Sclerosis* 83–91 (Churchill Livingstone Elsevier, 2005). doi:10.1016/B978-0-443-07271-0.50004-5
4. Bradley, W.G., Daroff, R.B., Fenichel, G.M., Jankovic, J., (Eds.) *Neurology in Clinical Practice*, 5th Edition Volumes I & II, Butterworth-Heinemann, Philadelphia, PA. 2008.
5. Milo, R. & Kahana, E. Multiple sclerosis: Geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmun. Rev.* **9**, A387–A394 (2010).
6. *Mc Graw-Hill, Multiple sclerosis: In Gilroy J.(edt) Basic Neurology (3rd ed)*, New York. St.Louis, San Francisco 2000: 199-223.
7. Jorge R Oksenberg\*, and L. F. B. The complex genetic aetiology of multiple sclerosis. 10–14 (2000).
8. multiple sklerozun etyoloji ve epidemiyolojisi. *Erciyes Tıp Derg. (Erciyes Med. Journal)* **24**, 40–47 (2002).
9. Kurtzke JF. Eqidemillogy of multipl sclerosis including special reference to developing countries. *Eur J Neurol*, 1998; 5 (Suppl): 5-6.
10. Dean, G., Aksoy, H., Akalin, T., Middleton, L. & Kyriallis, K. Multiple sclerosis in the Turkish- and Greek-speaking communities of Cyprus. A United Nations (UNHCR) Bicommunal Project. *J. Neurol. Sci.* **145**, 163–8 (1997).
11. Walter G. Bradly, Robert B. Daroff, Gerald M. Fenichel, et al. *Neurology in Clinical Practice*. In: Michael J. Olek, David M. Dawson (eds), *Multiple Sclerosis and Other Inflammatory Demyelinating Diseases of the Central Nervous System* (3th ed). Butterworth.
12. Aeron E Miller, Fred D Lublin, Patricia K Coyle. *Multiple Sclerosis in Clinical Practice* (First ed) Taylor & Francis Group, London 2003, pp. 1-29, 103-29.
13. Racke, M. K. Immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Ann. Indian Acad. Neurol.* **12**, 215–20 (2009).
14. Marrosu, M. G. *et al.* Multiple sclerosis in Sardinia is associated and in linkage disequilibrium with HLA-DR3 and -DR4 alleles. *Am. J. Hum. Genet.* **61**, 454–7 (1997).
15. Saruhan-Direskeneli, G. *et al.* HLA-DR and -DQ associations with multiple sclerosis in Turkey. *Hum. Immunol.* **55**, 59–65 (1997).

16. Swanborg, R. H. Experimental autoimmune encephalomyelitis in the rat: lessons in T-cell immunology and autoreactivity. *Immunol. Rev.* **184**, 129–35 (2001).
17. Trapp, B. D. & Stys, P. K. Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* **8**, 280–291 (2009).
18. Kieseier, B. C., Hemmer, B. & Hartung, H.-P. Multiple sclerosis--novel insights and new therapeutic strategies. *Curr. Opin. Neurol.* **18**, 211–20 (2005).
19. Oğul E. *Demiyelinizan hastalıklar: İçinde Klinik Nöroloji, Birinci baskı. Nobel & Güneş Kitabevi, İstanbul 2002; 159-85.*
20. Lassmann, H. Mechanisms of inflammation induced tissue injury in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* **274**, 45–47 (2008).
21. rana karabudak. *temel ve klinik nöroimmünoloji.* (2013).
22. Lublin, F. D. & Reingold, S. C. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* **46**, 907–11 (1996).
23. Çelik Y. Multipl skleroz’da ayırıcı tanı. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi*, 2009; 2: 67-75.
24. Okuda, D. T. *et al.* Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: The radiologically isolated syndrome. *Neurology* **72**, 800–805 (2009).
25. Lebrun, C. *et al.* Association Between Clinical Conversion to Multiple Sclerosis in Radiologically Isolated Syndrome and Magnetic Resonance Imaging, Cerebrospinal Fluid, and Visual Evoked Potential. *Arch. Neurol.* **66**, 841 (2009).
26. Miller, D., Barkhof, F., Montalban, X., Thompson, A. & Filippi, M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol.* **4**, 281–288 (2005).
27. Hazırlık, Y. MULTİPL SKLEROZ TANI ve TEDAVİ KILAVUZU 2016.
28. Lublin, F. D. *et al.* Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology* **83**, 278–286 (2014).
29. Yüceyar, N., Arici, Ş., Kisabay, A. & Sağduyu Kocaman, A. Multipl Skleroz’da Doğal Seyir ve Klinik Prognostik Özellikler. *J.Neurol.Sci.[Turk] J. Neurol. Sci. [Turkish]* **24**, 135–143 (2007).
30. İdiman E, Özakbaş S, Yozbatıran N, ve ark. Expanded Disability Status Scale’ in işlevsel sistemleri ile sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin ilişkisi: 183 Multipl skleroz hastasının analizi. *Türk Nöroloji Dergisi*, 2004; 10(5): 407-11.
31. Compston, A. *McAlpine’s multiple sclerosis.* (Churchill Livingstone Elsevier, 2005).
32. Miller AE, clinical features cook SD (ed) 2001. handbook of multiple sclerosis. market dekker Inc. New York S: 213-233.

33. Kurne A, Karabudak R. Multipl Skleroz'da sıkça karşılaşılan semptomlar ve semptomatik tedavi prensipleri. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi*, 2004; 2: 237- 43.
34. *Emre, M. (2013) Nöroloji Temel Kitabı. 1.Baskı,İstanbul, Güneş Kitabevleri, s.1111- 1136.*
35. Polman, C. H. *et al.* Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann. Neurol.* **69**, 292–302 (2011).
36. Frohman, E. M. *et al.* Corticosteroids for multiple sclerosis: I. Application for treating exacerbations. *Neurotherapeutics* **4**, 618–626 (2007).
37. *Gilroy J. In Basic Neurology. 3rd ed. McGraw-Hill, New York, St. Louis. 2000: 199-223.*
38. Henze, T., Rieckmann, P., Toyka, K. V. & Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group of the German Multiple Sclerosis Society. Symptomatic Treatment of Multiple Sclerosis. *Eur. Neurol.* **56**, 78–105 (2006).
39. Canales, A. & Sánchez-Muniz, F. J. [Paraoxonase, something more than an enzyme?]. *Med. Clin. (Barc).* **121**, 537–48 (2003).
40. Kelso, G. J. *et al.* Apolipoprotein J is associated with paraoxonase in human plasma. *Biochemistry* **33**, 832–9 (1994).
41. Heijmans, B. T. *et al.* Common paraoxonase gene variants, mortality risk and fatal cardiovascular events in elderly subjects. *Atherosclerosis* **149**, 91–97 (2000).
42. Aslan M, *et al.* Assessment of paraoxonase and arylesterase activities in patients with iron deficiency anemia. - PubMed - NCBI. 397–402 (2007).
43. Gülcü F, Gürsu F; The standardization of paraoxonase and arylesterase Activity Measurements; *Turkish Journal Biochemistry*, 2003; 28(2): 45-9.
44. Aviram, M. *et al.* Human serum paraoxonases (PON1) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions: PON1 esterase and peroxidase-like activities. *Circulation* **101**, 2510–7 (2000).
45. Mackness, B., Durrington, P. N. & Mackness, M. I. Human serum paraoxonase. *Gen. Pharmacol.* **31**, 329–36 (1998).
46. Draganov, D. I. & La Du, B. N. Pharmacogenetics of paraoxonases: a brief review. *Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol.* **369**, 78–88 (2004).
47. La Du, B. N. *et al.* On the physiological role(s) of the paraoxonases. *Chem. Biol. Interact.* **119–120**, 379–88 (1999).
48. Bonnefont-Rousselot, D. *et al.* High Density Lipoproteins (HDL) and the Oxidative Hypothesis of Atherosclerosis. *Clin. Chem. Lab. Med.* **37**, 939–48 (1999).
49. Belowski, J. Protein homocysteinylation: a new mechanism of atherogenesis?

- Postepy Hig. Med. Dosw. (Online)* **59**, 392–404 (2005).
50. Billecke, S. *et al.* Human serum paraoxonase (PON1) isozymes Q and R hydrolyze lactones and cyclic carbonate esters. *Drug Metab. Dispos.* **28**, 1335–42 (2000).
  51. Jakubowski, H. Calcium-dependent human serum homocysteine thiolactone hydrolase. A protective mechanism against protein N-homocysteinylation. *J. Biol. Chem.* **275**, 3957–62 (2000).
  52. DEAKIN, S. P. & JAMES, R. W. Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-1. *Clin. Sci.* **107**, 435–447 (2004).
  53. Gonsette, R. E. Neurodegeneration in multiple sclerosis: The role of oxidative stress and excitotoxicity. *J. Neurol. Sci.* **274**, 48–53 (2008).
  54. Offen, D., Gilgun-Sherki, Y. & Melamed, E. The role of oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis: The need for effective antioxidant therapy. *J. Neurol.* **251**, 261–268 (2004).
  55. Ortiz, G. G. *et al.* Oxidative stress is increased in serum from Mexican patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Dis. Markers* **26**, 35–39 (2009).
  56. Ferretti, G. *et al.* Increased levels of lipid hydroperoxides in plasma of patients with multiple sclerosis: a relationship with paraoxonase activity. *Mult. Scler. J.* **11**, 677–682 (2005).
  57. Jamroz-Wisniewska, A., Beltowski, J., Stelmasiak, Z. & Bartosik-Psujek, H. Paraoxonase 1 activity in different types of multiple sclerosis. *Mult. Scler.* **15**, 399–402 (2009).
  58. Martínez, C. *et al.* Paraoxonase 1 Polymorphisms Are Not Related with the Risk for Multiple Sclerosis. *NeuroMolecular Med.* **12**, 217–223 (2010).
  59. Allain, C. C., Poon, L. S., Chan, C. S., Richmond, W. & Fu, P. C. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin. Chem.* **20**, 470–5 (1974).
  60. Kitchen, B. J., Masters, C. J. & Winzor, D. J. Effects of lipid removal on the molecular size and kinetic properties of bovine plasma arylesterase. *Biochem. J.* **135**, 93–9 (1973).
  61. Witherick, J., Wilkins, A., Scolding, N. & Kemp, K. Mechanisms of oxidative damage in multiple sclerosis and a cell therapy approach to treatment. *Autoimmune Dis.* **2011**, 164608 (2010).
  62. Mackness, M. I., Arrol, S. & Durrington, P. N. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett.* **286**, 152–4 (1991).
  63. Ayub, A. *et al.* Serum paraoxonase after myocardial infarction. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **19**, 330–5 (1999).
  64. Juretić, D. *et al.* Serum paraoxonase activities in hemodialyzed uremic patients: cohort study. *Croat. Med. J.* **42**, 146–50 (2001).



65. Karakaya, A., Suzen, S., Sardas, S., Karakaya, A. E. & Vural, N. Analysis of the serum paraoxonase/arylesterase polymorphism in a Turkish population. *Pharmacogenetics* **1**, 58–61 (1991).
66. Kurban S, Akpınar Z, M. İ. Multiple skleroz hastalarında serum paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri ile oksidatif stresin araştırılması. *Genel Tıp Derg* **20**, 13–17 (2010).
67. Kirbas, A., Kirbas, S., Anlar, O., Efe, H. & Yilmaz, A. Serum paraoxonase and arylesterase activity and oxidative status in patients with multiple sclerosis. *J. Clin. Neurosci.* **20**, 1106–1109 (2013).
68. Castellazzi, M. *et al.* Decreased arylesterase activity of paraoxonase-1 (PON-1) might be a common denominator of neuroinflammatory and neurodegenerative diseases. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **81**, 356–363 (2016).
69. Menini, T. & Gugliucci, A. Paraoxonase 1 in neurological disorders. *Redox Rep.* **19**, 49–58 (2014).
70. Zakrzewska-Pniewska, B. *et al.* Polymorphisms of paraoxonase 1 and 2 genes and the risk of multiple sclerosis in the Polish population. *Neurol. Neurochir. Pol.* **47**, 49–52
71. Sidoti, A. *et al.* Glyoxalase I A111E, paraoxonase 1 Q192R and L55M polymorphisms: susceptibility factors of multiple sclerosis? *Mult. Scler. J.* **13**, 446–453 (2007).
72. Jamroz-Wisniewska, A., Beltowski, J., Stelmasiak, Z. & Bartosik-Psujek, H. Paraoxonase 1 activity in multiple sclerosis patients during mitoxantrone therapy. *Acta Neurol. Scand.* **127**, e33–e36 (2013).
73. Jensen, G. E. & Clausen, J. Glutathione peroxidase activity, associated enzymes and substrates in blood cells from patients with multiple sclerosis--effects of antioxidant supplementation. *Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh).* **59 Suppl 7**, 450–3 (1986).
74. Nguyen, S. D. & Sok, D.-E. Oxidative inactivation of paraoxonase1, an antioxidant protein and its effect on antioxidant action. *Free Radic. Res.* **37**, 1319–30 (2003).