



**T.C.**  
**DİCLE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**MULTİPLE SKLEROZDA ATAK VE REMİSYON DÖNEMİNDE**  
**SERUM ENDOKAN DÜZEYİ**

**Dr. REZAN ALP**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DİYARBAKIR-2015**



**T.C.**  
**DİCLE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**MULTİPLE SKLEROZDA ATAK VE REMİSYON DÖNEMİNDE**  
**SERUM ENDOKAN DÜZEYİ**

**DR. REZAN ALP**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**YRD. DOÇ. DR.EŞREF AKIL**

**DİYARBAKIR-2015**

## ÖNSÖZ

*Uzun ve yorucu uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyerek özveriyle yol gösterici olan başta Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mehmet Ufuk Aluçlu olmak üzere tüm değerli bölüm hocalarıma,*

*Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin tüm aşamalarında desteğini esirgemeyen, tüm asistanlarına emek ve değer verdiğini her zaman hissettiren tez danışmanım, değerli hocam Yrd. Doç. Dr Eşref Akıl'a,*

*Birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım ve çok özleyeceğim değerli asistan arkadaşlarım Ünal, Asım, Berna, Gülsüme, Gülsenem ve ismini sayamadığım tüm hekim arkadaşlarıma;*

*Ekip olarak keyifle çalıştığımız hemşire, personel, teknisyen ve sekreter arkadaşlarıma; tezimin laboratuvar aşamasındaki emeklerinden dolayı Dicle Üniversitesi Biyokimya Anabilimdalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. İbrahim Kaplan'a ve laboratuvar çalışanlarına,*

*Sevgisi ve sabrıyla zor günlerimde hep yanımda olan çok değerli Annem Suzan, kardeşim Nefel, dostlarım Seher ve Erkan'a ve son olarak beni hiç yalnız bırakmayan sevgili eşim Vahhaç'a sonsuz teşekkürler.*

## ÖZET

**Amaç:** Multiple Skleroz (MS); merkezi sinir sisteminin yineleyici ya da ilerleyici, inflamatuvar, demiyelinizan, dejeneratif hastalığıdır. Genetik yatkınlık zemininde çevresel etmenler ve otoimmün yanıt hastalık patogenezinde suçlanan önemli faktörlerdir. Lezyonların perivasküler yerleşme eğilimli olması, endotel hasarını patogenezde suçlanan hedeflerden biri yapmıştır. Endokan ise inflamatuvar hastalıkların, vasküler ve endotelial hasarın, tümör progresyonu ve adezyonunun, anjiogenezisin önemli bir belirteci olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda Relapsing-Remitting Multiple Skleroz (RRMS) hastalarında remisyon ve relaps dönemlerinde ölçülen serum endokan, C-Reaktif Protein (CRP) ve Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR) düzeylerini karşılaştırmayı planladık. Bu çalışma ile RRMS hastalığının fizyopatolojisine, takip ve yeni tedavi yöntemleri açısından katkı sunmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda klinik ve tanısal testler sonucu 2010 Mc Donald kriterlerine göre kesin RRMS tanısı alan 53 remisyon, 30 atak ve atak sonrası RRMS hastası ve 44 sağlıklı gönüllü alındı. RRMS tanısı almış remisyon dönemindeki hastalardan ve sağlıklı kontrol grubundan bir kez, atak dönemindeki hastalardan atak sırasında ve ataktan bir ay sonra olmak üzere iki kez kan örneği alındı. RRMS hastalarında atak döneminde, ataktan bir ay sonra ve remisyon döneminde ölçülen endokan, CRP ve NLR düzeyleri kendi arasında ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Çalışılan parametreler hastalık süresi, atak sıklığı, Expanded Disability Status Scale (EDSS) , uygulanan tedavi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) lezyon yükü ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Endokan, CRP ve NLR düzeyi RRMS grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p<0,05$ ). Atak dönemindeki hastalarda serum endokan düzeyi, atak sonrası ve sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiki olarak yüksek bulundu. ( $p<0,05$ ). Serum CRP ve NLR düzeylerinde ise atak ile kontrol grupları arasında anlamlı fark vardı ( $p <0,05$ ). MS remisyon ve atak sonrası grup ile sağlıklı kontrol grubu arasında endokan, NLR ve CRP düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu

( $p>0,05$ ). Hastalık süresi, EDSS, atak sıklığı ve MRG lezyon yükü ile endokan, CRP ve NLR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktu ( $p>0,05$ ).Yapılan korelasyonlarda MRG lezyon lokalizasyonları ve EDSS skoru; hastalık süresi ve atak sıklığı arasında istatistiksel olarak güçlü pozitif bir ilişki vardı ( $p<0,001$ ).

**Sonuç:** Endokan MS hastalarında inflamatuvar sürece sekonder gelişen endotelial hasarın göstergesi olarak artmaktadır. Endokan atak tanısı açısından orta derecede iyi bir tanısal performans testidir şeklinde yorumlanabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Relapsing-Remitting Multiple Skleroz, Endokan, C-Reaktif protein, Nötrofil/lenfosit Oranı

## ABSTRACT

**Objectives:** Multiple Sclerosis (MS) an inflammatory, demyelinating and degenerative disease of central nervous system which can be progressive or relapsing. Environmental factors and autoimmune response are important effects can be blamed for pathogenesis of the disease on the genetic predisposition base. Perivascular lesions make vascular-endothelial damage the blamed target of pathogenesis. But, Endocan is defined as an important marker of inflammatory diseases, vascular and endothelial damage, tumor progression and adhesion, angiogenesis. In this research, comparison of serum endocan, C - reactive protein (CRP) and Neutrophil/ lymphocyte ratio (NLR) levels in remitting and remission periods of patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) was planned. The aim of this study was to contribute to physiopathology of RRMS disease in the sense of follow-up and new therapeutic approaches.

**Material and Methods:** 53 remission, 30 attack and post-attack patients with RRMS diagnosed with clinical and diagnostic tests based on 2010 Mc Donald's criteria by Department of Neurology of Faculty of Medicine of Dicle University and 44 healthy control-group were evaluated in this study. Blood samples were taken from patients with RRMS in remission and healthy control-group once, patients with RRMS in attack twice as during attack and one month after the attack. Endocan, CRP and NLR levels of patients with RRMS in attack, one month after the attack and remission were compared between each other and also with healthy control-group. The parameters had been worked were compared with duration of disease, attack frequency, Expanded Disability Status Scale (EDSS), applied treatment and Magnetic Resonance Imaging (MRG) lesion load.

**Results:** Endocan, CRP and NLR levels in patients with RRMS were significantly higher than healthy control-group ( $p < 0.05$ ). Serum endocan levels of patients in attack were statistically higher than patients in post-attack and healthy control-group ( $p < 0.05$ ). Serum CRP and NLR levels were significantly different

between patients in attack and healthy control-group ( $p < 0.05$ ). Besides there was no significant difference of levels of endocan, NLR and CRP between MS remission and post-attack group and healthy control-group ( $p > 0.05$ ). Furthermore, Endocan, CRP and NLR levels had no statistically significant correlation with duration of disease, EDSS, attack frequency and MRG lesion load ( $p > 0.05$ ). There were statistically strong positive relations between MRG lesion locations and EDSS score and also between duration of disease and attack frequency in the correlations conducted ( $p < 0,001$ ).

**Conclusion:** Endocan, in MS patients, increase as an indicator of endothelial damage that develops secondarily depending on inflammatory process. Endocan can be interpreted as a diagnostic performance test which is reasonably successful in terms of attack diagnosis.

**Key Words:** Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, Endocan, C-Reactive Protein, Neutrophil/Lymphocyte ratio

## İÇİNDEKİLER

### Sayfalar

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET .....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ .....	vii
TABLO LİSTESİ .....	viii
KISALTMALARLİSTESİ .....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Multiple Skleroz .....	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe .....	3
2.1.2. Epidemiyoloji .....	4
2.1.3. Etiyoloji ve Genetik .....	5
2.1.4. İmmünpatogenez .....	9
2.1.5. Klinik Özellikler .....	16
2.1.6. Sınıflandırma .....	19
2.1.7. Tanı .....	21
2.1.8. Ayırıcı Tanı .....	27
2.1.9. Tedavi .....	30
2.2. Multiple Skleroz ve Endokan .....	33
2.2.1. Solubl Adezyon Molekülleri .....	33
2.2.2. Endokan.....	34
2.2.3. Multiple Skleroz ve Vasküler Endotelyal Hasar.....	36
2.2.4. C Reaktif Protein ve NLR.....	42
3.GEREÇ VE YÖNTEM .....	43
3.1. Katılımcıların Seçimi .....	43
3.2. Çalışma Yöntemi .....	44
3.3. İstatistiksel Analiz .....	45
4.BULGULAR .....	47
4.1. Katılımcıların Özellikleri .....	47
4.2. MS Hasta Grupları ve Kontrol Grubunun Serum Endokan, CRP, NLR Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	49
4.3. RRMS Remisyon ve Atak grupları Serum Endokan, CRP, NLR Düzeylerinin Kendi Arasında Karşılaştırılması.....	50
4.4. MS Hasta Grubunda Hastalığı Tanımlayıcı Parametrelerin Serum Endokan, CRP, NLR Düzeyleri İle Karşılaştırılması ve Korelasyonlar.....	51
5.TARTIŞMA .....	55
6. SONUÇ .....	59
7. KAYNAKLAR .....	60

## ŞEKİL LİSTESİ

### Sayfalar

Şekil 1: MS etyopatogenezinde tespit edilen genler ve yüzdeleri.....	7
Şekil 2:Aktive lökositlerin merkezi sinir sistemine transendotelial geçişi.....	11
Şekil 3: Multiple Sklerozda otoimmün mekanizmalar ve patogenez.....	12
Şekil 4:Multiple sklerozda immün paternler.....	15
Şekil 5:Nörovasküler birim fonksiyonu (A), Akut MS lezyonu nörovasküler birim (B) , Kronik son dönem nörovasküler birim (C).....	41
Şekil 6:Hasta ve kontrol grupları cinsiyet dağılım grafiği.....	48
Şekil 7: Hasta grupları ve kontrol grubu ortalama serum Endokan düzeyi grafiği.....	51
Şekil 8:MS hastalık süresi ile MRGda lezyon yükü korelasyon eğrisi.....	53
Şekil 9:MS hasta grubu EDSS düzeyleri ile MRG lezyon yükü korelasyon eğrisi.....	53
Şekil 10: RRMS atak tahmininde CRP ve Endokan düzeyi ROC eğrisi.....	54

**TABLO LiSTESi**  
**Sayfalar**

<b>Tablo 1:</b> McDonald tanı kriterleri 2001/5.....	24
<b>Tablo 2:</b> McDonald 2001/5 kriterlerine göre alansal ve zamansal yayılım.....	25
<b>Tablo 3:</b> 2010 McDonald tanı kriterleri.....	26
<b>Tablo 4:</b> MS ve kontrol grubu sosyodemografik veriler ve hastalık tanımlayıcı özellikler.....	47
<b>Tablo 5:</b> MS hastalarında MRG bulguları ve tedavi tablosu.....	48
<b>Tablo 6:</b> RRMS ve Kontrol grubu Endokan, CRP, NLR düzeyi karşılaştırma Tablosu.....	49
<b>Tablo 7:</b> RRMS Atak ve Kontrol grubu Endokan, CRP, NLR düzeyi karşılaştırma tablosu.....	49
<b>Tablo 8:</b> RRMS Remisyon-Kontrol, Atak sonrası-Kontrol grupları Endokan, CR NLR düzeyi karşılaştırma tablosu .....	50
<b>Tablo 9:</b> RRMS Atak ve Remisyon grubu Endokan, CRP, NLR düzeyi Karşılaştırma tablosu.....	51
<b>Tablo 10:</b> MS hasta grubunda hastalık parametrelerinin karşılaştırılması.....	52
<b>Tablo11:</b> RRMS atak tahmininde CRP ve Endokan düzeyinde ROC eğrisi analizi.....	54

## KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

ACTH	: Adrenokortikotrofik Hormon
ADEM	: Akut Demiyelinizan Ensefalomyelit
APC	: Antijen Sunumu Hücreleri
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CADASIL	: Serebral Otozomal Dominant Arteriopati Subkortikal Enfarkt ve Lökoensefalopati
CECs	: Beyin Endotel Hücreleri
cIMT	: Karotit Arter İnterna-Media Kalınlığı
CLEC16A	: Ctype Lectin Domain Family Member 16 A
CRP	: C-Reaktif Protein
EAE	: Experimental Autoimmune Encephalomyelitis
EBV	: Epstein-Bar Virus
EDSS	: Expanded Disability Status Scala
ELAM-1	: Endotelyal Lökosit Adezyon Molekülü-1
EMP	: Endotelyal Mikropartiküller
ESM-1/ESCM-1	: Endotel Cell Spesifik Molekül 1
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FGF2	: Fibroblast Growth Faktör-2
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GWAS	: Genoma-Wide Association Studies
HGF/SF	: Hepatosit Growth Faktör/Scatter Faktör
HHV-6	: Human Herpes Virus-6
HLA	: Human Lökosit Antijen
hs-CRP	: High Sensitivity C reaktif protein
HUVEC	: İnsan Umbilical Ven Endotelyal Hücreleri
ICAM-1	: Intersellüler Adezyon Molekül-1
IFN- $\gamma$	: Interferon Gama
IL 1- $\beta$	: Interlökin 1 beta
IMT	: İmmunomodülatör Tedavi
INO	: İnternukleer Oftalmopleji

JCV	: John Cunningham Virus
KBB	: Kan Beyin Bariyeri
KİS	: Klinik İzole Sendrom
LFA-1	: Lenfosit Fonksiyon İlişkili Antijen-1
MAG	: Myelin İlişkili Glikoprotein
MHC	: Major Histokompatibilite Kompleks
MMP	: Matrix Metalloproteinaz
MOG	: Myelin Oligodendrosit Glikoprotein
MP	: Metilprednizolon
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	: Multiple Skleroz
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NAWM	: Normal Görünümlü Ak Madde
NCAM	: Nöral Cell Adezyon Molekülleri
NLR	: Neutrophil/Lymphocyte Ratio
NK	: Natural Killer
NMO	: Nöromyelitis Optika
NO	: Nitrik Oksit
OKB	: Oligoklonal Bant
PECAM-1	: Platelet Endotelial Cell Adezyon Molekül-1
PML	: Progresif Multifokal Lökensefalopati
RRMS	: Relapsing-Remitting Multiple Skleroz
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SSRI	: Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörü
Tjs	: Tight Junction
TNF- $\alpha$	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
VCAM-1	: Vasküler Cell Adezyon Molekül-1
VEGF	: Vasküler Endotelial Growth Faktör
VEP	: Görsel Uyarılmış Potansiyel
VLA-4	: Very Late Antijen-4
VZV	: Varisella Zoster Virus

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

MS; genç erişkinlerde görülen, genellikle atak ve remisyonlarla seyreden, merkezi sinir sisteminin farklı lokalizasyonlarını etkileyebilen, ciddi yeti yitimi ve iş kaybına yol açan, genetik ve çevresel etmenlerin karmaşık etkileşimleriyle ortaya çıktığı varsayılan; otoimmün, inflamatuvar, akson hasarı ve demiyelinizasyonla seyreden kronik bir hastalıktır. Genç erişkinlerde travmadan sonra en sık karşılaşılan önemli bir özürülük nedenidir. Yaşam kalitesini düşürmesi, yüksek tedavi ve rehabilitasyon maliyetleri nedeniyle toplumsal boyutta da önemi yüksektir (1,2).

MS'in patogenezi ve fizyopatolojisi tam olarak anlaşılammıştır ancak hastalığın genetik yatkınlık zemininde çevresel etkenler ve enfeksiyonlar ile tetiklenen otoimmün yanıtı sekonder olarak geliştiği düşünülmektedir. MS plaklarının oluşumunda önemli olabilecek mekanizmalar; otoimmünite, genetik yatkınlık, enfeksiyonlar, çevresel nedenler ve rastlantısal demiyelinizasyon olarak sıralanabilir (1,2). MS patolojisi ise beyin ve spinal kordda primer demiyelinizan plaklar ve yaygın inflamatuvar süreç olarak tanımlanmıştır. Aktif lezyonlarda T hücreleri, makrofajlar ve mikroglia hücreleri, proinflamatuvar sitokinler ve kemokinlerin artmış olması lokal inflamasyonu desteklemektedir. Bu durum öncelikle demiyelinizasyon sonrasında aksonal hasara yol açar (3,4).

MS fizyopatolojisinde önemli olacak nedenlerden bir diğeri, endotel hasar ve vasküler patolojidir. İnflamatuvar endotel disfonksiyon sonucu ortaya çıkan ve son yıllarda ölçülebilirliği saptanan endotelyal mikropartiküller (EMP) klinik açıdan dikkatleri üzerine çekmiştir. EMP, Tümör Nekrosis Faktör Alfa (TNF- $\alpha$ ) ve İnterferon Gama (IFN $\gamma$ ) gibi proinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonuna cevap olarak inflamasyona uğramış endotel hücreler tarafınca salınan membranöz veziküllerdir. Salgılanmış EMP'ler Vasküler Cell Adezyon Molekül-1 (VCAM-1), Intersellüler Adezyon Molekül-1 (ICAM-1) ve Platelet Endotelial Cell Adezyon Molekül-1 (PECAM-1) gibi ölçülebilen ana endotelyal molekülleri taşır. Yapılan araştırmalarda remisyon dönemi ile karşılaştırıldığında ataktaki MS hastalarının EMP-monosit kompleks sayısında anlamlı artış saptanmış ve bu durum MRG'da kontrast madde

tutulumu ile korelasyon göstermiştir. Ayrıca bu kompleksin transendotelyal geçiş hızını arttırdığı görülmüştür (5,6).

İlk olarak Endotel Cell Spesifik Molekül-1 (ESCM-1) olarak tanımlanan endokan yapısal olarak sisteince zengin dermatan sülfatın tekli zincirinden oluşan bir proteoglikandır (7). Endokan ilk kez endotelyal hücre kültürlerinde tespit edilmiştir. Anjiogenezis, kanser gelişimi ve lenfogenezisde rol oynadığı tespit edilmiştir. Bu proteoglikan vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) ve fibroblast growth faktör (FGF-2) gibi pro-anjiogenik; TNF $\alpha$  ve interlökin-1  $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) gibi proinflamatuvar moleküller tarafınca indüklenmektedir (8,9).

Son yıllarda yapılan çalışmalar endokanın; inflamatuvar hastalıkların, endotel ilişkili patolojilerin, tümör progresyonu ve adezyonunun, anjiogenezisin önemli hücre belirteci olabileceğini göstermiştir. Endokan; renal tübül, bronş, submukozal gland epiteli ve vasküler endotelyal hücrelerden sekrete edilmektedir (10,11). Sistemik inflamatuvar hastalıklarda ve sepsiste yüksek endokan düzeyi saptanması endokanın endotel hücre disfonksiyonu için markır olarak kullanılabilceğini düşündürmüştür.

Son yıllarda; MS fizyopatolojisinde anahtar rol oynayan immün mekanizmaların tetiklediği inflamatuvar sitokinlerin, endotel hasarını ve endotelyal markır düzeylerini arttırdığının gösterilmesi MS hastalarında endokan düzeyinin markır olarak kullanılabilceği fikrini doğurmuştur.

Biz bu çalışmamızda;

1. RRMS ile vasküler endotelyal adezyon moleküllerinden endokan arasındaki ilişkiyi,
2. Hastalık aktivitesi ve prognoz ile korelasyonunu ortaya koymayı ve MS'in tanı ve tedavisine katkıda bulunmayı amaçladık.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1.Multiple Skleroz**

#### **2.1.1 Tanım ve tarihçe**

MS, merkezi sinir sisteminin ak madde ön planda olmak üzere korteks ve derin gri maddesinin de etkilendiği, demiyelinizan plaklar ile karakterize yineleyici ya da ilerleyici kronik inflamatuvar ve dejeneratif hastalığıdır (1,2).

Birçok hekim tarafından ‘MS’ olarak adlandırılan MS hastalığını İngilizler ‘disseminated sclerosis’, Fransızlar ise ‘sclerose en plaques’ olarak adlandırmıştır. Sıklığı, kronikliği ve genç erişkinleri etkilemesi nedeniyle önemli hastalıklardan biri olmuştur (12).

MS ilk olarak yaklaşık 150 yıl önce tanımlanmıştır. 1880 ‘ li yılların ilk yarısına ait yeterli bilgi olmaması nedeniyle yeni tanımlanan bir hastalık olarak yorumlanmıştır (1,2). Tarihte ilk tanımlama, tarihi metinlerde 16 yaşında bacağına felç olan, baş ağrıları ve görme duyusunda zayıflama tariflenen Schiedam’lı St Lidvinia’ya (1380-1433) aittir. MS’in bundan sonra ilk tanımı 19. Yüzyılda Sir Augustus d’Este’nin tuttuğu günlükteki anlatımındadır (13). Bundan kısa bir süre sonra Robert Carswell (1793-1857) hastalığın ilk patolojik tanımını yapmıştır. Carswell, anatomi atlasında lezyonların patolojisini tanımlamasına rağmen, hastalık ile ilgili herhangi bir klinik özellik belirtmemiştir. Jean Cruveilhier klinik olgu sunumları ile birlikte MS’in tüm patolojik tanımını atlasında tanımlamıştır. 1849 yılında Freidrich Theodore von Frerichs, hastalığın klinik ve patolojik özelliklerini betimlemiş ve yaşayan olguda ilk klinik tanıyı koymuştur (1,2) .

1866’da Vulpian tanımlanan bu tabloya ‘sclerose en plaque’ adını önermiştir. Charcot ise klinik spekturumu ile birlikte histolojik görünümünü de tanımlamış; inflamasyon ve miyelin kaybının temel histopatolojik görünüm olduğuna dikkat çekmiştir. 1933’ te Rivers, Sprint ve Berry MS’in bir hayvan modeli olan ‘Deneysel

Allerjik Ensefalomyelit' (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis, EAE) deneyi ile MS'in immünpatogenezinine dair önemli katkılar sunmuşlardır (12,13). Evlin Kabat, 1948 yılında hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS) oligoklonal immünglobulinlerin arttığını göstermiş ve fizyopatolojide inflamasyonun önemine dikkat çekmiştir (14).

1965 yılında Schumacher, hastalığın ilk tanı kriterlerini belirlemiştir ve 1980' li yıllarda immünsupresif tedaviler gündeme gelmiştir. 1981 yılında ise Ian Young, MRG' in MS teşhisinde kullanılmasını gösteren bir makale yayınlamış, sonraki yıllarda Grossman, Gadolinyum- DPTA ajanı kullanarak bazı MRG lezyonlarının bu maddeyi tutarken bazılarının tutmadığını saptamıştır (14,15) . MRG ile ilgili gelişmeler hastalığın tanı ve takibindeki önemini gün geçtikçe arttırmaktadır.

### **2.1.2. Epidemiyoloji**

MS nadir görülen bir hastalık değildir. MS sıklığının kadınlarda, beyaz ırkta, aile öyküsü olanlarda, sosyoekonomik düzeyi gelişmiş toplumlarda arttığı belirtilmiştir. Belirtiler genellikle genç erişkinlik döneminde (20-40 yaş) ortaya çıkar ve çocukluk çağında ya da 50 yaşından sonra başlaması nadirdir (1,2).

Dünyada yaklaşık 2,5 milyon insan etkilenmiş olup, sadece ABD'de bu sayı 400.000 dir. Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika, Güney Kanada, Güney Avustralya ve Yeni Zellanda'da sıklığı artmıştır. Bu bölgelerdeki prevalans 60/100.000 düzeyindedir. En yüksek prevalans 300/100.000 ile Orkney Adaları'nda tespit edilmiştir. Beyaz ırk ve Avrupa kökenlilerde daha sık, siyah ırk ve Asya kökenlilerde daha seyrek olarak görülmektedir. Türkiye hastalığın sık görüldüğü Kuzey Avrupa ile nispeten seyrek görüldüğü Asya arasındaki bir bölgede konumlanmaktadır. Sıklığı 1/2500 olduğu tahmin edilmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar enlem artışı ile MS sıklığı arasında pozitif yönde bir ilişki olduğunu göstermiştir ( 16, 17,18).

Yüksek riskli bir bölgeden düşük riskli bir bölgeye göç eden kişilerin beraberlerinde kısmen de olsa mevcut risk düzeyini taşıdıkları ortaya konmuştur. Göç

yaşı 15'in üzerinde ise göç edilen ülkenin prevalansı; göç yaşı 15'in altında ise terk edilen ülkenin prevalansı ile uyumlu olduğu saptanmıştır. Prevelanstaki değişkenliğin beslenme alışkanlıkları, enfeksiyöz ajanlar, ısı-nem değişimleri, güneş ışığına maruziyet gibi çevresel etkenler ile açıklanabileceği belirtilmiştir.

MS hastalarının yaklaşık %15'inde ailede etkilenmiş başka bir birey vardır. En yüksek risk ise hastanın kardeşlerinde mevcuttur. Birinci derecede akrabalarda risk %3-5 oranında saptanmıştır. Monozigot ikizlerde bu oran %25-30'lara kadar çıkmaktadır, dizigotlarda ise %2-4 arasındadır (19).

### **2.1.3. Etyoloji ve Genetik**

MS etyolojisi halen net olarak bilinmemekle birlikte yapılan çalışmalar genetik yatkınlık zemininde, çevresel etkenlerin tetiklediği otoimmün yanıtı sekonder ortaya çıktığını işaret etmektedir. MS, genetiğe bakan yönü ile kompleks genetik hastalıklar grubunda yer almaktadır ve multifaktöriyel etki (gen-çevre etkileşimi) ile ortaya çıkmaktadır (3,4).

#### ***Genetik***

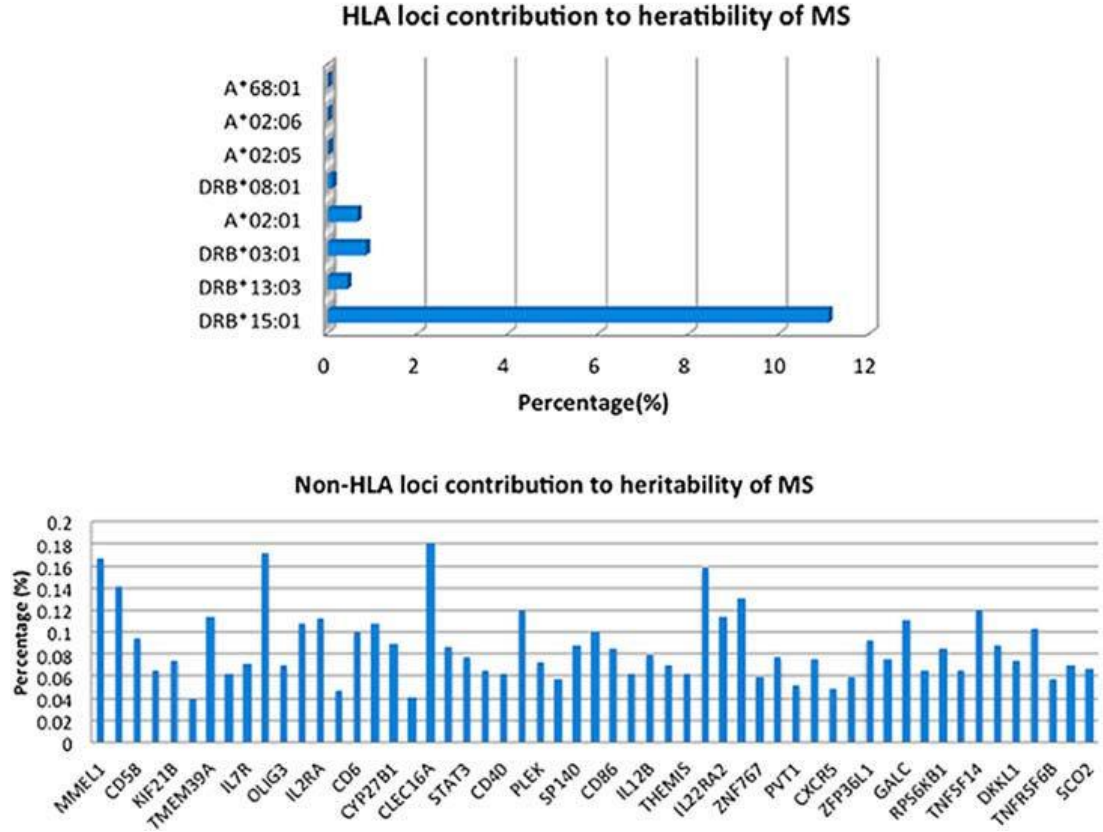
Hastalıktaki ailevi kümeleşme genetiğinin etyolojide önemli olabileceğini düşündürmektedir. Ailede etkilenme oranı %15'lere kadar çıkmaktadır. Özellikle ailesel olgularda yapılan genom boyu bağlantı çalışmaları MS'in genetik faktörlerinin aydınlatılması açısından ciddi bir öneme sahiptir. MS'in kalıtsal yönü, MS hastası olan ikiz eşleri üzerinde yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Monozigot ikizlerde sıklık %25-30, dizigot ikizlerde %2-4 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca ikiz çalışmalarında konkordansın mono ve dizigotik ikizlerde farklı olması, MS'in poligenik bir hastalık olduğunu düşündürmektedir (19).

MS'te ilk genetik incelemeler 1970'li yıllarda başlamıştır. Özellikle yeni sekans analiz yöntemlerinin gelişmesiyle yapılan genom boyu bağlantı çalışmaları genome-wide association studies (GWAS) MS ile ilgili çok sayıda lokus ve gen tanımlanmasını sağlamıştır. Bu çalışmalar genetiğinin MS'e yatkınlık oluşturduğunu

güçlü bir şekilde desteklemektedir. En iyi tanımlananlar CD6, CD25, CD40, CD226, Ctype lectin domain family member 16 A (CLEC16A) , glypican 5 (GPC5), CD58, ectopic viral integration site 5 (EVI5) , tyrosine kinase 2 (TYK2) ve tumor necrosis faktör receptor superfamily member 1A (TNFRSF1A) şeklinde sıralanabilir (20) (Şekil-1).

MS etyolojisinde genetik faktörlerin rolüne ait başka bir veri, MS hastalarında bazı antijenlerin kontrollere oranla daha sık görülmesidir. Bilinen en güçlü ilişki 6. kromozomdaki DR bölgesinde gösterilmiştir. Bu antijenlerin hastalık sıklığı ile ilişkili olduğu gösterilse bile varlıkları şart değildir. MS'te tespit edilen başlıca gen belirleyiciler HLADR2, DR3, A3, B7, DR15, DQ6, DW2'dir. En önemli ilişki HLADR2 ile tespit edilmiştir. Ülkemizde ise farklı sonuçlar elde edilmesine rağmen en önemli ilişki DR2-DR4 ve DQ2-DR14 ile bulunmuştur (16, 21, 22).

MS genetiğinde henüz ortaya çıkarılmamış ve bilinmeyen birçok gen ve lokuslar olduğu bilinmekte ve bu durumun aşılması ve çözülmesi gereken, zaman isteyen genetik konular olduğu düşünülmektedir. Bunlar gen-gen etkileşimleri, gen-çevre etkileşimleri, epigenetik faktörler, yaygın varyantlar olarak sıralanabilir. Genetik danışmanlık, yakın akrabalarında ya da aile öyküsü pozitif olan bireylerde genel popülasyona göre artmış MS riskini taşımaları ve bir sonraki nesile aktarımın olası riskinin öngörülebilmesi açısından önemlidir (21,22) .



**Şekil 1:** MS etyopatogenezinde tespit edilen genler ve yüzdeleri (23).

### *Virüsler*

Birçok çalışma MS sıklığının çevresel etkenlere göre de değişiklik gösterdiğini desteklemektedir. Göç eden topluluklarda yapılan çalışmalar, çevresel etkinin ve erken yaşta enfeksiyon maruziyetinin MS gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Kuzey Amerika, İngiltere ve Kanada’da yapılan çalışmalarda yüksek sosyoekonomik durumun MS sıklığı arttırdığı belirtilmiştir (24).

Birçok otoimmün hastalığın etyopatogenezinde virüslerin de rol almakta olduğu yapılan hayvan deneyleri ile desteklenmiştir. MS ile en fazla ilişkilendirilen mikro organizmalar Epstein-Bar virüs (EBV) ve Human Herpes virüs 6 (HHV-6) olarak belirtilmiştir. Bu birliktelik virüslerin self antijenlerinin myeline benzerliğinden kaynaklanmaktadır. Myeline karşı olan immün toleransın bozulması otoimmün reaksiyonları başlatmakta ve patolojik sürece zemin hazırlamaktadır (25). Variscella

zoster virüs (VZV) ile yapılan bir çalışmada MS atak sırasında incelenen BOS örneklerinde VZV-DNA ile uyumlu viral parçacıkların saptandığı raporlandırılmıştır (26).

### ***Sigara***

MS için risk faktörü olduğu saptanan çevresel etkenlerden bir diğeri sigaradır. Sigaranın RRMS formundan sekonder progresif MS formuna dönüşümü hızlandığına destekleyen çalışmalar vardır. Ayrıca sigaranın solunum yolu enfeksiyonlarının geçirilme sıklığını arttırarak MS etyopatogenezinde rol alan enfeksiyöz ajan maruziyetini ve otoimmün mekanizmaların tetiklenme eşiğini düşürdüğü tespit edilmiştir (27,28).

### ***Hormonlar***

Östrojen seviyesinin yüksekliği T hepler 2 (Th2) oluşum yolağını arttırarak anti-inflamatuar etki sağlamakta ve bu etki gebelik döneminde atakların azalmasını açıklamaktadır (28).

### ***D Vitamini***

D vitamininin etki mekanizması tam olarak bilinmese de çalışmalar MS'in tedavisi ve önlenmesinde etkin olduğunu göstermiştir. RRMS hastalarında yapılan bir çalışmada her 10 nmol/Lt lik artışın relaps riskinde %14'lük bir düşüşe neden olduğu belirtilmiştir. Kanada'da Banwell ve arkadaşlarının yaptığı başka bir retrospektif çalışmada ise 302 akut demiyelinizan sendrom tanısı alan çocuğun üç yıllık takibinde D vitamini düşük olan çocuklarda MS'in ortaya çıkma riskinin anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir (29).

Ayrıca cerrahi girişimler, travma, anestezi, evde evcil hayvan besleme, dişlerdeki gümüş amalgam dolgulardaki civa, kimyasal ajanlar, kaza, organik çözücüler, aşular, gebelik, iklimsel değişiklikler gibi çevresel faktörlerin de MS etyopatogenezinde, klinik formlarında ve prognozda etkili faktörler olabileceği öne sürülmüştür.

#### 2.1.4. İmmünpatogenez

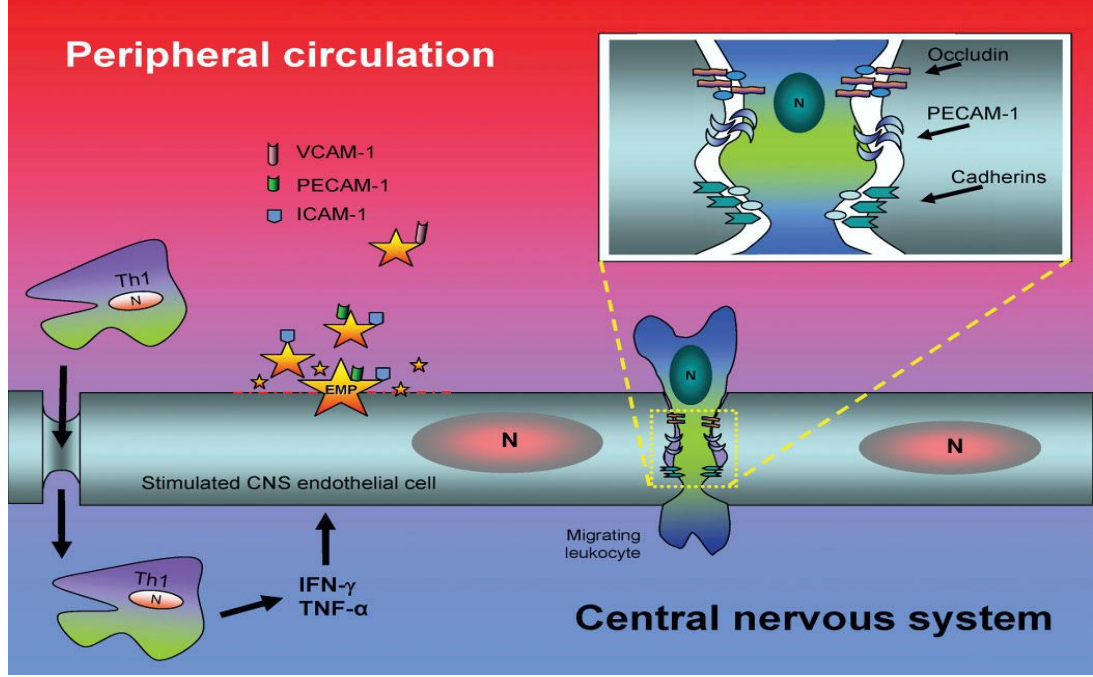
Yukarıda da belirtildiği gibi MS'in etyopatogenezinde, birden çok gen ve çevresel faktörün karşılıklı ve karmaşık etkileşimi belirleyici olmaktadır.

MS lezyonlarının histopatolojik çalışmaları ve MS hastalarının serum ve BOS incelemelerindeki immünolojik belirteçler, MS'in otoimmün bir hastalık olduğunu düşündürmektedir. Bir virüs, bakteri veya çevresel toksin genetik olarak duyarlı kişilerde immün yanıtı aktive edebilir (2,3). MS lezyonlarının en önemli özelliği demiyelinizasyonun ön planda olmasıdır. Demiyelinizasyonun yanı sıra izlenen aksonal hasar ise nörolojik kayıpların temel nedenidir. MS lezyonlarında sırasıyla kan beyin bariyeri (KBB) hasarı ve hücre infiltrasyonu, demiyelinizasyon, astrositoz, aksonal hasar ve sınırlı remiyelinizasyon görülür. MS inflamatuvar, demiyelinizan ve nörodejeneratif bir hastalıktır (30, 31, 32).

İmmün mekanizmalardan bahsedecek olursak, Th hücreleri tüm antijen-spesifik immün cevapta merkezi bir role sahiptir. Th hücrelerinin Th1, Th2, Th17, CD8 sitotoksik gibi birçok alttipi mevcuttur. Th1 ve Th17 pro-inflamatuvar, Th2 ise anti-inflamatuvar etkinliğe sahiptir. Bu dengenin inflamasyon yönünde olması atak dönemlerine, anti-inflamatuvar mekanizmalar lehine olması remisyon dönemlerine neden olmaktadır. Th1 hücreleri hücre sel bağışıklık yanıtında ana role sahiptir, tümör ve intrasellüler patojenlere karşı immün yanıtta rol oynarlar. Bu hücreler interferonlar, interlökin-2 (IL-2) ve TNF- $\alpha$  salınımını sağlarlar. Otoimmün hastalıklarda Th1 hücreleri vücudun kendi proteinlerine karşı aktive olurlar. MS, tip1 diabetes mellitus ve inflamatuvar barsak hastalıkları Th1 hücreleri aracılığı ile oluşan otoimmün hastalıklardır. Th2 hücreleri ise antikör aracılıklı immün yanıtta rol alırlar ve IL-4 ve IL-10, TGF $\beta$  sekrete ederler. Bakteri ve parazit gibi ekstrasellüler patojenlere konak yanıtında Th2 hücreleri gerekmektedir (33). İnterlökin-1 (IL-1) ve IL-6 tarafınca indüklenen ve daha sonra antijen prezente eden hücreler (APC) tarafınca salgılanan, IL-23 tarafından geliştirilen üçüncü bir yol olarak Th17 tanımlanmıştır. Bu hücre IL-17 üretmektedir ve TNF- $\alpha$  Granülosit-Makrofaj Stimüle Edici Faktörün (GM-CSF) olduğu çok sayıda sitokin üretir, bunlar EAE gelişiminde önemlidir.

MS'te otoimmün mekanizmalar genetik yatkınlık zemininde çevresel tetikleyiciler ile harekete geçen APC'lerin CD4+ T lenfosit hücrelerine ilgili antijenleri sunmasıyla başlamaktadır. Bu aktivasyon pro-inflamatuar Th ve alt tiplerinin üretimlerini arttırmasına neden olur. Sistemik immün yanıtın merkezi sinir sistemine (MSS) etkisi özelleşmiş KBB nedeniyle periferik inflamatuvar yanıtın farklıdır. Bu özgün yapı mitokondriden zengin, endotel hücrelerinin birbirine sıkıca bağlandığı ve periferik endotel hücrelerine göre daha az pinositik veziküllere sahip olan endotel, perivasküler makrofajlar ve astrositik ayaklı sonlanmalardan oluşan kompleks bir yapıdır. MSS'ne lökosit girişi için en önemli yol KBB yoluyla kandan perivasküler aralığa geçiştir (32,34).

Otoreaktif T hücreleri; MSS venüllerinin endotelial yüzeyindeki adezyon molekülleri, proteazlar ve kemokinler yardımıyla bozulmuş KBB üzerinden geçiş yaparlar. Lökositlerin transendotelial migrasyonlarını sağlayan mekanizma; selektinler ve onların ligandları, integrinler, endotelial hücre adezyon molekülleri, kemokinler ve matriks metalloproteazların (MMP) etkisiyle gerçekleşmektedir. Lökositlerin yuvarlanması, adezyonu ve diapedezi, VCAM-1 ile çok geç aktivasyon molekülü-4 (VLA-4) ve ICAM-1 ile lenfosit fonksiyonu ilişkili antijen-1 (LFA-1)' in etkileşimleri aracılığıyla gerçekleşir (Şekil-2).

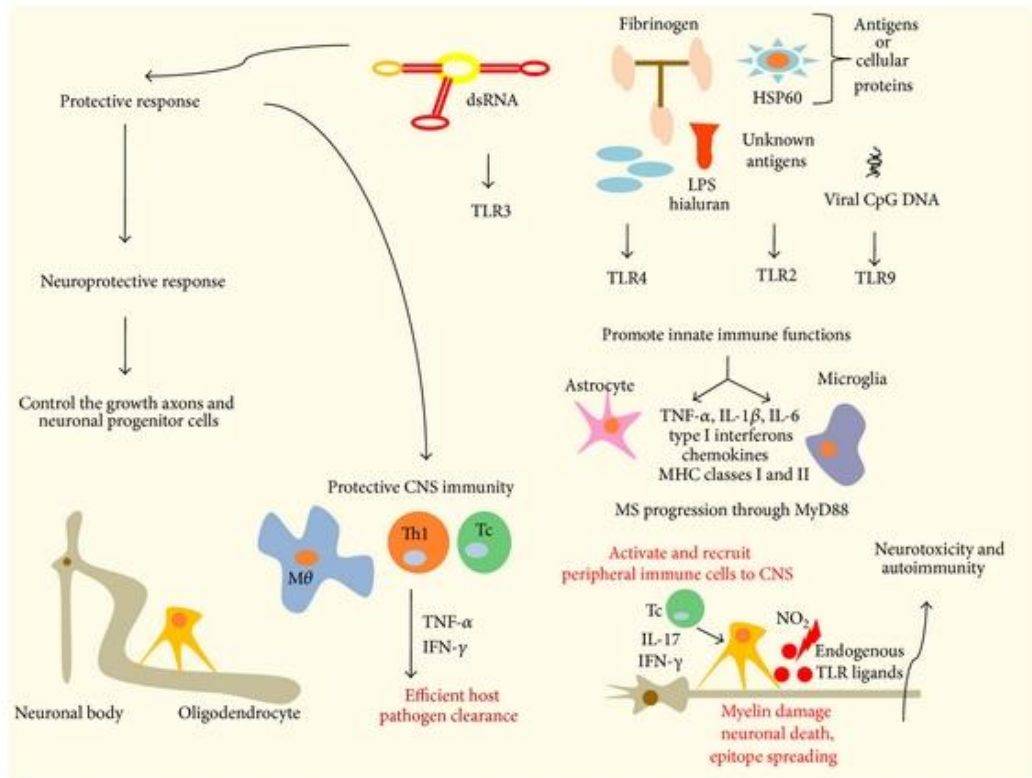


**Şekil 2:** Aktive lökositlerin merkezi sinir sistemine transendotelial geçişi(5)

Lökositler endotelial bariyerden geçtikten sonra bazal membranların degradasyonuna ve yeniden biçimlendirilmesine aracılık eden proteazlara eksprese olurlar. Bu süreçte MMP (özellikle MMP-9) rol oynar. MMP'lerin ayrıca myelin komponentlerinin proteolizi ve sitokin üretiminin regülasyonu gibi başka fonksiyonları da bulunmaktadır. MSS'ne geçen aktive T lenfoistler antikor sunan hücreler (makrofaj ya da mikroglia) ile etkileşir. MSS'de hedef antijenlerin myelin bazik protein, proteolipid protein, myelin ile ilişkili glikoprotein, myelinoligodendrosit glikoprotein, ve S-100 proteini olduğu tahmin edilmektedir. APC yüzeylerinde, Human Leukosit Antijen Class II (HLA-II) molekülü bulundurur. Th reseptörü, antijen ve HLA-II moleküllerini içeren kompleks oluştuğu zaman, CD4 Th1 hücrelerini aktive ederler. CD4 Th1 hücreleri ise IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-12, IL-23 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini sağlar. Bu immün hücreler; inflamatuvar sitokinler, proteazlar, serbest radikaller, antikorlar, nitrik oksit, glukomat ve diğer stresörleri oluşturur ki bunlar toplu halde myelin ve oligodendrositlerdeki hasardan sorumludur (34,35) (Şekil-3).

Aktive lökositlerin MSS'ne diğer geçiş yolları koroid pleksustan beyin omurilik sıvısına geçiş ve pial yüzde bulunan post-kapiller venüller yoluyla subaraknoid alana geçiş şeklindedir.

MS patogenezinde hümmoral immunitenin rolüne yönelik yapılan çalışmalarda B hücrelerinin önemi vurgulanmaktadır. MS ile B hücreleri arasındaki ilişki 1950 yılında Kabat tarafından MS' li hastalarda intratekal immunglobulin sentezinin bildirilmesi ile saptanmıştır. MS için spesifik olmasa da intratekal immunglobulin, MS'li hastaların %90'ından fazlasında saptanmaktadır. B hücrelerinin; antijeni yakalama ve T hücrelerine sunumu, sitokin sentezi, antikor salgılanması, demiyelinizasyon, doku hasarı ve remiyelinizasyon üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir (25,36).



Şekil 3: MS'te otoimmün mekanizmalar ve patogenez (37).

Yukarda bahsedilen otoimmün mekanizmaların patolojik kesitlere yansması ise zengin bir karaktere sahiptir. MS'in patolojik anatomik işareti serebral ya da medulla spinaliste bulunan plaklardır. Beynin makroskopik muayenesinde, değişen derecelerde atrofi ve ventriküler dilatasyon görülürken, medulla spinaliste MS plakları görülebilir. Serebral kesitlerde taze ve aktif plaklar pembe-sarı renkte, eski plaklar ise kirli beyaz-gri renkte tespit edilmiştir. Lezyonlar genellikle 1-2 cm çapında olup bazen birleşerek geniş plaklar oluşturmaktadır. Plaklar sıklıkla periventriküler ak madde, arka fossa, beyin sapı ve medulla spinaliste lokalize görünümündedir. Bununla birlikte çok sayıda küçük plak mikroskopik incelemede intrakortikal lifleri etkilemiş olarak kortekste saptanır (30,38).

**Akut MS plağı:** Venüller etrafında yerleşimli plak çevresinde; makrofaj, lenfosit, immünglobulin ve plazma hücrelerinin bulunduğu, ödemin eşlik ettiği yoğun inflamatuvar yanıt ile karakterizedir. Myelin yıkım ürünlerinin temizlenebilmesi için makrofajlar merkezi bölgede yoğunluktadır. İnflamasyon ilerleyen dönemlerde aksonları da etkilemektedir. Akut MS plaklarında bir süre sonra kısmi remiyelinizasyon gelişir ve MS atağı ile birlikte dir. Akut MS plaklarının erken bulgularından biri KBB'nin bozulduğunu gösteren MRG görüntülemeleridir. Aktif lezyonlar incelendiğinde hastaların dört farklı immunopatolojik tip gösterdikleri Lucinetti ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tespit edilmiştir. (Şekil-4)

Tip 1: Makrofajla ilişkili demiyelinizasyon

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

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

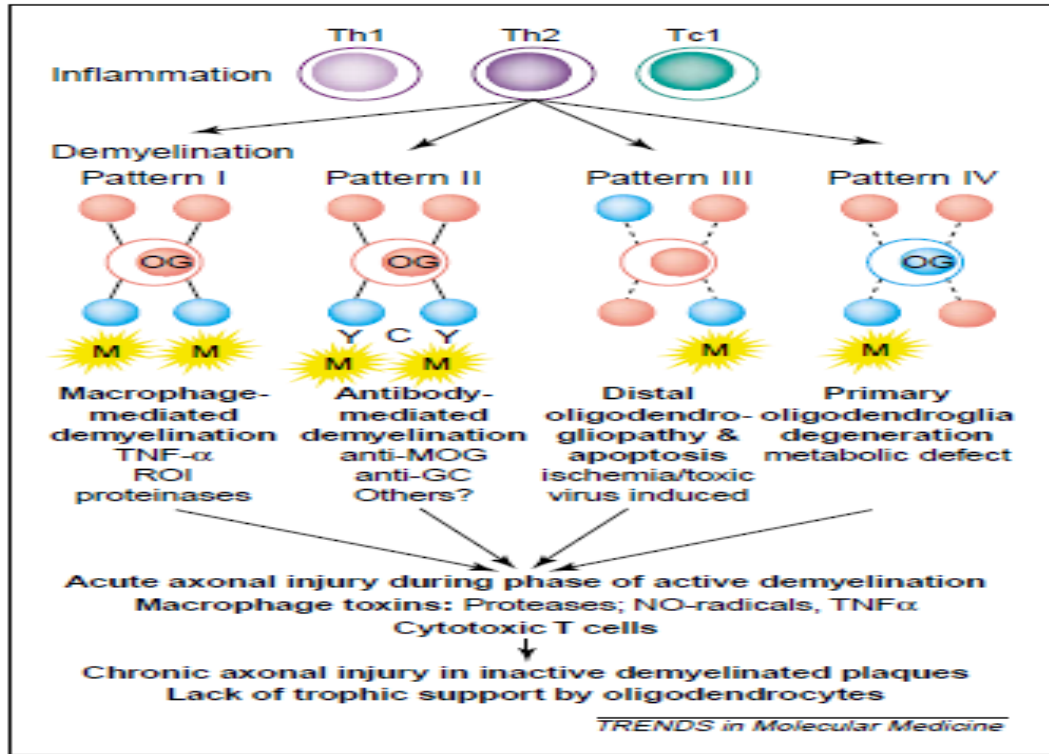
Tip 4: Makrofaj ilişkili demiyelinizasyon ve beraberinde plak, ak maddede oligodendrosit dejenerasyonu

Tüm MS tipleri içinde en sık gözlenen patolojik alt grup kompleman ve IgG depolanması ve inflamatuvar infiltratların olduğu tip-2'dir. RRMS ve Sekonder progresif MS hastaları arasında tip-2 dışında tip-1 ve tip-3 de görülmektedir. Tip-4 ise sadece Primer Progresif MS ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada; hastalar arasında heterojenite gözlenmesine rağmen, aynı hastadaki tüm lezyonların aynı tipte immunopatolojik patern gösterdiği belirtilmiştir (35,38).

**Kronik aktif MS plağı:** Merkezi plak bölgesinde geçirilmiş olaylara ait değişiklikler, plak çevresinde ise aktif demiyelinizasyon-remiyelinizasyon aktivasyonu vardır.

**Kronik sessiz MS plağı:** Plakta demiyelinizasyon bulgusu yoktur. Fibriler gliosis ve demiyelinize aksonlar mevcuttur. Astrositik proliferasyon eşlik eder.

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



**Şekil 4:** Multiple Sklerozda immün paternler (39)

Araştırmacılar 1800'lü yıllardan itibaren damar yapısı ile inflamatuvar demiyelinizasyon ve aksonal kayıp arasındaki ilişkiye dikkat çekmiştir. MS'te plakların periventriküler yerleşmesi ve miyelinin bulunmadığı retina venleri etrafında da inflamasyon olması MS patofizyolojisinde vasküler hasarın rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Yapılan incelemelerde önemli destekleyici veriler saptanmasına karşın inflamatuvar demiyelinizasyon ile beyin damar yapısı arasındaki ilişki net olarak tespit edilememiştir (30,38). Bu konuda yapılan başka bir çalışmada ise kronik serebrospinal venöz yetersizliği Jugular Ven ve Azygos Veninde tıkanıklık bulunan MS hastalarında anjioplasti yapılarak ve stent konularak aydınlatılmaya çalışılmıştır. Ancak mevcut bilgiler venöz yapılarıdaki patogenezin sebep mi yoksa sonuç mu olduğu hakkında kesin bilgi vermemektedir (40). Yeni çalışmaların ve analizlerin yapılması bu konuya katkı sunması açısından önemlidir.

### 2.1.5. Klinik Özellikler

MS'in klinik olarak karakteristik özelliği, genellikle atak ve remisyonlarla seyretmesinin yanı sıra MSS 'de birden fazla lezyona ait klinik yansımaların belirti ve bulgularının birlikte ortaya çıkmasıdır. Bu belirtilerin yavaş yavaş azalması ya da ortadan kaybolması ise tipiktir (41). MS'in klinik bulguları ortaya çıkmadan birkaç ay önce önce bazı hastalarda aşırı yorgunluk, enerji kaybı, kilo kaybı ve müphem kas ve eklem ağrılarının bulunduğu görülmüştür.

Atak; akut veya subakut başlangıçlı, günler ve haftalar içerisinde en yüksek düzeye ulaşan ve sonrasında semptom ve bulgularda farklı düzeylerde düzelmenin olduğu nörolojik defistlerdir. Atak için minimum süre 24 saattir ve iki atak arasında en az bir aylık süre olmalıdır. Psödoatak kesinlikle dışlanmalıdır. Psödoatak; enfeksiyon, yoğun stres, uykusuzluk, açlık, mensturasyon ve benzeri durumlarla tetiklenen daha önce yaşanmış semptomların belirginleşmesi veya kötüleşmesi durumudur.

**Duyusal belirtiler:** MS'de en sık ve ilk dönemlerde ortaya çıkan belirtilerdir. Hastaların %90'ında görülmekle birlikte hem pozitif duysal belirtilere (dizestezi, allodini) hem de negatif duysal belirtilere (hipostezi) neden olmaktadır. Bu belirtiler MS lezyonunun bulunduğu yer ile ilişkilidir. Duyusal medulla spinalis sendromları ve Oppenheim'in kullanılmayan el sendromu sık karşılaşılan tablolardır. Bu tabloda subjektif uyuşukluğun yanı sıra diskriminatif ve proprioseptif işlev kaybı olması el yazısında ve objeleri tutmada güçlükler yol açar. Sorumlu lezyon, servikal medulla spinaliste ya da beyin sapında lemniskal yollardadır. Bu sendromlara eşlik eden L'hermitte bulgusu ise boyun fleksiyona gelince ortaya çıkan, ekstremitelere veya sırtta doğru yayılan elektriklenme hissi olarak tariflenmiştir. MS'te görülen sık duysal belirtilerdendir. İlk kez Babinski tarafından servikal travması olan bir hastada tarif edilmiştir. %5 oranında ise trigeminal nevralji eşlik eder. Ağrının karakteri ve niteliği primer trigeminal nevraljiden ayırt edilemez ancak bilateral olması kuvvetle MS'i düşündürmelidir. Kalıcı duyu kusuru ise genellikle alt ekstremitelerde derin duyu kaybı şeklindedir (12, 42).

**Motor belirtiler:** Kortikospinal ve kortikobulber traktusların etkilenmesi ile oluşan paraparezi, hemiparezi ya da tek ekstremitede zaaf sık karşılaşılan belirtilerdir. Alt ekstremitede daha sık etkilenmektedir. Çoğunlukla derin tendon reflekslerinde canlılık, Babinski pozitifliği ve klonus gibi patolojik bulgular saptanabilir. İlk dönemlerde spastisite görülmesede ilerleyen yıllarda hastaların %70 kadarında spastisite saptanır. Spastisite sonucu fleksiyon kontraktürleri gelişebilir bu durum oturma ve hareket etme yeteneğini azaltmaktadır (2,42).

**Optik nöropati:** Optik nörit MS hastalarının %25'inde başlangıç belirtisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Birkaç gün içinde gelişen göz çevresinde ağrının eşlik ettiği bulanık görme en sık belirtidir. Görme keskinliğinde azalma, renk algılamasında bozulma, görme alanı testinde santral veya parasantral skotomlar görülebilir. Göz dibi muayenesi ise genellikle normaldir (Retrobulber Nörit). Ancak bazen optik sinir başında şişmeyle beraber hemoraji ve eksüdalar (Papillit) ya da venöz kılıflanma ortaya çıkabilir. Uthoff fenomeni (vücut ısısı arttığında görmenin bulanıklaşması ve kısa süre içinde düzelmesi) görsel belirtilere eşlik edebilir. Bazen öykü olmaksızın ilerleyici görme bozukluğu, görsel uyandırılmış potansiyel incelemeleri (VEP) ile ortaya konabilir. MS'te görülen diğer görsel semptomlar; diplopi, nistagmus, internükleer oftalmopleji ve afferent pupil defektidir (1, 12, 43).

**Serebellar Sistem ve Beyinsapı Bulguları:** Serebellar semptomlar hayat kalitesini en olumsuz etkileyen belirtilerdir. En sık rastlanan bulgular serebellar tremor, dizatri, dismetri, disdiadokokinezi, ataksi, nistagmus, kompleks motor hareketlerin bozulması ve titubasyondur. Serebellar bulgular genellikle tam remisyona girmez. Erken başlayan serebellar ataksi kötü prognoz göstergesidir. Beyin sapı bulgularından en sık görüleni horizontal nistagmustur. MS'in en karakteristik bulgularından biri de internükleer oftalmoplejidir (INO). Medial longitudinal demet lezyonları INO'ya yol açabilir ve MS hastalarda diplopinin en sık nedenidir. Lateral bakışta horizontal diplopi meydana gelir. Bilateral INO, MS'i kuvvetle destekleyen bir bulgudur. Fasial paralizi, miyokimi ve blefarospazm nadir de olsa görülmektedir (44,45).

**Genitoüriner sistem belirtileri:** Üriner disfonksiyon hastalığın ilk dönemlerinde %5 sıklıkta görülürken ilerleyen dönemlerde bu oran %80'lere kadar çıkmaktadır. Yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir. Sık idrara çıkma, urgency, damlama şeklinde idrar kaçırma ile karşılaşılabilir. Bu işlevsel bozukluklar detrusor kası ve sfinkter dissinerjisine yol açarak yüksek basınca sekonder hidronefroz ve kronik renal yetmezliğe yol açabilir. Ayrıca sık enfeksiyon nedenlerindedir.

Seksüel disfonksiyon her iki cinstede görülmekte ve erkeklerde azalmış penil his nedeniyle ereksiyon sağlama ya da sürdürmede güçlük, kadınlarda ise vajinal lubrikasyon ve his azalması görülebilir. Genellikle sık sorgulanmayan bir durumdur ve psikiyatrik ek patolojilerle klinik daha derinleşmektedir (45).

**Kognitif bozukluklar:** Kognitif disfonksiyon MS hastalarının %40-70'inde mevcuttur. Bellek bozulması, dikkatsizlik, yavaş bilgi işleme, kavramları özetlemekte ve soyutlamada güçlükler mevcuttur. Sentrum semiovale, subkortikal yapılar ve periventriküler alanda yoğunlaşmış olan demyelinizan plakların, korteks ile subkortikal yapılar arasındaki bağlantıyı bozarak kognitif bozukluklara yol açtığı tahmin edilmektedir. MRG'de görülen total lezyon yükü kognitif bozulmanın derecesiyle korelasyon gösterebilir. Zeka ve dil işlev bozukluğu genellikle eşlik etmez (46).

**Psikiyatrik belirtiler:** MS hastalarının büyük bir çoğunluğunda affektif bozukluk olduğu tespit edilmiştir. En sık izlenen ise depresyondur. Sıklıkla kronik ve prognozu kötü formlara ikincil gelişmektedir. Depresyondan çok daha nadir görülmekle birlikte bipolar bozukluk, anksiyete, anormal gülme ve ağlama atakları ve öfori MS hastalarında siktir.

Kronik yorgunluk (fatigue) ise MS hastalarında %84 oranında görülmektedir. Psikiyatrik hastalıklar; uyku problemleri ve üriner disfonksiyona sekonder de ortaya çıkabilir. Uyku bozukluğu normal popülasyondan daha sık izlenir. Bunların yanında sosyal çekilme, disinhibisyon ve apati eşlik edebilir (47).

**Diğer belirtiler:** MS hastalarında birkaç dakika süren, gün içinde tekrarlayan nörolojik defisit atakları görülebilir. Nadir olmakla birlikte MS için tipiktir. En sık görülenler; trigeminal nevralji, hemifasiyal spazm, dizatri, diplopi, ataksi, paroksizmal ağrı, dizestezi, kaşıntı ve ağrılı tonik spazmlardır. Tonik spazmlar 30-90 saniye arası süren vücudun genellikle bir yarımında olan kasılmalardır. MS’te ikinci en sık görülen hareket bozukluğu olan tonik spazmlar ekstremitelerin tek taraflı distonik postürünün olduğu stereotipik, bazen ağrılı ataklardır. Huzursuz bacak sendromu da MS hastalığına eşlik edebilir. Hastaların bir kısmında otonomik etkilenmeye ve pelvik spastisiteye sekonder olarak konstipasyon ve diyare atakları görülmektedir (44,45).

MS hastalarında epilepsi sıklığı %2 ile %7,5 arasında değişmektedir. Normal popülasyonla karşılaştırıldığında epilepsi gelişme riskinin üç kat fazla olduğu bildirilmiştir. Nöbetler, kortikal ya da subkortikal lezyonlardan kaynaklanmaktadır. Hastalarda %80 oranında ekstremitte ağrıları eşlik eder. Ağrılara neden olan genellikle medulla spinalis tutulumudur (48).

#### **2.1.6. Sınıflandırma**

Hastalığın klinik seyri temel alınarak dört temel form belirlenmiştir. Biyolojik belirteçler ve MRG bulguları formlar arasında ayırım yapamamaktadır. Bunların haricinde otopside veya MRG’de saptanan, fakat klinik bulgusu olmayan asemptomatik MS olguları belirtilmiştir.

**1. RRMS:** %85 oranında görülür. Ataklar tam veya sekel bırakarak düzelir. Ataklar arasında stabil ve progresyonun izlenmediği periyodlar mevcuttur. Bu hastaların %5-10 gibi bir kısmında bening gidiş olarak belirtilen, hafif ataklar, atak sonrası tam iyileşme veya yıllar içinde çok az dizabilite artışı vardır. 10 yıl içinde %50-80 oranında sekonder progresif MS’e geçiş gözlenir.

**2. Sekonder Progresif MS (SPMS):** Önceleri RRMS gibi seyir gösterir ancak daha sonra ataklardan bağımsız progresyon gösteren nörolojik bozukluk şeklinde seyreder. Kadınlarda daha sık görülür. Progresyon dönemi 35-40 yaşlarında başlar.

**3. Primer Progresif MS (PPMS):** %5-10 sıklıkla görülür. Hastalığın başlangıcından beri yavaş ve sürekli ilerleme gösteren nörolojik fonksiyonlarda kötüleşme mevcuttur. Her iki cinste eşit görülür. 35-40 gibi daha ileri yaşlarda başlar. Kognitif bozukluk daha az görülür.

**4. Relapsing Progresif MS (RPMS):** %5'den daha az görülür. Hastalığın başlangıcından itibaren sürekli nörolojik kötüleşme gösteren ancak arada atakların gözleendiği klinik formdur.

Hastaların %80'inde yıllar içinde kötüleşme gözlenir. Bu klinik progresyonu ve özür lülüğü belirlemek için kullanılan parametre Kurtzke'nin genişletilmiş dizabilite durum skalasıdır (EDSS). Bu skala ile sekiz farklı fonksiyonel sistemdeki yetersizlik ölçülmektedir. EDSS'nin '0' olması normal nörolojik muayeneyi, '10' olması ise MS'e bağılı ölümü gösterir. Genel olarak EDSS değeri 3,5 ve altında olan hastalarda minimal dizabilite, 3,5-6 arası olan hastalarda orta derece dizabilite, 6,0 ve üzeri olan hastalarda ise ağır dizabilite vardır şeklinde değerlendirilebilir ( 49,50 ).

MS'te iyi prognoz kriterleri; erken başlangıç yaşı, kadın cinsiyet, duyu sal semptomlarla başlangıç, ilk iki yılda atak sıklığının düşük olması, EDSS' nin 3 olmasına kadar geçen sürenin uzun olması, atak sonrasında minimal özür lülük kalması şeklinde sıralanabilir.

Kötü prognoza işaret eden kriterler ise; erkek cinsiyet, ileri yaş, motor ve serebellar bulgular ile başlangıç, ilk iki yılda atak sıklığının yüksek olması, EDSS'nin '3' olmasına kadar geçen sürenin kısa olması şeklindedir (49, 51, 52).

### 2.1.7. Tanı

MS tanısının temel belirleyicisi nörolojik muayene ve öyküdür. Klinik kriterler MRG ile kombine edilerek tanı konur. VEP ve BOS incelemesi sıklıkla faydalıdır ancak hiçbir test sonucu MS için patognomonik değildir.

İlk kriterler 1965 yılında Schumacher ve arkadaşları tarafınca belirlenmiştir (53). Bu tanı kriterleri;

- 1.Nesnel MSS işlev bozukluğu,
- 2.Ak madde yapılarının etkilenmesi,
- 3.MSS’de iki ya da daha fazla bölgenin etkilenmesi,
- 4.Relapsing-remitting ya da progresif seyir,
- 5.10-50 yaş arası başlangıç,
- 6.Belirti ve bulguların bu alanda çalışan uzman nörolog tarafınca daha iyi bir açıklamasının olmaması şeklindedir.

Bu tanı ölçütleri kullanılırken herhangi bir laboratuvar yöntemi kullanılmamıştır. Ancak görüntüleme yöntemlerinin geliştirilmesi ve BOS’ta IgG indeksi, oligoklonal bant tespiti sonrası 1983 yılında Poser ve arkadaşları yeni tanı kriterleri belirlemiştir (54).

Poser tanı kriterleri;

#### **Kesin MS;**

Klinik kesin MS:

- 2 atak, 2 ayrı lezyonun klinik bulgular,
- 2 atak, 1 lezyonun klinik bulgusu ve 1 diğer lezyonun paraklinik bulgusu  
Laboratuvar destekli kesin MS (LDKMS)
- 2 atak, 1 lezyonun klinik veya paraklinik bulgusu + BOS’da oligoklonal band (OKB)/ Immünglobulin G (IgG) pozitifliği
- 1 atak, 2 ayrı lezyonun klinik bulgusu ve BOS’da OKB / IgG pozitifliği

•1 atak, 1 lezyonun klinik ve 1 diğer lezyonun paraklinik bulgusu +BOS'da OKB / IgG pozitifliği

### **Olası MS;**

Klinik olası MS;

•2 atak, 1 lezyonun klinik bulgusu

•1 atak, 2 lezyonun klinik bulgusu

•2 atak, 1 lezyonun klinik bulgusu ve 1 diğer lezyonun paraklinik bulgusu

Laboratuvar destekli olası MS

•2 atak, nörolojik muayene normal, paraklinik bulgu yok. BOS OKB / IgG pozitifliği

(Not: Atak 24 saatten fazla sürmeli, başka bir atağı değerlendirmek için önceki atak ile aralarında en az 1 ay düzelme periyodu olmalı ve farklı lokalizasyon göstermeli Paraklinik Bulgu: Uyarılmış potansiyeller, görüntüleme yöntemleri, BOS Bulgusu: BOS'da oligoklonal bant varlığı, Immünglobulin G sentezi)

2001 yılında ise McDonald tanı kriterleri ile MRG görüntüleri tanı için önemli hale gelmiştir. McDonald tanı kriterleri zamansal ve mekansal dağılım ve bu bulguları açıklayabilecek farklı bir nedenin olmaması şeklinde temel özelliklere dayandırılmıştır. (Tablo-1)

Kriterlere göre; hastada en az iki atak öyküsü ve iki ayrı lezyon bulgusu varsa MRG sadece ayırıcı tanı için gereklidir, ek bulguya ihtiyaç yoktur. İki veya daha fazla atak, tek lezyon ile açıklanabilecek bulgular varsa, MRG ile alan içinde dağılım kriterleri gereklidir. Tek atak öyküsü ve iki ayrı lezyonu açıklayan muayene bulguları mevcutsa, MRG ile zaman içinde dağılım kriterleri veya yeni bir atak gereklidir. Tek bir atak ve tek bir lezyon bulgusu varlığında klinik izole sendrom (KIS), MRG ile hem zaman hem alan içerisinde dağılım kriterleri karşılanmalıdır veya başka bir atağı beklemek gereklidir. MRG yeterli olmaz ise BOS yardımcı tanı yöntemidir (54,55).

Lezyonların zamansal ve mekansal dağılımını belirleyebilmek için MRG'de tanı kriterleri de belirlenmiştir.

McDonald tanı kriterlerinin tanısal değeri ve uygulanabilirliği olumlu olmasına rağmen erken tanıda değerini arttırabilmek amacıyla zamansal ve mekansal dağılım özellikleriyle ilgili öneriler gelmiştir. Yeni T2 lezyonlarının, kontrast tutan lezyon yerine geçerek zamansal dağılım özelliklerini taşıyabileceği bildirilmiştir.

Ayrıca spinal lezyonların tanıda duyarlılığı arttırabileceği belirtilmiştir. Bu veriler ışığında eski kriterler yeniden gözden geçirilerek MRG mekansal ve zamansal tanı kriterleri 2005 yılında yeniden düzenlenmiştir. (Tablo-2)

Yeni kriterlere göre MRG'de zamansal dağılımı göstermek için; ilk klinik olaydan en az 3 ay sonraki çekimde olayla ilgili olmayan plakta kontrast tutulumunun, veya ilk klinik olayda çekilen MRG ile 30 gün sonra çekilen MRG kıyaslandığında yeni T2 lezyonun gösterilmesi gerekmektedir (55,56).

**Tablo1:** McDonald Tanı Kriterleri 2001/5

Klinik (Atak)	Muayene Bulgusu	MS için gerekli ek kanıtlar
$\geq 2$	$\geq 2$	Ek kanıta gerek yok
$\geq 2$	1	Alanda yayılım* (MRG ile) veya MRG da $\geq 2$ adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS veya farklı bölgeyi tutan yeni atak bekle
1	$\geq 2$	Zamanda yayılım** (MRG ile) veya ikinci klinik atağı bekle
1 (monosemptomatik başlangıç; klinik izole sendrom)	1	Alanda yayılım* (MRG ile) veya MRG de 2 adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS ve zamanda yayılım ** (MRG ile) veya ikinci atağı bekle

NOT: \*MRG ile alanda yayılım kriterlerini sağlamalıdır. (Tablo 2'deki McDonald 2001 ve 2005 kriterlerine göre) \*\* MRG ile zamanda yayılım kriterlerini sağlamalıdır(Tablo 2'deki McDonald 2001 ve 2005 kriterlerine göre).

**Tablo2:McDonald 2001/5 Kriterlerine Göre Alansal ve Zamansal Yayılım**

	<b>Alanda yayılım</b>	<b>Zamanda yayılım</b>
<b>2001</b>	Aşağıdakilerden $\geq 3$ 9T2 lezyon veya 1 Gd tutan lezyon $\geq 3$ periventriküler $\geq 1$ jukstakortikal $\geq 1$ posterior fossa (1 spinal kord lezyonu 1 beyin lezyonu yerine sayılabilir)	İlk klinik olaydan 3 ay sonraki MRG'da Gd tutan lezyon veya yeni T2 lezyonu
<b>2005</b>	Aşağıdakilerden $\geq 3$ 9T2 lezyon veya 1 Gd tutan lezyon $\geq 3$ periventriküler $\geq 1$ jukstakortikal $\geq 1$ posterior fossa veya spinal kord lezyonu (1 spinal kord lezyonu infratentöryel lezyon yerine sayılabilir, spinal kord lezyonu sayısı toplam lezyon sayısı içinde yer almalıdır) Aşağıda tariflenen alanların $\geq 2$	İlk klinik olaydan 3 ay sonraki MRG da Gd tutan lezyon veya İlk klinik olaydan $\geq 30$ gün sonraki MRG'da referans MRG' a göre yeni T2 lezyonu
<b>Yeni kriter</b>	Periventrikuler jukstakortikal, posterior fossa, spinal cord	İlk MRG'dan sonra yapılan (sure kısıtlaması yok) takip MRG'larında yeni T2 lezyon saptanması

Erken tanı ve tedavi amacıyla 2010 yılında McDonald kriterleri tekrar revize edilmiştir (56,57). (Tablo-3)

**Tablo 3:** 2010 McDonald tanı Kriterleri

<b>Klinik Bulgu</b>	<b>MS tanısı için ek bulgu</b>
$\geq 2$ atak; $\geq 2$ lezyona ait objektif klinik kanıt	Ek bulguya gerek yok
$\geq 2$ atak, 1 lezyona ait objektif klinik kanıt	Alanda yayılım; 4 alandan ikisinde (periventriküler, jukstakortikal, infratentorial, spinal kord) 1 veya daha fazla T2 lezyonun varlığı kanıtlanmalı.
1 atak; $\geq 2$ lezyona ait objektif klinik kanıt	Zamanda yayılım; Herhangi bir zamanda kontrast tutan veya tutmayan asemptomatik lezyon veya kontrast tutan yeni T2 lezyon ya da İkinci bir klinik atak beklenmeli
1 atak, 1 lezyona ait objektif klinik kanıt (monosemptomatik başlangıç; klinik izole sendrom)	Zamanda ve alanda yayılım; Alanda yayılım için; 4 alandan ikisinde 1 ya da daha fazla T2 lezyon veya farklı bir alanda ikinci bir klinik atak beklenmeli Zamanda yayılım için; Herhangi bir zamanda kontrast tutan ya da tutmayan lezyon varlığı veya kontrast tutan yeni T2 lezyon veya İkinci bir klinik atak beklenmeli
Primer Progressif MS	1 yıllık hastalık progresyonu ve aşağıdakilerden en az ikisi; 1-Periventriküler, jukstakortikal veya infratentorial bölgede 1 ya da daha fazla T2 lezyon 2-Spinal korda 2 ya da daha fazla T2 lezyon 3-Pozitif BOS bulguları (OKB pozitifliği ve artmış IgG indeksi)

### 2.1.8.Ayırıcı Tanı

MS için kesin bir tanı testi olmadığından halen bir dışlama tanısıdır. MS'e benzeyen hastalıklar detaylı öykü ve nörolojik muayene ile kapsamlı görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar incelemeleri ile dışlanabilir. Daha çok klinik prezentasyonu atipik olgular ile negatif görüntülemesi olan hastalarda ayırıcı tanı önemlidir. Ayırıcı tanıyı MS ile ilişkili primer MSS hastalıkları ve MS ile karışabilecek sistemik hastalıklar şeklinde iki ana başlık altında sınıflandırabiliriz. Öncelikle dışlanması gereken MS ile karışabilecek sistemik hastalıklar şu başlıklarda sıralanabilir.

•*Genetik hastalıklar:* Hastalık genellikle erken yaşlarda başlar. Aile öyküsü eşlik eder ve sinir sistemi dışında da bulgular mevcuttur.

Wilson hastalığı

Hereditör spastik paraparezi,

Peroksizmal hastalıklar (Adrenolökodistrofi )

Mitokondriyel sitopatiler

Hereditör serebroretinal vaskülopati

Lizozim enzim eksiklikleri (Fabry hastalığı, Metakromatik lökodistrofi)

•*İnflamatuvar hastalıklar:*

Behçet Hastalığı

Nörosarkoidoz

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

•*Metabolik hastalıklar:*

• *Vitamin eksiklikleri (B12, Folik asit)*

• *Mineral eksiklikleri*

• *Enfeksiyon hastalıkları*

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

Bakteri (Brusella, Klamidya, Lyme, Sfiliz)

• *Vasküler hastalıklar*

Antifosfolipid antikor sendromu

Vaskülitler

Serebral Otozomal Dominant Arteriopati Subkortikal Enfarkt ve Lökensefalopati (CADASIL)

• *Tümörler*

• *Toksik hastalıklar ( Nitrik Oksit (NO) zehirlenmesi, radyasyon)*

• *Psikiyatrik hastalıklar*

• *Kronik yorgunluk sendromu*

• *Komplike migren*

• *Korioretinit*

***MS ile ilişkili primer SSS hastalıkları;***

**Akut Dissemine Ensefalomyelit;** akut monofazik inflamatuvar ve demiyelinizan, sıklıkla çocuklarda görülen bir tablodur. Spontan, aşılama ya da enfeksiyon sonrası görülür. MS'e benzer klinik yanında başağrısı, bulantı-kusma,

nöbet, bilinç bulanıklığı, ensefalit bulguları tabloya hakimdir. Serebrum ve medulla spinaliste multiple, diffüz, kontrast tutan, aynı yaşta lezyonlar vardır. Hastalık progresif seyrederek ancak az sayıda ölümle seyreden vakalar mevcuttur. Tam iyileşme ya da kısmi sekelle düzelme olur.

**Balo'nun Konsantrik Sklerozu;** MSS'de demiyelinizan ve inflamatuvar karakterde fulminan seyir gösteren tablolardan biridir. Nadir görülen varyantlardandır. Çocuklarda ve gençlerde daha sık rastlanır. Klinik prezentasyon başağrısı, kişilik değişikliği, afazi, nöbetler şeklindedir. Patolojik bulgu ise lamelli tarzda, konsantrik, demiyelinizan-remiyelinizan alanlarla karakterizedir. MRG görüntülemelerinde konsantrik halkalar, helezon şeklinde lezyonlar görülür.

**Akut MS (Marburg Tip MS) ;** hızlı progresyon gösteren ve ağır seyirli bir tablodur. Serebral, serebellar ve medulla spinalis lezyonları birlikte görülür. Görüntülemelerde aynı yaşta ve büyük MS plakları mevcuttur. Hastalar birkaç yıl içinde çoğunlukla kaybedilir.

**Nöromyelitis Optica;** optik nöropati ve myelopati ile nitelenen nadir görülen MSS'nin otoimmün inflamatuvar ve demiyelinizan hastalığıdır. İlk kez 1984 yılında tanımlanmış olan hastalıkla ilgili son gelişmeler aquaporin-4'e karşı oluşmuş Nöromyelitis Optika İmmünglobulin-G (NMO-IgG) pozitifliğiyle ilişkili nöromyelitis optika spekturum hastalıkları (NMOSD) başlığı altında toplanmıştır. Klinik bulgular, saatler ya da günler içinde yerleşen optik nöropati ve myelittir. Bulguların öncesinde başağrısı, bulantı, uyuklama, myalji ve ateş görülebilir. Hastalarda çoğunlukla bilateral optik nöropati, göz çevresinde ağrı, radiküler ağrı, L'hermitte bulgusu eşlik edebilir. Ağır nörolojik kayıplar sıktır ve düzelme derecesi değişkenlik gösterir (2, 56, 57).

### 2.1.9. Tedavi

MS multidisipliner yaklaşım ile tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır. Henüz hastalık için şifa sağlayıcı bir tedavi bulunmamaktadır. Mevcut tedaviler atak sıklığını ve atağa bağlı sabit özürlülük oranını azaltmayı, belirtilerin hafifletilmesini, komplikasyonların önlenmesini ve progresyonu önlemeyi hedeflemektedir. MS tedavisi genel olarak; akut atak tedavisi, koruyucu tedavi ve semptomatik tedavi olmak üzere üç ana başlık altında gruplandırılabilir.

**Akut Atak Tedavisi:** MS atak tedavisinde kullanılan ajanlar glukokortikoidler ve daha nadir olarak adrenokortikotrofik hormondur (ACTH) . Her iki ilaçta anti-inflamatuar ve immüsupresif etkileri ile klinik atak süresini, şiddetini azaltırlar. Kortikosteroidler, T hücre fonksiyonlarını düzenleyerek makrofaj üzerinde MHC sınıf II antijen sunumunu azaltırlar. Pro-inflamatuvar sitokinlerin yapımını, aktivitesini ve reseptör ekspresyonunu inhibe ederek, IL-1, IL-2 ve IL-6'nın yapımını, lökotrien ve prostoglandinleri azaltarak immun sistem üzerine etki ederler. ACTH'ın önceden kestirilemeyen kortizon yanıtı nedeniyle intravenöz prednizolon daha sık tercih edilmektedir (12,58).

Uygulama şekli günlük 1000 mg metilprednizolon tedavisinin 3-10 gün süre ile verilmesidir. İntravenöz uygulanım MSS'nde hızla yüksek miktarlara ulaşmayı sağlarken oral uygulamımda ilk geçiş etkisinde azalma olabilir. ACTH için ise farklı uygulama şemaları mevcuttur. 50 ünite (1 mg) /gün 5-7 gün intramuskuler olarak verildikten sonra gūnaşırı 3-5 gün süre ile uygulanabilir. ACTH ve glukokortikoid tedavisine yanıt alınamayan ağır ataklarda plazmaferez kullanımı ile yarar bildirilmiştir (2, 58, 59).

**Koruyucu Tedaviler:** Koruyucu tedavideki ana hedef hastalığın doğal seyrini değiştirmektir. Atak sıklık ve şiddetinin azaltılması, süreğen progresif döneme geçişi önleme ve özürlülüğün ilerlemesinin önlenmesi temel amaçlardır. RRMS'te hastalık seyrini olumlu yönde değiştirdiği saptanan ajanlar immünomodülatuar ilaçlar (IMT) ve immüsupresif ajanlar olarak iki başlık altında incelenebilir.

İnterferon  $\beta$  ; antiviral, anti-proliferatif ve immünomodülatuar özelliklere sahiptir. Klinik olarak atak süresini ve sıklığını, radyolojik olarak ise yeni plak oluşumunu ve lezyon yükünü azalttığı gösterilmiştir. T hücre aktivasyon inhibisyonu, otoreaktif T hücrelerinin apoptozu, lökositlerin KBB geçişinin önlenmesi ve inflamatuvar sitokinlerin düzenlenmesi gibi farklı mekanizmalar üzerinden etki göstermektedir (60).

Glatiramer Asetat ise subkutan olarak uygulanan bir immünomodülatördür. MBP'nin süpresif determinantlarına benzerlik göstermesi sayesinde rekabete girerek; Th2 aktivasyonu ile otoreaktif T hücrelerini süprese eder ve relaps oranı, hastalık aktivitesi, MRG'da plak yükünde azalmayı sağlayarak etkinliğini gösterir (61).

Natalizumab ise doğal immun yanıtın sonucu olarak ortaya çıkan ve aksonal hasar ile nörodejenerasyonda rolü olan lökositlerin KBB'ni geçmesinin engellenmesi amacıyla lökosit yüzeylerindeki  $\alpha 4\beta 1$  ve  $\alpha 4\beta 7$  integrinlerine karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur. Tedavi sırasında, latent JCV reaktivasyonuna bağlı olarak progressif multifokal lökoensefalopati (PML) tablosunun tespitiyle ilacın klinik kullanımında kısıtlamalar ortaya çıkmıştır. Özellikle üç yıl ve daha uzun süre natalizumab tedavisi alan hastaların, olası PML riski açısından düzenli olarak klinik ve laboratuvar bulguları ile yakın takibi önerilmektedir (62).

Birinci basamak tedavilere yanıtız ya da hızlı progresyon gösteren hastalarda immünsüpresif ve diğer tedavi seçenekleri tercih edilebilir. Siklofosfamid, azatiopürin, metotrexate, alantizumab, mikofenolat mofetil en sık kullanılan ajanlardır. Oral tercih edilebilen yeni tedavi seçenekleri ise Fingolimod (FTY720), Teriflunamid, Dimetil Fumarat, Laquinimod şeklindedir (63,64).

**Semptomatik Tedaviler:** MS seyrinde; spastisite, yorgunluk, depresyon ve diğer psikiyatrik bozukluklar, mesane-bağırsak disfonksiyonu, cinsel işlev bozukluğu, tremor, kognitif işlev bozukluğu, epileptik nöbetler gibi çok farklı belirti ve bulgular gelişebilir. Yaşam kalitesini ciddi düzeylerde etkileyen bu semptomların tedavisinden ana hatlarıyla bahsedecek olursak;

*Yorgunluk:* Amantadin 100 mg/gün, Modafinil 300-400 mg /gün, Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörü (SSRI)

*Spastisite:* Baklofen 10-80 mg/gün, Tizanidin 2-36 mg/gün, Klonazepam 0,5-2 mg/gün, Botulinum toksin

*Mesane disfonksiyonu:* Boşaltım problemi olan hastalarda  $\alpha$  bloker ajanlar betanekol ve self kateterizasyon, hiperaktif mesanede ise oxybutiynin ve propantelin tercih edilmektedir.

*Bilişsel fonksiyon bozuklukları:* Kognitif rehabilitasyon ve psikoterapi

*Yürüme bozuklukları:* Fampiridin 2x10 mg (voltaj kapılı potasyum kanal inhibitörü)

*Seksüel disfonksiyon:* Papaverin, sildenafil, lumbrikanlar

*MS ile ilişkili ağrılı sendromlar:* Karbamazepin, amitriptilin, benzodiazepinler, gabapentin, lamotrigin, pregabalin, baklofen, non-steroid anti-inflamatuar ajanlar

*Barsak disfonksiyonu:* Lifli gıda ve sıvı tüketimi, fizyoterapi, laksatifler kullanılabilir (65,66).

## **2.2. Multiple Skleroz ve Endokan**

### **2.2.1. Solubl Adezyon Molekülleri**

Hücre adezyon molekülleri kan dolaşımından hasarlı dokuya lökosit göçünün erken evrelerini düzenler. Tanımlanan hücre adezyon molekülü aileleri katerinler, immünglobulin süperantijen ailesi, integrinler, selektinler, hücre yüzey müsineri ve hücre yüzey proteoglikanlarıdır. Bu moleküller; inflamasyonda hücrelerarası bağlantıların sağlanmasında ve dolaşımdaki lökositlerin inflamasyon bölgesine göçünde, lenfositlerin kan ile lenfoid dokular arasında dolaşımında rol oynamaktadır.

İnflamatuar cevap sırasında oluşan üç temel olay; etkilenen bölgede kan akımında artış, kapiller geçirgenlikte artış ve hasarlı bölgeye lökosit göçüdür. Bu süreci düzenleyen biyokimyasal mediyatörler immün sistemi de kapsayan karmaşık biyolojik ve biyokimyasal kaskadı oluşturur. Adezyonun gerçekleşmesini ve lökosit migrasyonunu düzenleyen çok sayıda yolak tanımlanmıştır. Bunlar integrin ve katerinler, selektinler ve onların ligandları, hücrelerarası ve vasküler adezyon molekülleri şeklinde sıralanabilir (67,68).

Lökositlerin dolaşımı terk ederek hasarlı bölgeye göçü için öncelikle endotel hücrelerine ve extrasellüler matris proteinlerine bağlanması gerekmektedir. İmmünogenezde ise lenfositlerin APC'ler aracılığıyla fonksiyonel olabilmeleri için hedef hücreye bağlanmaları gerekmektedir. Bu etkileşimin gerçekleşebilmesi için lökosit ve endotel hücre yüzeyindeki adezyon moleküllerine ihtiyaç vardır. Bu adezyon molekülleri sadece immün ve inflammatuar olaylarda değil; embriyogenez, anjiogenez, yara iyileşmesi ve metastaz oluşumu gibi birçok biyolojik olayda rol oynarlar.

Soluble adezyon molekülleri iki ana başlıkta sınıflandırılabilir;

*Endotel yüzeyinde bulunan adezyon molekülleri*; Endotelyal lökosit adezyon molekülü-1 (ELAM-1) , VCAM-1, ICAM-1, PECAM-1

*Lökositlerin eksprese ettiği adezyon molekülleri*; İntegrinler (CD11-CD18) ve LFA-1 (68,69).

### **2.2.2. Endokan**

İlk tanımlandığında Endotel Cell Spesifik Molekül-1 (ECSM-1) olarak isimlendirilen endokan; sisteince zengin dermatan sülfatın tekli zincirinden oluşan bir proteoglikandır.

Endokan 5. kromozomun uzun kolunun (5q11.2) proksimal kısmında bulunan Esm adlı genin ürünüdür. Esm geni 552 bp okunma çerçevesine sahip iki intron tarafından bölünmüş 3 ekzondan meydana gelmiştir. Transkripsiyonel kontrol, Esm-5'in periferinde tipik TATA bölgesi ve birçok tahmini Ets, Hhex ve CRE benzeri motifler içeren transkripsiyonel bağlanma noktaları bulunan 3888 bp'lik bir promoter

ile desteklenmiştir. Ayrıca Ets ve Hhex motifleri, VEGF receptor-1 ve 2, Tie-1 ve 2, Neurofilin-1 ve VE-cadherin gibi birçok anjiogenik ve ekstraselüler matriks remodelling faktörlerinin gen regulasyonları da bulunur (8, 9).

Endokan / ECSM-1; 1996 yılında insan endotelial hücre DNA'sından klonlanmıştır. 2001 yılında Bechara ve arkadaşları, yapısı tek zincir 50kDa dermatan sülfat proteoglikan olan ECSM-1'i endokan olarak adlandırmışlardır. Endokan 165 aminoasit ve 137 serin kalıntısına bağlı tek bir dermatan sülfat zincirinin olgun polipeptidinden oluşmuştur. İlk olarak insan umbilikal ven endotelial hücre kültürlerinde üretilmiştir. Endokanın vasküler endotelial hücrelerde, renal tübüllerin uç epitelyal hücrelerinde, bronş ve karaciğer mukozal bezlerinde üretildiği gösterilmiştir.

Endokan, in vivo olarak normal insan serumunda 1 ng/ml miktarında mevcuttur. Düzeyi sitokin ve çok sayıda büyüme faktörleri tarafından düzenlenir. TNF- $\alpha$  ve IL- $\beta$  in vitro endokan salınımını artırırken, IF- $\gamma$  inhibe etmektedir. Ayrıca VEGF-A ve VEGF-C gibi pro-anjiogenez moleküllerinin varlığında ekspresyonunda artış olduğu gösterilmiştir. Özetle; inflamatuvar olaylar, sepsis, şok, metastatik kanserlerde serum endokan düzeyinde yükseklik tespit edilmiştir (70).

Deneysel kanıtlar; inflamatuvar hastalıklarda hücre adezyonu, tümör gelişimi ve anjiogenez gibi önemli süreçlerin düzenlenmesinde endokanın kilit rolü olduğunu göstermiştir. Endokanın ana fonksiyonu monosit, lökosit ve lenfositlerde bulunan LFA-1 ile ICAM-1 arasındaki etkileşiminde rol oynayarak lökosit transmigasyonu ve lökositin endotele adezyonu gibi fonksiyonları düzenlemektir. Ayrıca ICAM-1 ile LFA-1 etkileşimi sitotoksik lenfositlerin ve Natural Killer (NK) hücrelerin tümör hücrelerine bağlanmasında da rol oynamaktadır. Son çalışmalarda endokanın NK hücrelerinin endotelden geçişini doza bağımlı olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Ek olarak endokanın tek başına endotelial hücre fonksiyonunu etkilemediği; VEGF, HGF/SF ve VEGF-C nin promigratuvar aktivitesi ve mitojenik özelliğini desteklediği gösterilmiştir. Bu özelliğinden dolayı endokanın dermatan sülfat grubuna ait olabileceği öne sürülmüştür. Bu proteoglikanın; VEGF gibi pro-anjiogenik ve TNF- $\alpha$

ile IL-1 gibi pro-inflamatuar sitokinler tarafınca sentezi arttığı tespit edilmiştir. Araştırmacılar endotel hücrelerde dinlenme sırasında endokan yüksekliği saptanmadığını, inflamasyon ve anjiogenez sırasında tespit edilen yükseklik nedeniyle endotel aktivasyonunun bir markırı olabileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca endokanın vasküler sağlamlılığı yansıttığı düşünülmektedir. Bu nedenle endokan endotel bağlantılı patolojilerde ve vasküler kaynaklı organ spesifik inflamasyonlarda rol oynayabilir.

Shin ve arkadaşları, insan dermal lenfatik hücrelerinde bulunan VEGF ve VEGF-C'nin endokan genlerini uyaran potent uyarıcılar olduğunu tespit etmişlerdir. Bir çalışmada invitro kültürde üretilmiş endotel hücrelerine eklenen anti-VEGF antikoları ile doz bağımlı olarak endokan sekresyonunun %95 oranında inhibe olduğu tespit edilmiştir (71, 72, 73).

Scherpereel ve arkadaşları, 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada sepsisli hastalarda serum endokan seviyesi ile hastalığın şiddeti arasında güçlü bir ilişki olduğunu tespit etmiştir ve bu durumun endotel hücre disfonksiyonuna işaret edebileceği belirtilmiştir (73, 74).

Balta ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı bir çalışmada, Behçet Hastaları'nda endokan seviyeleri karşılaştırılmış ve serum endokan düzeyinin normal kişilere oranla anlamlı ölçüde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu yüksekliğin CRP, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve hastalık aktivitesiyle doğru orantılı olduğu belirtilmiştir. Bu birliktelik endokanın LFA-1/ICAM-1 yolunun inhibe etmesine ve yüksek VEGF plazma seviyesine sekonder olabileceği belirtilmiştir. Başka bir çalışmada ise Psöriazis vulgaris hastalarının hastalık aktivitesi ve kardiyovasküler risk yüksekliğinin endokan seviyelerinin yüksekliği ile doğru orantılı olduğu ve ilişkilendirilebileceği belirtilmiştir (75,76).

Yapılan çalışmalarda inflamatuvar olaylar ve anjiogenezde artan endokan düzeylerinin malignitede yükseldiği ve bunun kötü prognoz ile bağlantılı olabileceği tespit edilmiştir. Malignite çalışmalarında yüksek endokan düzeylerinin hastalığın yaygınlığı, metastaz ve anjiogenez ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Küçük hücreli

akciğer kanseri ve renal cell karsinomlu hastalarda serum endokan seviyesi ile hastalığın prognozu arasında pozitif korelasyon olduğu belirtilmiştir (77,78).

### **2.2.3. Multiple Skleroz ve Vasküler Endotelyal Hasar**

Nöroimmünoloji ve moleküler biyoloji alanındaki önemli ilerlemelere rağmen MS kliniğinin bazı hastalarda agresif seyirli olması ve asemptomatik olanlara karşın bazı hastalarda ağır nörolojik defisitler bırakmasının nedeni hala anlaşılamamıştır. MS'in patojenik mekanizmalarına dair incelemelerde CD4 T lenfositlerin, endotel hücrelerinin, makrofajların, oligodendrosit-myelin komplekslerinin, sitokin ve kemokinlerin rolleri ve aralarındaki karmaşık etkileşimler ortaya konmuştur. Sonuç olarak bildiğimiz "MS'in merkezi sinir sisteminin subkortikal ak maddesini etkileyen inflamatuvar ve demiyelinizan mekanizmadan" çok daha fazlası olduğudur (5).

MSS'nin inflamatuvar ve nörodejeneratif hastalıklarının patogeneğinde vasküler endotelyal sistemin rolü büyük ölçüde bilinmemektedir. MS, ADEM, optik nörit gibi MSS'nin inflamatuvar hastalıklarının, vasküler disfonksiyon ile ilişkisi, nöropatolojik göstergelerde lezyonların daha çok perivasküler bölgelerde yoğunlaştığı gösterilmiştir. MS immünopatogeneğinde, inflamatuvar süreç dışında serebral ve ekstraserebral vasküler sistem hemodinamisi, venöz drenaj sistem ve endotelyal disfonksiyon yeni bir hipotez olarak düşünülebilir. Böyle bir hipotezin doğrulanması MS ve diğer nöroinflamatuvar hastalıklarda yeni takip ve tedavi yöntemlerine kapı açabilir. MS'te endotelyal patolojinin aydınlatılması, endotelyal fonksiyonların stabilizasyonu, özürülük oranının önlenmesi ve yeni efektif tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından yardımcı olabilir.

MS hastalarının serebral kan akım hızının ölçüldüğü bir MRG çalışmasında, normal beyin dokusuna oranla plak ve çevresinde düşük kan akım hızı saptanmış olup bu azalmanın lezyonun yaş ve formuna göre değişkenlik gösterdiği raporlandırılmıştır. Ayrıca oksijen seviyesi bağımlı serebral venöz görüntülemelerde kontroller ile karşılaştırıldığında daha düşük oksijen tüketimine sahip olması enerji metabolizması bozukluğuna işaret etmiştir (5,79, 80).

MS hastalarının beyin doku incelemelerinde saptanan KBB değişiklikleri MS'te endotelial disfonksiyona işaret eder.

MSS ve periferik dolaşım arasında hüresel elementler, proteinler, peptitler ve birçok metabolit için bariyer görevi gören KBB; mikrovasküler yatağı üç yapı taşından oluşmaktadır. Bunlar endotel, astrosit ve perisitir. Beyin endotel hücreleri (CECs) diğer dokulardan farklı olarak seyrek pinositik veziküller içerir ve tight junction (Tjs) oluşun geniş bir ağa sahiptir. Bu Tjs ağı hidrofilik moleküllerin hücrelerarası geçişini engeller ancak lipofilik moleküllerin KBB konsantrasyon içerikleri rahatlıkla diffüze olabilmektedir. Tjs'nın elektron mikroskopunda incelenmesi ile komşu endotel plazma membranlarına füzyonuyla anastomoz halinde, hücre içi fibrillerden oluştuğu görülmüştür. Yapısal olarak Tjs üç ana membran proteini içermektedir. Bunlar claudin, occludin ve kavşak adezyon molekülleridir (ZO-1, ZO-2, ZO-3) . En iyi bilineni occludin 65kDa büyüklüğünde bir fosfoproteindir. Beyin dışı endotelial yapı ile CECs karşılaştırıldığında yüksek occludin miktarının saptanması, occludinin KBB savunmasında temel destekçi rolü olduğunu işaret etmektedir (81, 82).

MS'in klinik prezentasyonu öncesi TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  gibi proinflatuar sitokinler, CECs'i etkileyebilir ve KBB yapısını değiştirebilir. Minager ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, invitro model kullanılarak atak dönemindeki MS hastalarının serum endotelial Tjs proteinleri (occludin ve kaderin) incelenmiştir. Remisyon, atak ve kontrol grubuyla yapılan karşılaştırmada özellikle atak dönemindeki hastalarda occludin miktarında belirgin azalma tespit edilmiş ve yüksek proinflatuar sitokinlerin occludin down regülasyonu üzerinde etkin rol oynadığı belirtilmiştir. Bu daha sonra IFN- $\gamma$  kullanılarak teyit edilmiştir (83).

Kirk ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada; endotel Tjs düzensiz dağılım patolojisinin MS'teki KBB bozukluğuyla ilişkisi immünfloresan tekniği kullanılarak aydınlatılmaya çalışılmıştır. Araştırmacılar; 14 MS hastasına karşı 6 farklı nörolojik tanıya sahip hasta ve 5 sağlıklı kişinin plak ve normal ak madde dokularını karşılaştırmıştır. Bu üç grup için incelenecek Tjs proteini ZO-1 olarak belirlenmiş ve araştırma sonunda özellikle MS atak dönemindeki hastaların

lezyonlarında çok daha belirgin düzensizlik izlenmiştir. Bu durum, yani MS'teki Tjs anormal dağılımı, KBB geçirgenlik artışını teşvik eden patolojik nedenlerden biri olarak raporlandırılmıştır (84).

MS hastalarının CECs yapılarında saptanan diğer bir anormallik ise basal membran yapısındadır. Van Horssen ve arkadaşları, MS atak ve remisyon dönemindeki lezyonların endotelial ve astroglial bazal membran yapılarını incelemiş ve laminin zincirlerinde farklılıklar tespit etmiştir. Bu farklılığın myelin tanıyan makrofajların MSS'ne geçişinde kanal görevi görebileceğini raporlandırmışlardır. MS aktif dönemdeki lezyonların farklılıklarından bir diğeri ise CECs'in HLA-2 yi eksprese etmesidir. Yine aynı çalışma grubu, aktif dönemdeki MS hastalarının beyin biopsi numunelerinde, immünohistokimyasal boyama ve elektron mikroskopik inceleme ile CECs stoplazmasında HLA-2 moleküllerinin varlığını göstermiştir. Bu da endotelin akut demiyelizan süreçte APC hücreler gibi davrandığını göstermektedir (85, 86).

Wielend ise MS hastalarında HLA-G ekspresyonunun hem akut-kronik lezyonlarda, hemde normal dokuda arttığını tespit etmiştir. Ayrıca T hücrelerinin MSS'ne transmigrasyonunda down regülasyon etkisi olan Ig-like transcript 2 (HLA-G reseptörü) reseptörünün de inhibe olduğunu göstermiştir (87).

Başka bir araştırmada Franzen ve arkadaşları, TNF- $\alpha$  ile aktive edilmiş (muhtemel MS) Human beyin endotel hücrelerinin (HCECs) gen ekspresyon profilini insan umbilical ven endotelial hücreleri (HUVECs) ile karşılaştırmıştır. HCECs ve HUVECs'in adezyon molekülleri, kemotaksi, apoptozis ve oksidatif stres ile benzer cevap verdikleri belirtilmiştir. Ancak, nükleer faktör NF-KB1 ve NF-KB2, plazminojen aktivatör inhibitör-1 ve cofilin gibi proteinlerin sadece HCECs'den eksprese edildiğini ve bu moleküllerin hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesinde rol oynadığını raporlamışlardır (88).

MS gibi inflamatuvar durumlarda, CECs'in APC ye benzer davrandığı daha önceden bahsedildiği gibi deneysel yöntemlerle ispatlanmıştır. Aktif CD4 T lenfositler ve makrofajlar, hasarlı KBB'ne doğru göç ederek MSS'ne geçiş için yakalama, rolling, durma ve adezyon, CECs Tjs açılması, ekstrasellüler matriksin ayrışması ve

transendotelyal migrasyon aşamalarından geçerler. Rolling aşamasında selektinler (E-selektin, L-selektin ve P-selektin) adezyon aşamasında ise integrin (VCAM, ICAM) ve kemokinler aracılık eder. MS hastalarında artmış  $\alpha$ 4B1 integrini ve PECAM-1 düzeyleri raporlandırılmıştır (89).

Endotelyal mikropartiküller ya da soluble adezyon molekülleri olarak isimlendirilen bu veziküller selektin ve integrinleri içermektedir. Uyarılmış ya da hasarlı endotelin EMP salınımında artışa yol açması MS'te inflamatuvar endotel hasarın saptanması için EMP düzey ölçümünü ön plana çıkarmıştır. IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonuna cevap olarak EMP düzeyi artar. Salınan EMP; VCAM-1, ICAM-1, PECAM-1 gibi ana endotelyal adezyon moleküllerini içermektedir. Minager ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada MS atak döneminde remisyona oranla yüksek PECAM-1/CD31 taşıyan EMP oranı raporlandırılmıştır.

Jy ve arkadaşları; EMP'nin MS patogenezindeki rolünü ve lökositler arası fonksiyonel etkisini incelemiştir. Araştırmacılar EMP'nin özellikle monositleri bağladığını ve aktive ettiğini, MS atak döneminde EMP-monosit kompleks sayısının artış gösterdiğini ve bu değerın MRG'de kontrast tutan lezyon sayısıyla korelasyon gösterdiğini raporlamışlardır. Farklı bir çalışmada ise tek tabakalı CECs kullanılarak monositlerin transmigrasyonunda EMP'nin rolü incelenmiştir. Monosit U937 hücrelerinin ortama EMP veya MS plazması eklendiğinde transmigrasyonunda artış gözlenmiştir. Ayrıca araştırmacılar EMP-monosit kompleksinin tek başına EMP'ye göre transendotelyal göçünün çok daha yüksek olduğunu ve bunun hastalık aktivitesi ile de ilişkilendirilebileceğini belirtmişlerdir (88, 89).

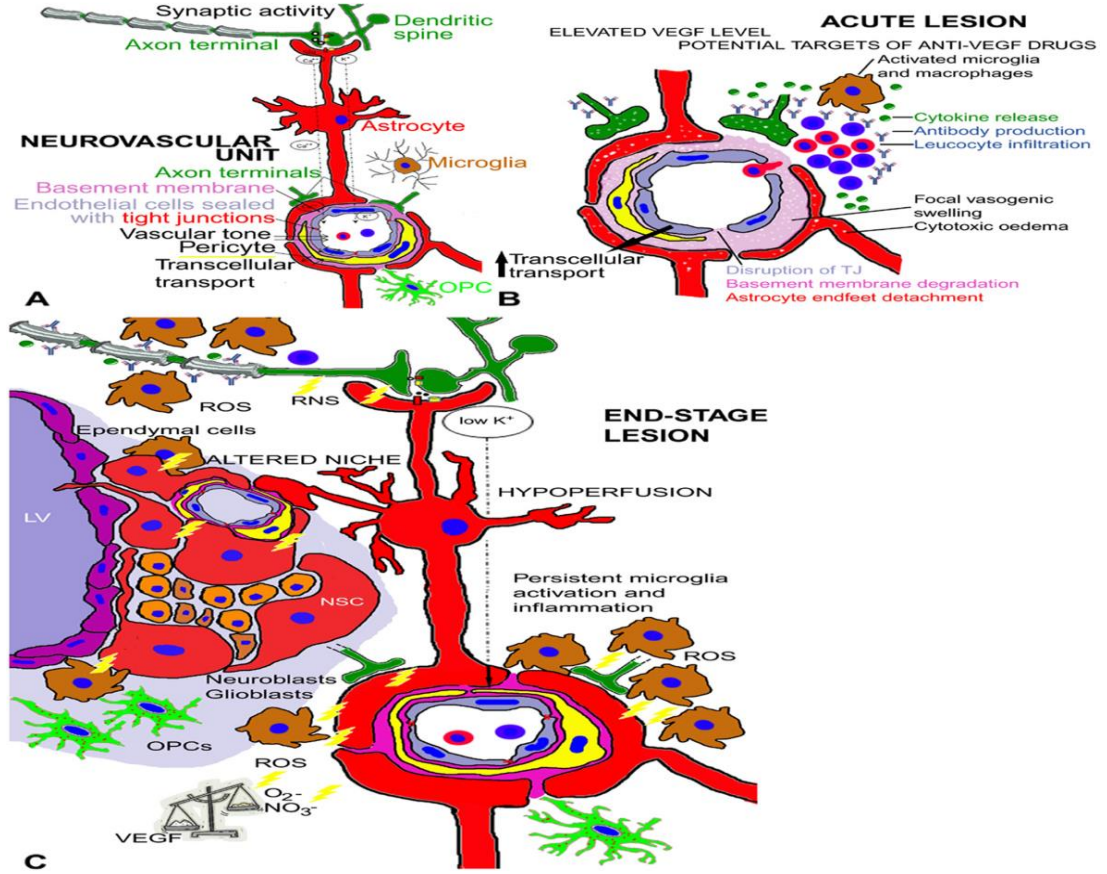
Kraus ve arkadaşları invitro bir modelle IF $\beta$ 'nın CECs üzerindeki stabilize edici etkisi üzerinde çalışmıştır. Araştırmacılar ko-kültürde üretilen H-ünilin ve C-sukroz gibi moleküllere karşı Tjs içeren, endotel hücreleri ve astrositlerden oluşan yapay bir KBB modeli kullanmışlardır. Ko-kültürden astrositlerin atılması ya da histamin eklenmesinin tek tabakalı endotelden geçişi arttırdığını, ancak ortama Interferon- $\beta$  eklenmesinin her iki şartta da endotelden geçirgenliği azalttığını

raporlamışlardır. Bu araştırmada MS hastalarının yıllık atak oranında ve yeni lezyon gelişiminde azalma sağlayan Interferon- $\beta$  tedavisinin CECs üzerinde etkinliğine ve yeni terapotik hedeflere dikkat çekilmiştir (90).

MS'in demiyelinize lezyonlarında; anjiogenez ve revaskularizasyon, VEGF ve diğer anjiogenik moleküllerde artış tespit edilmiştir. Özellikle inflamasyonun yoğun olduğu hasarlı nöral dokuda artan enerji talebi, plak ve çevresindeki güçlü anjiogenik etkiyi açıklamaktadır. MS'in EAE modeli üzerinde yapılan çalışmalarda, presemptomatik dönemde KBB bozulması ve vasküler yeniden yapılanma belgelenmiştir. MS'in kronik demiyelinizan lezyonlarında, hipoksi ve inflamatuvar süreç birbirini tetikler. Kronik inflamasyon pro-anjiogenik iken artan VEGF ise pro-inflamatuvardır (91, 92).

Borojuerdi ve çalışma arkadaşları Myelin Oligodendrosit Glikoprotein (MOG) ile indüklenmiş EAE çalışmasında vasküler remodellingin erken dönemde gerçekleştiğini kanıtladı. Presemptomatik dönemde yapılan çalışmada; semptomlar post-immünizasyonun 14. gününde başlarken vasküler remodeling ve VEGF artışı post-immünizasyondan 4 gün sonra meydana gelmiştir (93). MS patogenezinde VEGF nin rolüne dair birçok kanıt mevcuttur. Astrosit ve nöronlar dışında CECs ve lökositlerden salınan VEGF'nin VEGF-R1 ve VEGF-R2 reseptörleri mevcuttur. VEGF yüksekliği aktif ve inaktif kronik demiyelinize lezyonların reaktif astrositlerinde, otopsi sonrası incelenen MS hastalarının Normal Appearing White Matter (NAWM) beyin dokusunda, klinik relaps sürecindeki MS hastalarının serumunda ve uzun spinal kord lezyonu olan hastalarda tespit edilmiştir. VEGF, pro-inflamatuvar bir faktör gibi davranarak MSS hasarını arttırabilir. VEGF'nin diğer hastalık modellerinde incelenmesi MS patogenezindeki yerine de ışık tutmuştur. Endojen VEGF inhibisyonu lezyonların boyutunu küçültmüştür ancak ekzojen yönetimi hasarı arttırmıştır (94, 95). (şekil-5)

Sonuç olarak VEGF nin etkisi doza ve zamanlamaya bağlı olarak yararlı veya zararlı olabilir (96) .



**Şekil 5:** Nörovasküler Birim fonksiyonu (A), Akut MS lezyonu nörovasküler birim (B), Kronik son dönem nörovasküler birim (C) (97)

Özetle; MS immünpatogenezinde henüz aydınlatılmamış mekanizmaların mevcut olması vasküler-endothelial hasarın rolüne dikkat çekmiş ve yapılan çalışmalar bu rolün inflamasyona sekonder değişikliklerden çok patofizyolojik mekanizmalarda öncü olabileceğini düşündürmüştür.

MS hastalarının doku örnekleri ve in-vitro yapılan deneylerde; KBB ve endothelial yapıda olan değişiklikler, VEGF üzerinden anjiogenezde artış, EMP düzeylerinde yükselme olması yeni bir molekül olan inflamatuvar hastalıklarda endotel hasarına işaret eden ve özellikle kanser hastalarında anjiogenez, revaskularizasyonu destekleyen endokanın MS'te rol oynayabileceği hipotezini doğurmuştur. Yaptığımız detaylı literatür taramasında bu konu ile ilgili ülkemizde ve Dünya'da yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

#### 2.2.4. C-Reaktif Protein ve NLR

İlk olarak 1930 yılında Tillett ve Francis tarafından pnömonili hastalarda pnömokokun karbonhidrat maddesine karşı oluşmuş bir protein "karbonhidrat reaktif protein" CRP olarak tanımlanmıştır. Ancak sonrasında doku hasarı ile giden birçok patolojik süreçte yükseldiği tespit edilmiştir. Hepatositler tarafından yapılan 105 kDa mol ağırlığında olan bir polipeptittir. IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  ve prostoglandinler tarafından stimüle edilmektedir. CRP, nötrofil yüzeylerine bağlanarak, lökositlerin endotelial hücrelere adezyonunu önlemekte ve inflamatuvar bölgede lökosit birikimini azaltmaktadır ( 98, 99).

CRP düzeyleri, yaş ve immunolojik alt yapıdan bağımsız olarak değişkenlik gösterir. Serum ve plazma düzeyleri infeksiyöz olmayan inflamatuvar olaylarda da (romatoid artrit, kardiyovasküler hastalıklar) nonspesifik olarak yüksektir.

Yapılan çalışmalarda, MS hastalarında bazal CRP düzeyinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. MS hastalarının CRP düzeyleri, sağlıklı kontrollere göre diğer inflamatuvar belirteçlerle birlikte anlamlı yüksek tespit edilmiştir ( 100, 101).

NLR; son yıllarda tanımlanan ve birçok sistemik inflamatuvar hastalıkta anlamlı yüksek tespit edilen, potansiyel prediktör bir değerdir. Ciddi hastalıkların sistemik inflamatuvar durumu için NLR değerinin bir indikatör olduğu öne sürülmektedir. Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklarda yapılan çalışmalarda NLR düzeyleri anlamlı yüksek tespit edilmiştir (102).

### **3.GEREÇ VE YÖNTEM**

Çalışmaya 21.04.2014 tarih ve 192 sayılı Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulu onayı alınarak başlandı.

#### **3.1. Katılımcıların Seçimi**

Katılımcılar; Mayıs 2014-Nisan 2015 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde daha önce 2010 Modifiye Mc Donald kriterlerine (Tablo-3) göre kesin RRMS tanısı alan ve aşağıdaki kriterleri dolduran 53 remisyon döneminde, 30 atak dönemindeki hasta ile yaş ve cinsiyet açısından bu grupta uyumlu 44 sağlıklı gönüllüden oluşmaktadır. Çalışmaya alınan tüm hastalar bilgilendirilerek Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu imzalatıldıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir.

#### **Çalışmaya alınma kriterleri;**

1. Modifiye Mc Donald kriterlerine göre kesin MS tanısı almak
2. Hastalığın klinik formunun Relapsing Remitting olması
3. Atak hastaları için minimum 24 saat süren nörolojik defisite eşlik eden görüntüleme bulguları veya klinik belirtiler ile yeni atağın desteklenmesi
4. Atak hastalarında psödoatak kliniğinin dışlanması (enfeksiyon, stres, uykusuzluk, menstruasyon)
5. Atak hastalarında 2 atak arasında minimum 1 ay süre olması
6. Remisyon dönemindeki hastalarda son atağın üzerinden en az 3 ay geçmiş olması

#### **Çalışma dışlama kriterleri;**

1. 18 yaş altı veya 60 yaş üstü olmak
2. Sigara, alkol veya madde kullanımı
3. Kadın çalışma bireyleri için gebelik veya yeni doğum yapmış olmak (en az 6 ay içinde)

4. Herhangi bir onkolojik hastalığın olması
5. Bilinen başka bir nörolojik hastalığın olması
6. Bilinen başka bir sistemik veya otoimmün hastalığın olması (Diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik obstruktif akciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, hiperlipidemi, vaskülit vs ...)
7. Son 1 ay içinde sistemik bir enfeksiyon geçirmiş olmak
8. Son 1 ay içinde cerrahi girişim öyküsü
9. Onam formu imzalamamak

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ve sağlıklı kontrollerin yaş, cinsiyet ve beden kitle indeksi (BKI) özellikleri ana demografik özellikler olarak belirlendi. Hastalıkla ilgili değişkenler olarak; MS hastalık süresi, son bir yılda geçirilen atak sayısı, EDSS skoru, son bir yıl içinde çekilen görüntülemelerde mevcut lezyon yükü, kullanmış olduğu immünomodülatör ya da immünsüpresan tedavi esas alındı. Hastalar tedavi açısından ilaç kullanmayanlar, 1. Basamak immünomodülatör kullananlar ve oral tedavi alanlar şeklinde gruplandırıldı. MRG’da lezyon yükü; periventriküler, jukstakortikal, infratentorial ve medulla spinalis bölgeleri esas alınarak ‘iki bölge tutulumu’, ‘üç bölge tutulumu’ ve ‘dört bölge tutulumu’ olarak sınıflandırıldı. Tüm katılımcıların Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı’nda tam kan sayımı, CRP düzeyi ve serum endokan düzeyleri çalışıldı. Görüntülemeler " Philips Achieva 1,5 Tesla MRG ”cihazında yapıldı.

### **3.2. Çalışma Yöntemi**

Çalışmaya alınan katılımcılarından RRMS atak döneminde olan hastalardan Metilprednizolon (MP) tedavisi öncesi ve atak tedavisinden 1 ay sonra olmak üzere iki kez; RRMS remisyon döneminde olan hastalar ve sağlıklı kontrollerden bir kez önkol venlerinden 10 cc venöz kan örneği alındı. Alınan örnekler NF 1200 R nüve santrifüj cihazında 4000 devirde santrifüj edilerek serumları ayrıştırıldı ve toplanan serum örnekleri çalışma gününe kadar -80°C’de saklandı. Serum endokan düzeyleri “SunRed” marka “Human ECSM-1 ELISA Kit” kullanılarak üretici firmanın

talimatlarına göre Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda ölçüldü.

### **Endokan (ECSM-1)**

Örneklerin Endokan düzeylerini ölçmek için "SunRed" marka ticari ELISA kitler kullanıldı. Üretici firmanın önerisiyle, daha önce ECSM-1 monoklonal antikoru ile kaplı enzim kuyusuna eklenerek inkübe edildi ve immün kompleksin oluşturulması için biotin ile etiketlenmiş ve Streptavidin-HRP ile birleştirilmiş ECSM-1 antikorları eklendi. Birleşmemiş enzimleri uzaklaştırmak için tekrar inkübasyon ve yıkama basamakları gerçekleştirildi. Renk verici kromogen A ve B solüsyonları eklenerek sıvının renginin maviye ve asidin etkisiyle sarıya dönmesi sonrası rengin koyuluğu ile ECSM-1 oranı pozitif korele kabul edilerek çalışıldı. Sonuçlar nanogram/mililitre (ng/ml) olarak ifade edildi.

### **C-Reaktif Protein ve Tam Kan Sayımı**

Örneklerin CRP düzeyleri Becmen İmmage 800'de nefelometrik yöntem ile çalışıldı. Örneklerin tam kan sayımı ise Abbot Cell-Dyn Rubby cihazında ölçüm yapıldı.

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

Elde edilen verilerin tümü Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 21 yazılımı ile analiz edildi. Veriler ortalama  $\pm$  standart deviasyon (SD) olarak gösterildi. Çalışma gruplarının kıyaslanmasında One-Way ANOVA, Mann-Whitney U ve Ki kare testi kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. En az biri normal dağılmayan ya da ordinal olan değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman testi ile hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi %5 olarak kullanıldı. Serum

endokan düzeyinin MS atağını öngörmeye tanısai karar verdirici özellikleri Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analizi ile incelendi. Anlamli sınır değerlerinin varlığında bu sınırların sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri hesaplandı. Eğri altında kalan alanın değerlendirilmesinde tip-1 hata düzeyinin %52'nin altında olan durumlar testin tanısai değerinin istatistiksel olarak anlamli olduğu şeklinde yorumlandı.

## 4.BULGULAR

### 4.1. Katılımcıların Özellikleri

Belirlenen kriterlere uyan 83 RRMS ve 44 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya aldığımız RRMS grubundaki bireylerin 21'i Erkek (%25,3), 62'si Kadın'dı (%74,6). RRMS grubunun 53'u remisyonda ve bu gruptaki bireylerin 42'si kadın (%79,8), 11'i erkekti (%20,2). Atak grubundaki bireylerin 10' u erkek (%33,3), ve 20' si kadındı (%66,6). Kontrol grubunda ise 9 Erkek (%20,5), 35 Kadın (%79,5) vardı. Gruplara göre olguların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0,364$ ;  $p>0.05$ ). Yaş yönünden RRMS grubundaki bireyler ( $35,7\pm 10,5$ ) ve kontrol grupları ( $35,8\pm 10,4$ ) arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0.963$ ;  $p>0.05$ ). Gruplar arasında temel demografik, yaş, cinsiyet, BKİ açısından bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). (Tablo-4)

**Tablo 4:** MS ve kontrol grubu sosyodemografik veriler ve hastalık tanımlayıcı özellikler

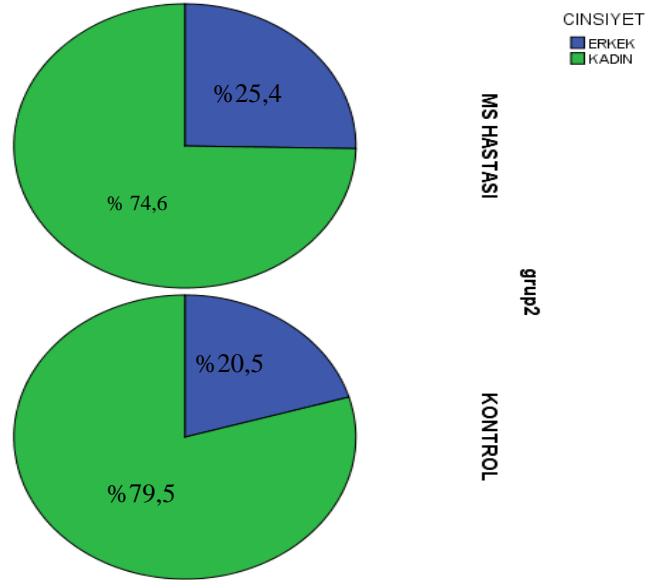
	RRMS (n:83)	Kontrol (n:44)
<b>Cinsiyet (E/K)</b>	21 (%25,4) / 62 (%74.6)	9 (% 20,5) / 35 (% 79,5)
<b>Yaş</b>	35,79±10,50	35,88 ± 10,47
<b>BKİ</b>	23.79 ± 2.92	23.95±3.53
<b>Hastalık Süresi</b>	5.33± 5.07	-
<b>Atak Sıklığı</b>	1.53±0.73	
<b>EDSS</b>	3.01±1.70	
<b>Değerler Ortalama±Standart sapma olarak girildi. E=Erkek, K=Kadın, BKİ=Bedensel Kitle İndeksi, EDSS=Expanded Disability Status Scale, RRMS=Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</b>		

**Tablo 5:** MS hastalarında MRG bulguları ve tedavi tablosu

	Hasta Sayısı (n:83)	Oran (%)
<b>MRG iki bölge tutulumu</b>	43	51,8
<b>MRG üç bölge tutulumu</b>	25	30,1
<b>MRG dört bölge tutulumu</b>	15	18,1
<b>İlaç kullanmıyor</b>	9	10,85
<b>1. basamak tedavi</b>	59	71,08
<b>Oral Tedavi</b>	15	18,07
<b>TOPLAM</b>	83	100

**MRG = Manyetik Rezonans Görüntüleme**

Çalışmaya dahil edilen RRMS hastalarından MRG’da iki bölge tutulumu olan hasta sayısı 43 (%51,8), üç bölge tutulumu olan 25 (%30,1) ve dört bölge tutulumu olan hasta sayısı 15 (%18,1) idi. Hastaların ilaç kullanım ve tedavi şekilleri oranları ise şu şekildeydi. İlaç kullanmayan 9 hasta (%10,85) mevcuttu. İlaç kullanan hastaların ise 59’u (%71,08) 1. Basamak immunomodülatör, 15 hasta (%18,07) ise oral tedavi almaktaydı. (Tablo-5)



**Şekil 6:** Hasta ve kontrol grupları cinsiyet dağılım grafiği

#### 4.2. MS Hasta Grupları ve Kontrol Grubunun Serum Endokan, CRP, NLR Parametrelerinin Karşılaştırılması

Endokan düzeyi RRMS grubunda (295,3±220,7) sağlıklı kontrol grubuna (225,8± 132,6) göre yüksekti (p<0.005). CRP düzeyi ise RRMS grubunda (0.74±1,3) sağlıklı kontrol grubuna(0.19±0.21) göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0.007). NLR düzeyi RRMS grubunda (3.15±2,4) sağlıklı kontrol grubuna (2.01±0.54) göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0.002). (Tablo-6)

**Tablo 6:** RRMS ve Kontrol grubu Endokan; CRP, NLR düzeyi karşılaştırma tablosu

	RRMS (n:53)	KONTROL (n:44)	P DEĞERİ
ENDOKAN	295,3±220,7	225,83±132,64	P<0.05
CRP	0,74±1,31	0,19±0,21	P=0.007
NLR	3,15±2,40	2,01±0,54	P=0.002

RRMS=Relapsing-RemittingMultipleSclerosis, CRP=C-Reactive Protein, NLR=Nötrofil-Lenfosit Ratio

Atak dönemindeki hastalarda (396,5±259,9) serum endokan düzeyi atak sonrası ve sağlıklı kontrol grubuna (225,8± 132,6) göre istatistiki olarak yüksek bulundu. (p<0.05). Serum CRP ve NLR düzeylerinde ise atak ile kontrol grupları arasında anlamlı fark vardı (p <0.05). (Tablo-7)

**Tablo 7:** RRMS Atak ve Kontrol grubu Endokan, CRP, NLR düzeyi karşılaştırma tablosu

	MS ATAK (n:30)	KONTROL (n:44)	P DEĞERİ
ENDOKAN	396,5±260	225,83±132,64	P=0,034
CRP	0,99±1,96	0,19±0,21	P=0,007
NLR	3,39±2,86	2,01±0,52	P=0.007

MS = MultipleSclerosis, CRP = C-Reactive Protein, NLR = Nötrofil-Lenfosit Ratio

MS atak sonrası hasta grubu ile kontrol grubu serum endokan, CRP, NLR düzeyleri arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ( $P>0.05$ ). (Tablo-8)

RRMS remisyon hasta grubu ile kontrol grubu serum endokan, CRP, NLR düzeyleri arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ( $P>0.05$ ). (Tablo-8)

**Tablo 8:** RRMS Remisyon-Kontrol, Atak sonrası-Kontrol grupları Endokan, CRP, NLR düzeyi karşılaştırma tablosu

	MS ATAK SONRASI (n:30)	KONTROL (n:44)	P DEĞERİ
ENDOKAN	232,3±257	225,83±132,64	$P>0,05$
CRP	0,5±0,7	0,19±0,21	$P>0,05$
NLR	3,1±0,5	2,01±0,52	$P>0,05$
	MS REMİSYON (n:53)	KONTROL (n:44)	
ENDOKAN	271,3±147,9	225,83±132,64	$P>0,05$
CRP	0,60±0,7	0,19±0,21	$P>0,05$
NLR	3,0±2,1	2,01±0,52	$P>0,05$

MS=MultipleSclerosis, CRP=C-Reactive Protein, NLR=Nötrofil-Lenfosit Ratio

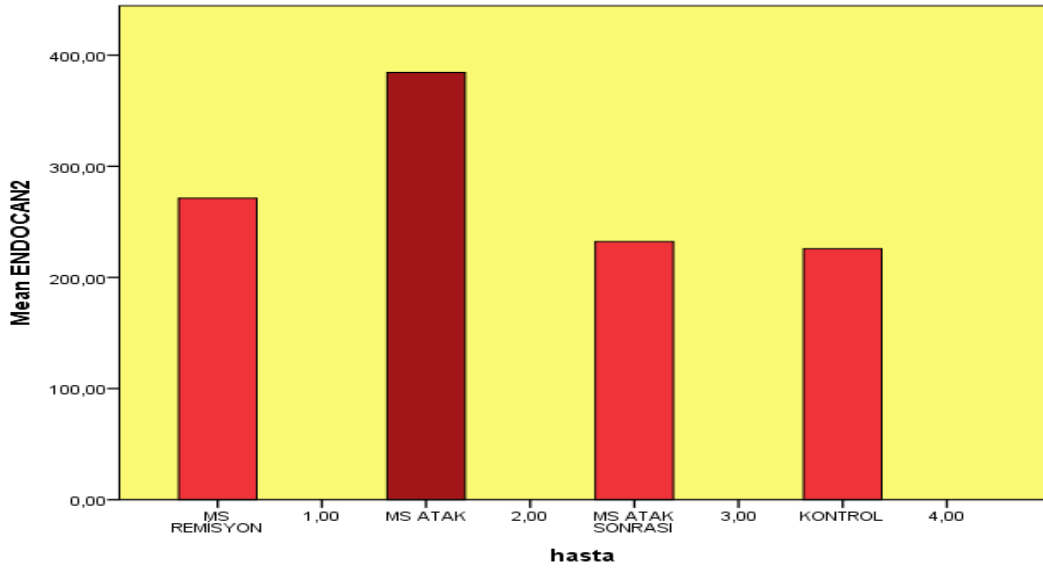
#### 4.3. RRMS Remisyon ve Atak grupları Serum Endokan, CRP, NLR Düzeylerinin Kendi Arasında Karşılaştırılması

Atak dönemdeki grupta (396,5±259,9) serum endokan düzeyi, remisyon (271,3±147,9) grubuna göre istatistiki olarak yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Remisyon grubu (0,60±0,7) ile atak grubunda (0,99±1,9) CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark yoktu ( $p>0.05$ ). Remisyon grubu (3,0±2,1) ile atak grubu (3,4±2,9) arasında NLR düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). (Tablo-9)

**Tablo 9:** RRMS Atak ve Remisyon grubu Endokan, CRP, NLR düzeyi karşılaştırma tablosu

	MS ATAK (n:30)	MS REMİSYON (n:44)	P DEĞERİ
ENDOKAN	396,5±260	271,3±147,9	P<0,05
CRP	0,99±1,96	0,60±0,7	P>0,05
NLR	3,39±2,86	3,0±2,1	P>0,05

MS = Multiple Sclerosis, CRP = C-Reactive Protein, NLR = Nötrofil-Lenfosit Ratio



**Şekil 7:**Hasta grupları ve kontrol grubu ortalama serum endokan düzeyi grafiği

#### 4.4. MS Hasta Grubunda Hastalığı Tanımlayıcı Parametrelerin Serum Endokan, CRP, NLR Düzeyleri İle Karşılaştırılması ve Korelasyonlar

Hastalar tedavi ajanı açısından hastalar; interferon (n:51), glatiramer asetat (n:8) ve oral tedavi (n:15) kullananlar şeklinde gruplandırıldı. Gruplararası yapılan karşılaştırmada endokan (p=0,6), CRP (p=0,9) ve NLR (p=0,2) düzeyleri açısından istatistiki fark bulunmadı (p>0,05). Yapılan korelasyonlarda MRG lezyon lokalizasyonları ve EDSS skoru, hastalık süresi ve atak sıklığı arasında istatistiksel olarak güçlü pozitif bir ilişki vardı (p<0.01). (Şekil-8) Her hangi bir grupta endokan,

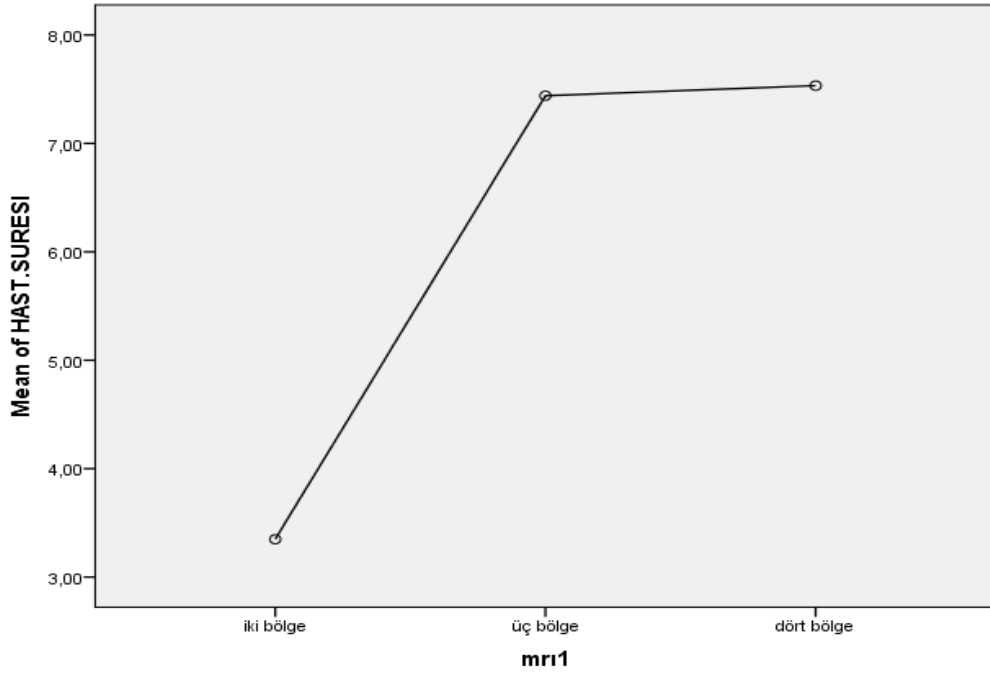
CRP ve NLR arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktu ( $p>0.05$ ). RRMS gurubunda CRP ve NLR arasında istatistiksel olarak zayıf pozitif korelasyon vardı ( $r=0.407$   $p=0.03$ ). RRMS grubundaki remisyon ( $1,6\pm 0,2$ ) ve atak grupları ( $1,4\pm 0,2$ ) arasında atak sayıları açısından anlamlı fark yoktu ( $p=0,196$ ). RRMS grubunda remisyon ve atak grupları arasında MRG lezyon yükü açısından anlamlı fark yoktu ( $p=0.196$ ). (Tablo-10)

**Tablo 10:** MS hasta grubunda hastalık parametrelerinin karşılaştırılması

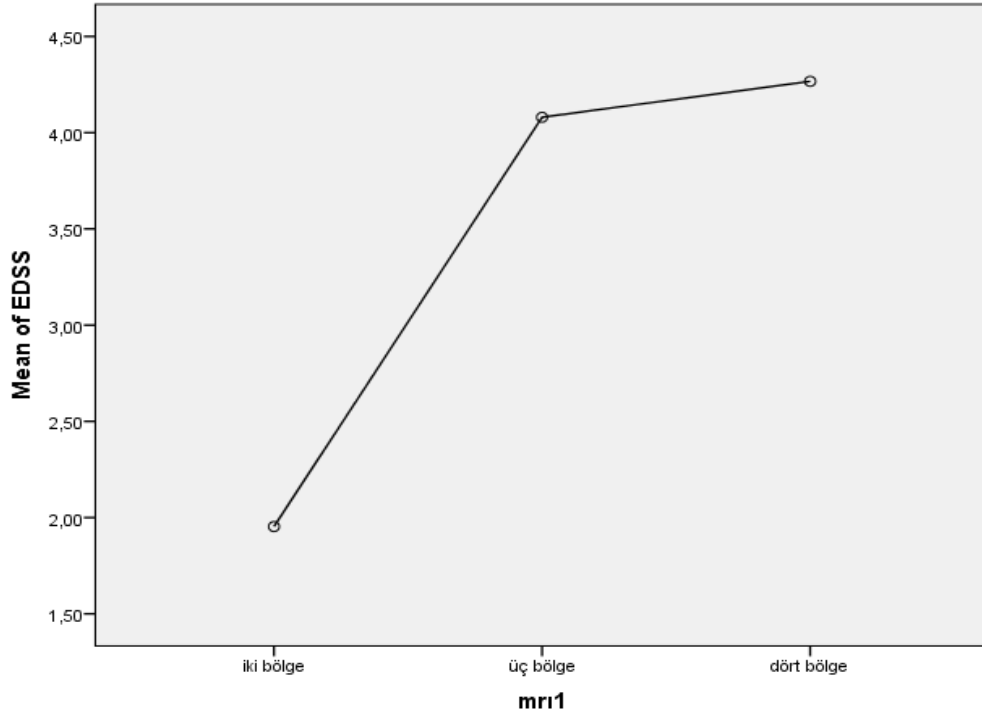
	Hastalık süresi	EDSS	MRG lezyon yükü	Atak sıklığı
Hastalık süresi		P<0.01	P<0.01	P<0.05
	r=1	r=694	r=392	r=229
EDSS	P<0.01		P<0.01	P<0.01
	r=694	r=1	r=617	r=489
MRG lezyon yükü	P<0.01	P<0.01		P<0.01
	r=392	r=617	r=1	r=318
Atak sıklığı	P<0.05	P<0.01	P<0.01	
	r=229	r=489	r=318	r=1

**r:** Spearman's Korelasyon Katsayısı \* $p<0,05$ , MRG = Manyetik Rezonans Görüntüleme, EDSS=Expanded Disability Status Scale

**Not:** r sonuçları için virgülden sonraki değerler yazılmıştır



**Şekil 8:** MS hastalık süresi ile MRG’de lezyon yükü korelasyon eğrisi



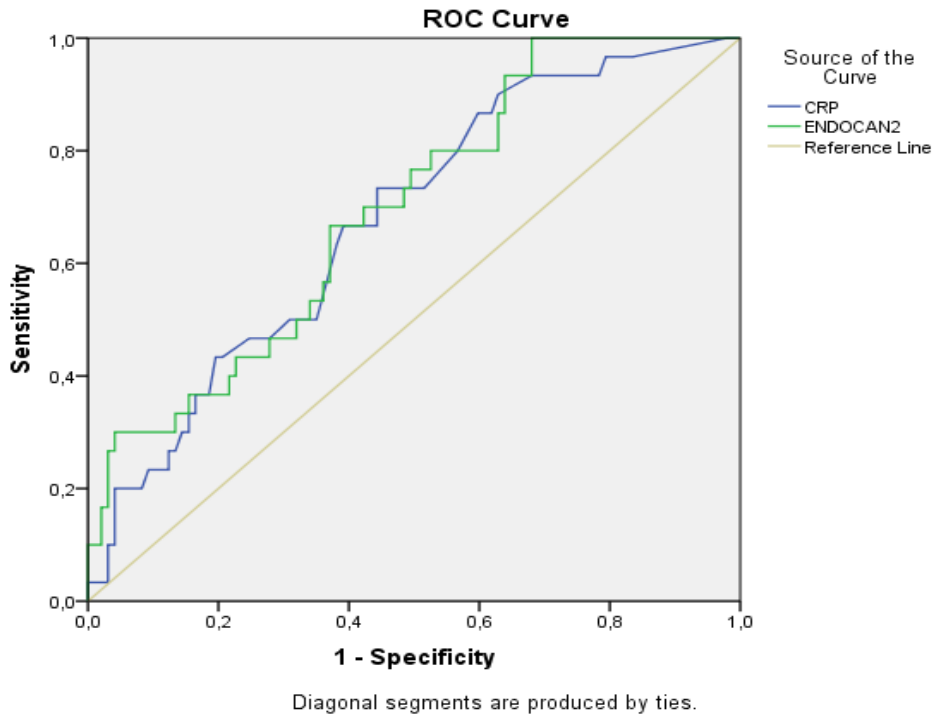
**Şekil 9:** MS hasta grubu EDSS düzeyleri ile MRG lezyon yükü korelasyon eğrisi

**Tablo 11:** RRMS atak tahmininde CRP ve Endokan düzeyinde ROC eğrisi analizi

	Cut-off değeri	Sensitive	Spesifite	AUC	P değeri
ENDOKAN	259,9	66,7	66,9	0,695(0.594-0.797)	0.001
CRP	0.28	66.7	61	0.676(0.572-0.781)	0.004

**AUC: area under curve, CRP: C-Reactive Protein**

CRP'nin cut-off değeri 0.28 olarak alındığında sensitivite % 66,7 ve spesifite % 61 ile MS atağını öngördüğü belirlendi (ROC area AUC 0,676(0,572-0,781) p=0,004). Serum endokan düzeyinin cut-off değeri 259,9 olarak alındığında sensitivite % 67 ve spesifite % 66,9 ile MS atağını öngördüğü belirlendi. (Tablo-11, Şekil-10)



**Şekil 10:** RRMS atak tahmininde CRP ve Endokan düzeyi ROC eğrisi

## 5.TARTIŞMA

MS; merkezi sinir sisteminin ak madde ön planda olmak üzere korteks ve derin gri maddesinin etkilendiği, demiyelinizan plaklar ile karakterize, aksonal dejenerasyonun eşlik ettiği yineleyici ya da ilerleyici kronik inflamatuvar hastalığıdır. Nöroimmünoloji ve moleküler biyoloji alanındaki önemli ilerlemeler hastalığın başlangıç ve progresyonunda immünolojik mekanizmaların tetiklediği inflamatuvar kaskadı ön plana çıkarmaktadır (1,2). Aktif lezyonlarda T hücreleri, makrofajlar ve mikrogliya hücreleri, proinflamatuvar sitokinler ve kemokinlerin artmış olması lokal inflamasyonu desteklemektedir (3,4). T hepler hücrelerinin antijen spesifik immün yanıtı verdiği cevap ile tetiklenen inflamatuvar süreç demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyonun temel nedenidir. İmmünopatogenez dışında genetik faktörler, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, beslenme, kimyasal ajanlar, iklim koşulları gibi faktörler suçlanmaktadır (33).

Literatürde endotelial hasarın MS patogenezinin direkt etkisi ile ilgili çelişkili yayınlar olmakla birlikte, MS immünopatogenezinde henüz aydınlatılmamış mekanizmaların mevcut olması, lezyonların periventriküler yerleşimli olması, KBB yapısal farklılıklarını gösteren çalışmalar vasküler-endotelial hasarın rolüne dikkat çekmiş ve yapılan çalışmalar bu rolün inflamasyona sekonder değişikliklerden çok patofizyolojik mekanizmalarda öncü olabileceğini düşündürmüştür.

Bildiğimiz kadarıyla, çalışmamız RRMS hastalarında endokan, CRP ve NLR düzeylerini araştıran ilk çalışmadır. Çalışmamızda; RRMS tanısı olan hastalarda remisyon, atak ve ataktan bir ay sonra ölçülen endokan, NLR ve CRP düzeyleri sağlıklı kontroller ve kendi aralarında karşılaştırıldı. Atak dönemindeki hastalarda, remisyon ve atak sonrasına göre endokan, CRP, NLR düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı yüksek tespit edildi ( $p < 0,05$ ). CRP'nin cut-off değeri 0.28 olarak alındığında sensitivite % 66,7 ve spesifite % 61 ile MS atağını öngördüğü belirlendi (ROC area AUC 0,676 (0,572-0,781)  $p=0,004$ ). Serum endokan düzeyinin cut-off değeri 259,9 olarak alındığında sensitivite % 67 ve spesifite % 66,9 ile MS atağını öngördüğü belirlendi.

Balta ve arkadaşlarının Behçet Hastalarında serum endokan ve CRP düzeylerini sağlıklı kontroller ile karşılaştırdığı çalışmada, endokan düzeyi hasta grupta sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı ( $p<0,001$ ). Ayrıca serum endokan miktarının CRP düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği görüldü. Bu düzeyin hastalık aktivitesi ve ESR ile ilişkili olduğu tespit edildi ve sonuç olarak endokanın Behçet Hastaları'nda hastalık aktivitesini gösterebilen bir markır olarak kullanılabilceği belirtilmektedir (75). Aynı çalışma grubunun Psöriazis hastalarında yaptığı başka bir çalışmada ise Hs-CRP düzeyleri ve karotid arter intima-media kalınlığı (cIMT) ile endokan düzeyleri karşılaştırıldı. Hastalarda serum endokan düzeyi anlamlı olarak yüksek tespit edildi ( $p>0,001$ ). Ayrıca endokan düzeyinin; hs-CRP, cIMT, hastalık aktivitesi ve hastalık yüzey alanı ile ilişkili olduğu görüldü. Endokanın endotelyal patolojilerin rol oynadığı hastalıklarda endotelyal disfonksiyonun gösteren bir markır olarak kullanılabilceği ve tedavi hedefleri açısından daha geniş araştırmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varıldı (76). Bizim çalışmamızda; RRMS atak dönemindeki grupta remisyon, atak sonrası ve kontrol grubuna kıyasla serum endokan düzeyleri yüksekti ( $p<0,05$ ). Bu durum; literatürdeki diğer otoimmün hastalıklarla (Behçet hastalığı, psöriazis) uyumlu olarak MS hastalık aktivitesi ile endokan düzeyinin ilişkili olduğu sonucunu düşündürmektedir

MS hastalık parametrelerinden, MRG lezyon lokalizasyonları ve EDSS, hastalık süresi ve atak sıklığı arasında istatistiksel olarak güçlü pozitif korelasyon bulduk. RRMS grubunda, CRP ve NLR arasında istatistiksel olarak zayıf pozitif korelasyon vardı. Ancak gruplar arasında ise endokan, CRP ve NLR düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulmadık.

Çalışmamızda; RRMS grubunda endokan, CRP ve NLR düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. RRMS hastalık aktivasyonunda endokan yüksekliğinin saptanması, endokanın atak göstergesi olarak kullanılabilceğini düşündürdü. Ancak hastaların atak sayısı, hastalık süresi, EDSS düzeyi, MRG lezyon yükü ve kullandığı tedavi değerlendirildiğinde çalışılan parametrelerle ilgili anlamlı sonuç bulunamadı ( $p>0,05$ ). Tedavi ajanı açısından hastalar; interferon, glatiramer asetat ve oral tedavi alanlar şeklinde gruplandırıldı.

Gruplararası yapılan karşılaştırmada endokan, CRP ve NLR düzeyleri açısından istatistiki fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

CRP, nötrofil yüzeylerine bağlanıp lökositlerin endotelial hücrelere adezyonunu önleyerek inflamatuvar bölgede lökosit birikimini düzenler (98). Soilu-Hanninen M ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hs-CRP düzeyleri RRMS hastaları ile sağlıklı kontrol grupları arasında benzer oranlarda bulundu. Ancak atak hastalarında remisyon dönemindeki hastalara oranla yüksek saptandı ve yüksek doz interferon- $\beta$  1a tedavisi alan grupta plaseboya oranla hs-CRP seviyeleri düşük tespit edildi (103). Hon ve arkadaşlarının MS hastalarının hücre zarı lipid oranlarının CRP ve EDSS düzeyleri ile karşılaştırıldığı çalışmada RRMS hastalarında CRP ile EDSS arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ( $p=0,03$ ). Bu çalışmada araştırmacılar CRP ile EDSS arasındaki pozitif korelasyonun potent anti-inflamatuvar ajan kullanan hastaları çalışma dışında bırakmış olmalarına bağlı olduğunu belirtmektedirler (104). Bizim çalışmamızda ise serum CRP düzeyi RRMS grubunda ( $0.74\pm 1,3$ ) sağlıklı kontrol grubuna ( $0.19\pm 0.21$ ) göre anlamlı derecede yüksek bulundu. RRMS atak dönemindeki hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı fark mevcuttu ( $p<0,05$ ). Atak, remisyon ve atak sonrası gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmedi ( $p>0,05$ ). MS grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre CRP düzeylerinin yüksek olması çalışmaya atak ve atak sonrası grubun dahil edilmesine bağlı olabileceğini düşündürdü. Gruplar arası anlamlı fark olmaması ise metilprednizolon kullanan hastaların da çalışmaya dahil edilmesine bağlı olabileceği şeklinde değerlendirildi.

Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLR) son yıllarda tanımlanan ve sistemik inflamatuvar hastalıklarda anlamlı yüksek tespit edilen potansiyel prediktör bir değerdir. Ciddi hastalıkların sistemik inflamatuvar durumu için NLR değerinin bir indikatör olduğu öne sürülmektedir (105,106). Sen ve arkadaşlarının Psöriazis hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında NLR ve hs-CRP düzeylerini karşılaştırdığı çalışmada; parametreler hasta grupta anlamlı yüksek tespit edildi ( $p<0,01$ ). Ayrıca hastalık şiddet index değeri, lezyon alanı ve hs-CRP düzeyi ile NLR arasında pozitif korelasyon olduğu belirtildi. Sonuç olarak NLR düzeyinin, hastalığın inflamatuvar durumunu gösteren bir markır olabileceği belirtilmektedir (107). Akıl ve arkadaşlarının Parkinson hastalarında

yaptığı çalışmada ise kontrol grubu ile serum karsinoembriyonik antijen, hs-CRP ve NLR düzeyleri karşılaştırıldı ve hasta grupta istatistiksel açıdan anlamlı yüksek tespit edildi ( $p<0,001$ ) (102) . Başka bir çalışmada Alzheimer hastaları ve sağlıklı kontrol grubta NLR düzeyleri karşılaştırıldı. Hasta grupta NLR düzeyi istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). İnflamatuar markır olarak değerlendirilen yüksek NLR düzeylerinin tespit edilmesi Alzheimer patogenezisinde inflamasyonda rol oynadığı şeklinde yorumlandı (108). Demirci S ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada MS hastalarında NLR düzeyleri ve hastalığın şiddeti ile korelasyonu araştırıldı. MS hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında NLR düzeyleri karşılaştırıldı ve MS hastalarının NLR düzeyleri anlamlı yüksek bulundu ( $p<0,001$ ). NLR düzeyi atak hastalarında remisyona göre yüksek bulundu ve EDSS ile yapılan karşılaştırmada pozitif korelasyon tespit edildi. Sonuç olarak yüksek NLR düzeyinin ilerleyici disabilitenin bağımsız bir göstergesi olarak kabul edilebileceği belirtildi. NLR'nin MS prognozunu tahmin edebilmek için basit, ucuz, hızlı ve tekrarlanabilir bir belirteç olabileceği belirtildi (109). Çalışmamızda hasta grupta NLR düzeyi ( $3.15\pm 2,4$ ) sağlıklı kontrol grubuna ( $2.01\pm 0.54$ ) göre anlamlı derecede yüksek bulundu. ( $p=0,002$ ). Serum NLR düzeylerinde atak ile kontrol grupları arasında anlamlı fark mevcuttu ( $p <0.05$ ).

## 6. SONUÇ

Çalışmamız MS atak döneminde inflamatuvar sürece endotelial hasarın da eşlik ettiği hipotezini desteklemektedir. RRMS hastalarının endokan, CRP ve NLR düzeyleri sağlıklı kontrollere göre yüksek bulundu. Çalışmamız endokanın MS atağını öngörmede tanısal bir değeri olabileceği sonucunu getirmekle birlikte inflamatuvar sürece sekonder gelişen endotelial hasarın yeni terapötik hedefler açısından yol gösterebileceğini öngörmektedir. Sonuç olarak endokan; MS atak tanısı açısından orta derecede iyi bir tanısal performans testidir şeklinde yorumlanabilir. Bu konuda yapılan çalışmaların yetersiz olması ve son yıllarda dikkat çeken endotelial adezyon molekülleri ile ilgili az sayıda çalışma olması; daha fazla ve geniş hasta gruplarını içeren çalışmaların gerekliliğini zorunlu kılmaktadır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Eraksoy M, Akman-Demir G.- MSS Myelin Hastalıkları. İÜTF Nöroloji (2. baskı Ed. Öge AE, Baykan B) pp: 603-629. Nobel yayıncılık, İstanbul, 2011.
2. Rıley CS, Tullman M. (Çev ed. Doğu O). Multiple Skleroz. Merritt's Neurology 12 th ed. pp:903-916. Güneş Tıp Kitapevleri, 2012
3. Altıntaş A, Esen F. İmmunopatogenesis of Multiple Sclerosis. Archives of Neuropsychiatry 2008; 45 supplement: 10-4
4. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. Brain Pathol. 2007 Apr;17(2):210-8.
5. Minagar A, Jy W, Jimenez JJ, Alexander JS. Multiple sclerosis as a vascular disease. Neurol Res. 2006 Apr;28(3):230-5. Review.
6. Jy W, Minagar A, Jimenez JJ, Sheremata WA, Mauro LM, Horstman LL. Endothelial microparticles (EMP) bind and activate monocytes: elevated EMP-monocyte conjugates in multiple sclerosis. Front Biosci. 2004 Sep 1;9: 3137-44.
7. Sarrazin S, Maurage CA, Delmas D. Endocan as a Biomarker of Endothelial Dysfunction in Cancer. J Cancer Sci Ther,2010;2: 047-052.
8. Lassalle P, Molet S, Janin A, Heyden JV, Tavernier J, Fiers W, Devos R, Tonnel AB. ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. J Biol Chem. 1996 Aug 23;271(34):20458-64.
9. Bechar D, Meignin V, Scherpereel A, Oudin S, Kervoaze G, Bertheau P et al. Characterization of the secreted form of endothelial-cell-specific molecule 1 by specific monoclonal antibodies. J Vasc Res. 2000 Sep-Oct;37(5):417-25.
10. Güzel A, Duran L, Köksal N, Torun AC, Alaçam H, Ekiz BC et al. Evaluation of serum endothelial cell specific molecule-1 (endocan) levels as a biomarker in patients with pulmonary thromboembolism. Blood Coagul Fibrinolysis. 2014 Apr;25(3):272-6.
11. Balta S, Mikhailidis DP, Demirkol S, Ozturk C, Kurtoglu E, Demir M et al. Endocan-a novel inflammatory indicator in newly diagnosed patients with hypertension: a pilot study. Angiology. 2014 Oct;65(9):773-7.

12. Akman Demir G. Multiple skleroz ve ilişkili demiyelizan hastalıklar. Principles of neurology 8 th ed: pp:771-790,2012.
13. Hickey WF. The pathology of multiple sclerosis: a historical perspective. J Neuroimmunol. 1999 Jul 1;98(1):37-44.
14. Richard W Orrell. Multiple Sclerosis: The History of a Disease. J R Soc Med. 2005 June; 98(6): 289
15. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. History- Patology, pathogenesis and pathophysiology. Multiple Sclerosis in Clinical Practice (First ed): 1-29; pp:103-29. Taylor & Francis Group, London 2003
16. Mc Graw-Hill. Multiple sclerosis: In Gilroy J.(edt) Basic Neurology (3rd ed); pp: 199-223, New York. St. Louis, San Francisco 2000.
17. Paty DW, Noseworthy JH, Ebers GC. Diagnosis of Multiple Sclerosis: In Paty DW, Ebers GC (eds), Multiple Sclerosis. FA. Davis Company, pp: 48-134, Philadelphia 1998.
18. Mirza M. Multipl Sklerozun etyoloji ve epidemiyolojisi. Erciyes Tıp Dergisi 2002; 24: 40-7.
19. Stephen Sawcer. The complex genetics of multiple sclerosis: pitfalls and prospects. Brain. 2008; 131(12): 3118–3131
20. Lin R, Taylor BV, Simpson S Jr, Charlesworth J, Ponsonby AL, Pittas F et al. Association between multiple sclerosis risk-associated SNPs and relapse and disability--a prospective cohort study. Mult Scler. 2014 Mar;20(3):313-21.
21. Saruhan-Direskeneli G, Esin S, Baykan-Kurt B, Ornek I, Vaughan R, Eraksoy M. HLA-DR and -DQ associations with multiple sclerosis in Turkey. Hum Immunol. 1997 Jun;55(1):59-65.
22. Reder A, Karabudak R. Raising issues in multiple sclerosis: Part II: In Siva A, Kesselring J,Thompson AJ (eds), Frontiers in Multiple Sclerosis. 1999; 260-272.
23. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium; Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M. Genetic risk and a primary rol for cell mediated immune mecanisms in multiple sclerosis. Nature 2011 Aug 10;476(7359):214-9.
24. Ebers GC, Sadovnick AD. Epidemiology: In Paty DW, Ebers GC (eds), Multiple Sclerosis, 1998; 5-28.

25. Chervonsky AV. Influence of microbial environment on autoimmunity. *Nat Immunol.* 2010 Jan;11(1):28-35.
26. Sotelo J, Martínez-Palomo A, Ordoñez G, Pineda B. Varicella-zoster virus in cerebrospinal fluid at relapses of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2008 Mar;63(3):303-11.
27. Disanto G, Morahan JM, Ramagopalan SV. Multiple sclerosis: risk factors and their interactions. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2012 Aug;11(5):545-55.
28. Hernán MA, Olek MJ, Ascherio A. Cigarette smoking and incidence of multiple sclerosis. *Am J Epidemiol.* 2001 Jul 1;154(1):69-74.
29. Banwell B, Bar-Or A, Arnold DL, Sadovnick D, Narayanan S, McGowan M et al. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol.* 2011 May;10(5):436-45.
30. Eraksoy M. Multipl Skleroz ve diğer myelin hastalıkları. *Nöroloji Temel Kitabı* (1. baskı). pp:1111-41, İstanbul, 2013.
31. Trapp BD, Stys PK. Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2009; 8(3): 280-91.
32. Lassmann H. Mechanisms of inflammation induced tissue injury in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2008 Nov 15;274(1-2):45-7.
33. Kasper LH, Shoemaker j. Multiple sclerosis immunology: The healthy immune system vs the MS immune system *Neurology* 2010;(5): 2-8.
34. Man S, Ubogu EE, Ransohof RM. Inflammatory cell migration in to the central nervous system: a few new twists on an old tale. *Brain Pathol.* 2007;17(2):243-50.
35. Navikas V, Link H. Review: cytokines and the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neurosci Res.* 1996 Aug 15;45(4):322-33. Review.
36. Racke MK. The role of B cells in multiple sclerosis: rationale for B-cell targeted therapies. *Curr Opin Neurol.* 2008; 21(suppl 1): 9-18.
37. Hernández-Pedro NY, Espinosa-Ramirez G, de la Cruz VP, Pineda B, Sotelo J. Initial immunopathogenesis of multiple sclerosis: innate immune response. *Clin Dev Immunol.* 2013;413465.

38. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*. 2000 Jun;47(6):707-17.
39. Trends in Molecular Medicine Vol.7, No:3 Mart 2001.
40. McTaggart RA, Fischbein NJ, Elkins CJ, Hsiao A, Cutalo MJ, Rosenberg J. Extracranial venous drainage patterns in patients with multiple sclerosis and healthy controls. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012 Sep;33(8):1615-20.
41. Compston A, Coles A: Multiple sclerosis. *Lancet* 2008, 372:1502-1517.
42. Randall S. Managing the symptom of multiple sclerosis. 4th ed. Canada: Demos Medical Publishing Inc;2006.
43. Kansu T. Multipl skleroz'da nörooftalmolojik belirtiler.
44. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi. Multipl skleroz Özel Sayısı 2004; 183-187.
45. Kurne A, Karabudak R. Multipl Skleroz'da sıkça karşılaşılan semptomlar ve semptomatik tedavi prensipleri. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi*, 2004; 2: 237-43.
46. McDonnell GV. Clinical features of multiple sclerosis. In Oger Joel, ed. *Multiple Sclerosis for the Practicing Neurologist*. 1 ed. Vancouver: World Federation of Neurology 2009:7-18.
47. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol*. 2001 Oct;58(10):1602-6.
48. Goldman Consensus Group. The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005 Jun;11(3):328-37.
49. Striano P, Orefice G, Brescia Morra V, Boccella P, Sarappa C, Lanzillo R et al. Epileptic seizures in multiple sclerosis: clinical and EEG correlations. *Neurol Sci*. 2003 Dec;24(5):322-8.
50. İdiman E, Özakbaş S, Yozbatıran N. 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.
51. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in Multiple sclerosis (EDSS). *Neurology* 1983; 33(11):1444-52
52. O'Connor P. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. An overview. *Neurology*, 2002;(59):1-33
53. Miller A, Bourdette D. Chen J. Multiple sclerosis. *Continuum* 1999; (5):185-7

54. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol.* 1983 Mar;13(3):227-31
55. Miller DH, Filippi M, Fazekas F, Frederiksen JL, Matthews PM. Role of magnetic resonance imaging within diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2004; 56(2): 273-8.
56. Nielsen JM, Korteweg T, Barkhof F, Uitdehaag BM, Polman CH. Overdiagnosis of multiple sclerosis and magnetic resonance imaging criteria. *Ann Neurol.* 2005 Nov;58(5):781-3.
57. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol.* 2005 Dec;58(6):840-6. Review.
58. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001 Jul;50(1):121-7.
59. Sloka JS, Stefanelli M. The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2005;11: 425-432
60. Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, Midgard R, Montalban X, Riekmen P et al. EFNS Task Force on Treatment of Multiple Sclerosis Relapses. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol.* 2005 Dec;12(12):939-46.
61. Dhib-Jalbut S, Marks S. Interferon-beta mechanisms of action in multiple sclerosis. *Neurology.* 2010 Jan 5;74 Suppl 1:S17-24.
62. Racke MK, Lovett-Racke AE, Karandikar NJ. The mechanism of action of glatiramer acetate treatment in multiple sclerosis. *Neurology.* 2010 Jan 5;74 Suppl 1:S25-30.
63. Coyle PK. The role of natalizumab in the treatment of multiple sclerosis. *Am J Manag Care.* 2010 Jun;16(6 Suppl):S164-70. Review.
64. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Khatri BO, Pelletier J, Hartung HP et al. TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010 Feb 4;362(5):402-15.

65. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2011 Oct 6;365(14):1293-303.
66. Kesselring J, Beer S. Symptomatic therapy and neurorehabilitation in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2005 Oct;4(10):643-52.
67. Khan F, Turner-Stokes L, Ng L, Kilpatrick T. Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. *Postgrad Med J*. 2008 Jul;84(993):385.
68. Klimiuk PA, Sierakowski S, Domyslawska I, Fiedorczyk M, Chwiećko J. Reduction of soluble adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1, and sE-selectin) and vascular endothelial growth factor levels in serum of rheumatoid arthritis patients following multiple intravenous infusions of infliximab. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2004 Jan-Feb;52(1):36-42.
69. Horstman LL, Jy W, Jimenez JJ, Ahn YS. Endothelial microparticles as markers of endothelial dysfunction. *Front Biosci*. 2004 May 1;9: 1118-35. Review.
70. Brevetti G, Schiano V, Chiariello M. Cellular adhesion molecules and peripheral arterial disease. *Vasc Med*. 2006 Feb;11(1):39-47. Review.
71. Bécharde D, Scherpereel A, Hammad H, Gentina T, Tscopoulos A, Aumercier M et al. Human endothelial-cell specific molecule-1 binds directly to the integrin CD11a/CD18 (LFA-1) and blocks binding to intercellular adhesion molecule-1. *J Immunol*. 2001 Sep 15;167(6):3099-106.
72. Sarrazin S, Adam E, Lyon M, Depontieu F, Motte V, Landolfi C et al. Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): a potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy. *Biochim Biophys Acta*. 2006 Jan;1765(1):25-37. Epub 2005 Aug 26.
73. Shin JW, Huggenberger R, Detmar M. Transcriptional profiling of VEGF-A and VEGF-C target genes in lymphatic endothelium reveals endothelial-specific molecule-1 as a novel mediator of lymphangiogenesis. *Blood* 2008;112(6):2318-2326
74. Scherpereel A, Depontieu F, Grigoriu B, Cavestri B, Tscopoulos A, Gentina T et al. Endocan, a new endothelial marker in human sepsis. *Crit Care Med*. 2006 Feb;34(2):532-7.

75. Parmentier E, de Freitas Caires N, Grigoriu B, Cavestri B, Tsicopoulos A et al. Endocan (endothelial cell-specific molecule-1) as a pertinent biomarker of endothelial dysfunction in sepsis. *Crit Care*. 2010; 14(Suppl 2):p55
76. Balta I, Balta S, Koryurek OM, Demirkol S, Mikhailidis DP, Celik T et al. Serum endocan levels as a marker of disease activity in patients with Behçet disease. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Feb;70(2):291-6. doi: 10.1016/j.jaad.2013.09.013. Epub 2013 Oct 28.
77. Balta I, Balta S, Demirkol S, Mikhailidis DP, Celik T, Akhan M et al. Elevated serum levels of endocan in patients with psoriasis vulgaris: correlations with cardiovascular risk and activity of disease. *Br J Dermatol*. 2013 Nov;169(5):1066-70.
78. Leroy X, Aubert S, Zini L, Franquet H, Kervoaze G, Villers A et al. Vascular endocan (ESM-1) is markedly overexpressed in clear cell renal cell carcinoma. *Histopathology*. 2010 Jan;56(2):180-7.
79. Grigoriu BD, Depontieu F, Scherpereel A, Gourcerol D, Devos P, Ouatas T et al. Endocan expression and relationship with survival in human non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2006 Aug 1;12(15):4575-82.
80. Law M, Saindane AM, Ge Y, Babb JS, Johnson G, Mannon LJ et al. Microvascular abnormality in relapsing-remitting multiple sclerosis: perfusion MR imaging findings in normal-appearing white matter. *Radiology*. 2004 Jun;231(3):645-52.
81. Saindane AM, Law M, Ge Y, Johnson G, Babb JS, Grossman RI. Correlation of diffusion tensor and dynamic perfusion MR imaging metrics in normal-appearing corpus callosum: support for primary hypoperfusion in multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007 Apr;28(4):767-72.
82. Grieb P, Forster RE, Strome D, Goodwin CW, Pape PC. O<sub>2</sub> exchange between blood and brain tissues studied with <sup>18</sup>O<sub>2</sub> indicator-dilution technique. *J Appl Physiol* (1985). 1985 Jun;58(6):1929-41.
83. Hirase T, Staddon JM, Saitou M, Ando-Akatsuka Y, Itoh M, Furuse M et al. Occludin as a possible determinant of tight junction permeability in endothelial cells. *J Cell Sci*. 1997 Jul;110 ( Pt 14):1603-13.
84. Minagar A, Ostanin D, Long AC, Jennings M, Kelley RE, Sasaki M et al. Serum from patients with multiple sclerosis downregulates occludin and VE-cadherin expression in cultured endothelial cells. *Mult Scler*. 2003 Jun;9(3):235-8.

85. Kirk J, Plumb J, Mirakhur M, McQuaid S. Tight junctional abnormality in multiple sclerosis white matter affects all calibres of vessel and is associated with blood-brain barrier leakage and active demyelination. *J Pathol.* 2003 Oct;201(2):319-27.
86. van Horsen J, Bö L, Vos CM, Virtanen I, de Vries HE. Basement membrane proteins in multiple sclerosis-associated inflammatory cuffs: potential role in influx and transport of leukocytes. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2005 Aug;64(8):722-9.
87. Van der Maesen K, Hinojoza JR, Sobel RA. Endothelial cell class II major histocompatibility complex molecule expression in stereotactic brain biopsies of patients with acute inflammatory/demyelinating conditions. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999; 58: 346–358
88. Wiendl H, Feger U, Mittelbronn M, Jack C, Schreiner B, Stadelmann C et al. Expression of the immune-tolerogenic major histocompatibility molecule HLA-G in multiple sclerosis: implications for CNS immunity. *Brain.* 2005 Nov;128(Pt 11):2689-704. Epub 2005 Aug 25.
89. Franzén B, Duvefelt K, Jonsson C, Engelhardt B, Ottervald J, Wickman M et al. Gene and protein expression profiling of human cerebral endothelial cells activated with tumor necrosis factor-alpha. *Brain Res Mol Brain Res.* 2003 Jul 23;115(2):130-46.
90. Minagar A, Jy W, Jimenez JJ, Sheremata WA, Mauro LM, Mao WW et al. Elevated plasma endothelial microparticles in multiple sclerosis. *Neurology.* 2001 May 22;56(10):1319-24.
91. Kraus J, Ling AK, Hamm S, Voigt K, Oschmann P, Engelhardt B. Interferon-beta stabilizes barrier characteristics of brain endothelial cells in vitro. *Ann Neurol.* 2004 Aug;56(2):192-205.
92. Karlik SJ, Roscoe WA, Patinote C, Contino-Pepin C. Targeting vascular changes in lesions in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem.* 2012 Mar;12(1):7-14. Review.
93. Trapp BD, Stys PK. Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2009 Mar;8(3):280-91.
94. Boroujerdi A, Welser-Alves JV, Milner R. Extensive vascular remodeling in the spinal cord of pre-symptomatic experimental autoimmune encephalomyelitis mice; increased vessel expression of fibronectin and the  $\alpha 5 \beta 1$  integrin. *Exp Neurol.* 2013 Dec; 250: 43-51. doi: 10.1016/j.expneurol.2013.09.009. Epub 2013 Sep 20.

95. Graumann U, Reynolds R, Steck AJ, Schaeren-Wiemers N. Molecular changes in normal appearing white matter in multiple sclerosis are characteristic of neuroprotective mechanisms against hypoxic insult. *Brain Pathol* 2003;13: 554–573
96. Theoharides TC, Konstantinidou AD. Corticotropin-releasing hormone and the blood–brain-barrier. *Front Biosci* 2007;12: 1615–1628
97. Widenfalk J, Lipson A, Jubran M, Hofstetter C, Ebendal T, Cao Y et al. Vascular endothelial growth factor improves functional outcome and decreases secondary degeneration in experimental spinal cord contusion injury. *Neuroscience*. 2003;120(4):951-60.
98. Girolamo F, Coppola C, Ribatti D, Trojano M. Angiogenesis in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Acta Neuropathol Commun*. 2014 Jul 22;2: 84.
99. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003;111(12):1805-12.
100. Kılıçturgay K. İnflamasyonun akut faz cevabıyla izlenmesi. *İmmünoloji* 2000;24: 226-7.
101. Polachini CR, Spanevello RM, Casali EA, Zanini D, Pereira LB, Martins CC et al. Alterations in the cholinesterase and adenosine deaminase activities and inflammation biomarker levels in patients with multiple sclerosis. *Neuroscience*. 2014 Apr 25;266:266-74. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.01.048.Epub 2014 Feb 5.
102. Mauriz E, Vallejo D, Jesus M et al. Effects of dietary supplementation with lemon verbena extracts on serum inflammatory markers of multiple sclerosis patients. *Nutr Hosp*. 2015;31(2):764-771
103. Akıl E, Bulut A, Kaplan İ, Özdemir HH, Aluçlu MU. The increase of carcinoembryonic antigen (CEA), high-sensitivity C-reactive protein, and neutrophil/lymphocyteratio in Parkinson's disease, *Neurol Sci*. 2015 Mar;36(3):423-8.
104. Soilu-Hänninen M, Koskinen JO, Laaksonen M, Hänninen A, Lilius EM, Waris M. High sensitivity measurement of CRP and disease progression in multiple sclerosis. *Neurology*. 2005 Jul 12;65(1):153-5.
105. Hon G, Hassan M, van Rensburg SJ, Abel S, Marais de W, van Jaarsveld P et al. Immune cell membrane fatty acids and inflammatory marker, C-reactive protein, in patients with multiple sclerosis. *Br J Nutr*. 2009 Nov;102(9):1334-40.

106. Fowler AJ, Agha RA. Neutrophil/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients undergoing angiography-the growing versatility of NLR. *Atherosclerosis*. 2013 May;228(1):44-5.
107. Dirican N, Anar C, Kaya S, Bircan HA, Colar HH, Cakir M. The clinical significance of hematologic parameters in patients with sarcoidosis. *Clin Respir J*. 2014 Jul 3.
108. Sen BB, Rifaioğlu EN, Ekiz O, Inan MU, Sen T, Sen N. Neutrophil to lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in psoriasis. *Cutan Ocul Toxicol*. 2014 Sep;33(3):223-7.
109. Kuyumcu ME, Yeşil Y, Öztürk ZA, Kızıllarslanoğlu C. The evaluation of Neutrophil/lymphocyte ratio in Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012;34: 69-74
110. Demirci S, Demirci S, Kutluhan S, Koyuncuoglu HR, Yürekli VA. The Clinical Significance of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Multiple Sclerosis. *Int J Neurosci*. 2015 May 22: 1-24.