



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

**FARKLI MULTİPL SKLEROZ FORMLARININ AYIRICI  
TANISINDA BİYOBELİRTEÇ OLARAK NÖRONAL VE GLİAL  
YIKIM ÜRÜNLERİNDEN ADİPOKİN PANELİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Dr. BERNA DÜZEL ARSLAN  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DİYARBAKIR-2017**





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

**FARKLI MULTİPL SKLEROZ FORMLARININ AYIRICI  
TANISINDA BİYOBELİRTEÇ OLARAK NÖRONAL VE GLİAL  
YIKIM ÜRÜNLERİNDEN ADİPOKİN PANELİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Dr. BERNA DÜZEL ARSLAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. YUSUF TAMAM**

**DİYARBAKIR-2017**

**Bu tez çalışması Dicle Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri  
Koordinasyon Birimi tarafından 27.11.2015 tarih ve 13 proje numarası ile  
desteklenmiştir.**

## ÖNSÖZ

*İhtisasım süresince her zaman bilgi ve deneyimleri ile yol gösterici olan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum başta Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mehmet Ufuk Aluçlu olmak üzere tüm değerli bölüm hocalarıma,*

*Bu çalışmanın gerçekleşmesini sağlayan ve uzmanlık eğitimim boyunca katkılarını esirgemeyen, pozitif enerjisiyle her zaman yanımda olan değerli danışman hocam Prof. Dr. Yusuf Tamam'a,*

*Tez çalışmam süresince her aşamada bilgi ve deneyimlerini paylaşarak yol gösteren, tezin hazırlanmasına büyük katkıları olan Sayın Prof. Dr. Erdem Tüzün'e*

*Berber büyük keyifle çalıştığım sevgili Ünal Öztürk, Seher Kakdaş, Rezan Alp, Asım Taşkın, Tuba Ekmekyapar, Gülsüme Çelik Uysal ve adını sayamadığım tüm hekim arkadaşlarıma, ihtisasım süresince birlikte çalıştığım nöroloji servisimizin sevgili hemşire ve personellerine,*

*Tezin hazırlanmasında teknik bilgilerinden her aşamada desteğini gördüğüm sevgili kardeşim Erdi Düzel'e,*

*Bugünlere gelmeme vesile olan, destekleri ile her zaman yanımda olduklarını hissettiren başta annem, babam, kardeşlerim ve dayılarım olmak üzere tüm aileme, sevgili eşim Ender Arslan'a sonsuz teşekkürler.*

BERNA DÜZEL ARSLAN

25.11.2016

## ÖZET

### FARKLI MULTİPL SKLEROZ FORMLARININ AYIRICI TANISINDA BİYOBELİRTEÇ OLARAK NÖRONAL VE GLİAL YIKIM ÜRÜNLERİNDEN ADİPOKİN PANELİNİN ARAŞTIRILMASI

**Amaç:** Multipl skleroz (MS), gerek klinik seyri gerekse de immünolojik özellikleri ve patogenezi ile oldukça heterojen olan; genç ve orta yaş grubunda en sık nörolojik özürllülüğe yol açan bir hastalıktır. Etyolojisi net olarak anlaşılamamış olsa da MS patogenezi immün sistem önemli bir rol oynamaktadır. Leptin, resistin ve adiponektin olarak bilinen bazı adipositokinlerin inflamasyon ile ilişkili oldukları ve MS patogenezi de önemli rollerinin olabileceği son yıllarda dikkati çeken araştırma konularından biridir (1-6).

Bu çalışmada relapsing remitting multipl skleroz (RRMS), klinik izole sendrom (KİS) olguları ile sağlıklı gönüllülerin periferik kan mononükleer hücreleri elde edilerek serum leptin, resistin, adiponektin, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), tümör nekrozis faktör-a (TNF-a) düzeylerine bakılarak, elde edilen verileri gruplar arasında karşılaştırmak ve MS patogenezi, KİS'den MS'e dönüşü etkileyen immünolojik mekanizmalar ile ilgili bilgiler sağlamayı planladık. Ayrıca çalışmamızın sonuçları ile MS hastalarının ayırıcı tanısında kullanılabilecek prognoz ve özürllülük gelişimi belirteçleri ile yeni tedavi yöntemleri olabilecek bilgilere de ışık tutmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamıza Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji kliniğinde takip edilen, 2010 Mc Donald kriterlerine göre kesin klinik MS tanısı alan ve remisyon döneminde olan 55 hasta, KİS tanısı olan 30 hasta ile ve 40 sağlıklı gönüllü alındı. Hastalardan ve sağlıklı kontrol grubundan bir kez kan örneği alındı. Hasta grupları ile sağlıklı kontrol grubunda ölçülen adiponektin, leptin, resistin, MCP-1, TNF-a, IL-1b, IL-6, IL-8 düzeyleri karşılaştırıldı.

Çalışılan parametreler ile olguların yaş, cinsiyet, klinik bulguların başlangıç yaşı, ilk atakta ortaya çıkan klinik bulgular, kan örneği alındığı sırada belirlenen özürülülük (EDSS) skorları ve beden kitle indeksi değerleri karşılaştırıldı.

**Bulgular:** RRMS olgularının adiponektin, leptin, resistin, MCP-1 ve IL-8 düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ( $p<0,05$ ). Dunn testi ile yapılan ikili grup karşılaştırmalarında RRMS olgularının serum adiponektin, leptin, resistin ve MCP-1 düzeylerinin KİS grubunun düzeylerinden anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı (tüm karşılaştırmalar  $p<0,05$ ). RRMS ve sağlıklı gruplar arasındaki karşılaştırmalarda ise anlamlı farklılıklar adiponektin, leptin, resistin, MCP-1 ve IL-8 değerleri için saptandı (leptin ve adiponektin için  $p<0,05$ ; resistin, MCP-1 ve IL-8 için  $p<0,01$ ). Optik nörit (ON) ile başlayan olgular ile başlangıç bulguları optik nörit olmayan RRMS hastalarında yapılan karşılaştırmada; adiponektin, leptin, resistin ve MCP-1 düzeylerinin ilk bulgusu optik nörit olan RRMS olgularında anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ( $p<0,05$ ). Yine optik nöritle başlayan RRMS olgularının EDSS skorlarının daha düşük olduğu belirlendi ( $p=0,043$ ).

**Sonuç:** Bulgularımız belli başlı adipokinlerin üretimlerinin KİS'den RRMS'e dönüşüm sırasında arttığını düşündürmektedir. Genellikle proinflatuar özelliklere sahip adipokinlerdeki bu artışın KİS'den RRMS'e geçişe sebep olması veya en azından bu geçiş sırasında bir rol oynuyor olması mümkündür.

**Anahtar Sözcükler:** Relapsing-Remitting Multiple Skleroz, adiponektin, leptin, resistin, MCP-1, IL-8, adipokin

## ABSTRACT

### INVESTIGATION OF THE ADIPOKIN PANELS FROM THE VALUE OF NEURONAL AND GLIAL DESTRUCTION PRODUCTS AS BIOMARKERS IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF DIFFERENT FORMS OF MULTIPLE SKLEROSE

**Objectives:** Clinical course and immunological features and pathogenesis of Multiple Sclerosis (MS) is a quite heterogeneous illness; moreover, it is the most frequent cause of neurologic disorder at young and middle age groups. Even though its aetiology is not understood clearly, immune system has a critical role at RRMS pathogenesis. That some adipocytokines like leptin, resistin and adiponectin are correlated with inflammation and have also critical role at RRMS pathogenesis is one of the attention grabbing research subjects (1-6).

In this study, our aim is to compare obtained datas between groups and to get data about immunologic mechanisms which affects MS pathogenesis transforming from KIS to RRMS, by obtaining relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS), clinical isolated syndrome (KIS) facts and healthy volunteer's peripheral mononuclear blood cells and by controlling levels of serum leptin, resistin, adiponectin, monosit chemoattractant protein-1 (MCP-1), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor-1 (TNF-a). Moreover with this study results we aimed to reveal data that lead to new treatment methods with help of disability development indicators and prognosis that could be used at definitive diagnosis of RRMS patients.

**Material and Methods:** At this study, we used 125 people who are followed at Dicle University Medical Faculty Education and Research Hospital. Fifty five of these patients have definite clinical MS diagnosis according to 2010 McDonald Criteria and are in remission, 30 of these have KIS diagnosis and 40 are healthy volunteers. We got once blood sample from patients and healthy control group. We compared levels of adiponectin, leptin, resistin, MCP-1, TNF-a, IL-1b, IL-6, IL-8 of patients and healthy control group. We compared studied parameters with age, sex,

age at onset of clinical findings, clinical findings at first attack, disability scores(EDSS) got during drawing blood sample and body mass index values.

**Results:** It is determined that adiponectin, leptin, resistin, MCP-1 and IL-8 levels of RRMS cases are quite high ( $p<0,05$ ). At comparisons done with Dunn test, it is determined that levels of serum adiponectin, leptin, resistin and MCP-1 at RRMS cases are quite high at KIS group (at all comparisons  $p<0,05$ ). At the comparisons between RRMS and healthy groups significant differences are determined for adiponectin, resistin, MCP-1 and IL-8 values (leptin and adiponectin- ( $p<0,05$ ; resistin, MCP-1 and IL-8, ( $p<0,01$ ). At the comparison between cases with optic neuritis (ON) and RRMS patients without optic neuritis, adiponectin, leptin, resistin and MCP-1 levels are quite low at RRMS cases with optic neuritis ( $p<0,05$ ). EDSS results of RRMS cases with optic neuritis are also lower ( $p=0,043$ ).

**Conclusion:** Results of this study showed that levels of some adiponectins increase during transformation from KIS to RRMS. It is possible that the increase at adiponectins which have proinflammatory features lead to transformation from KIS to RRMS or at least it may have a role during this transformation process.

**Key Words:** Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, adiponectin, leptin, resistin, MCP-1, IL-8, adipokin

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT .....	vii
İÇİNDEKİLER .....	ix
ŞEKİL LİSTESİ .....	xi
TABLO LİSTESİ.....	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ .....	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Multipl Skleroz.....	3
2.1.1 Tanım ve tarihçe .....	3
2.1.2 Epidemiyoloji .....	4
2.1.3.Etiyoloji ve genetik.....	5
2.1.4. İmmünoloji .....	7
2.1.5 Histopatogenez .....	11
2.1.6.Klinik özellikler.....	15
2.1.7.Sınıflandırma .....	18
2.1.8.Klinik izole sendrom (KİS) .....	19
2.1.9.Radyolojik izole sendrom.....	20
2.1.10. MS değerlendirme ölçekleri ve prognoz .....	20
2.1.11. Tanı.....	22
2.1.12. MS tanısında paraklinik kanıtlar.....	27
2.1.13. Ayırıcı tanı.....	28
2.1.14. Tedavi .....	30
2.2. MS ve Adipokinler .....	35

2.2.1. Adipoz doku ve adipokinler.....	35
2.2.2. Leptin.....	37
2.2.3. Resistin .....	38
2.2.4. Adiponektin .....	39
2.2.5. Monosit kemoaraktan protein-1 (MCP-1).....	40
2.2.6. İnterlökin-1(IL-1).....	45
2.2.7. İnterlökin-6(IL-6).....	45
2.2.8. İnterlökin-8 (IL-8).....	46
2.2.9. Tümör Nekrozis Faktör alfa (TNF-a) .....	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	48
3.1. Katılımcıların Seçimi .....	48
3.2. Çalışma Yöntemi .....	49
3.3. İstatistiksel Analiz.....	49
4. BULGULAR .....	50
4.1. Olguların Klinik ve Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	50
4.2. Olguların Serum Adipokin Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	51
4.3. Adipokin Düzeyleri ile Klinik-Demografik Özellikler Arasında Korelasyon 53	
4.4. İlk Atak Bulgularına Göre Adipokinlerin Karşılaştırılması.....	55
5. TARTIŞMA.....	57
6. SONUÇ.....	60
7. KAYNAKLAR.....	61
8. EKLER .....	78
8.1. EK-1 EDSS Skalası .....	78

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: 2013 Dünya Sağlık Örgütü MS Prevalansı.....	5
Şekil 2: Sitokinlerin KBB den geçişe etkisi.....	10
Şekil 3: Beyaz yağ dokusunun lipit sentezi ve immün\inflamatuvar cevaptaki rolü.36	
Şekil 4:Adipokinlerin immün yanıt üzerine etkisi ile MS te oluşturduğu nöronal hasar .....	37
Şekil 5:Adiponektinin yapısı ve işlevi .....	40
Şekil 6: Lökositlerin kemokinler aracılığı ile KBB den transendotelial geçişi.....	42
Şekil 7: RRMS, KİS ve sağlıklı kontrol olgularının serum adipokin düzeyleri.....	53

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> Mc Donald Kriterleri 2001/2005. ....	24
<b>Tablo 2:</b> Alansal ve zamansal yayılım ile ilgili MRG kriterleri (McDonald 2001, 2005) .....	25
<b>Tablo 3:</b> Revize 2010 McDonald kriterleri. ....	26
<b>Tablo 4:</b> Kemokinler-Terminoloji .....	41
<b>Tablo 5:</b> Kemokinler,hedef hücreleri ve biyolojik aktiviteleri.....	44
<b>Tablo 6:</b> RRMS, KİS ve sağlıklı kontrol olgularının klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması .....	51
<b>Tablo7:</b> RRMS, KİS ve sağlıklı kontrol olgularının serum adipokin düzeyleri.....	52
<b>Tablo 8:</b> RRMS olgularının adipokin değerleri ile klinik ve demografik özellikleri arasındaki korelasyon çalışmaları .....	54
<b>Tablo 9:</b> İlk atağında optik nörit bulguları olan ve olmayan RRMS olgularının klinik, demografik özelliklerinin ve adipokin düzeylerinin karşılaştırılması.....	56

## SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ACTH	:	Adrenokortikotrofik Hormon
ADEM	:	Akut Demiyelinizan Ensefalomyelit
AJ	:	Adherens Junction
APC/ASH	:	Antigen Presenting Cells\Antijen Sunan Hücre
BAFF	:	B Cell Activating Factor
BCSF II	:	B Hücre Sitimulatör Faktör II
BHFF	:	B Hücre Farklılaştırıcı Faktör
BOS/CSF	:	Beyin Omurilik Sıvısı/Cerebrospinal Fluid
CADASIL	:	Serebral Otozomal Dominant İskemik Lezyonlar
CAM	:	Selüler Adezyon Molekülü
CLEC16A	:	CtypeLlectin Comain Family Member 16 A
Db	:	Diyabet Geni
DARC	:	Duffy Factor Antigen Receptor For Kemokin
EAE/DAE	:	ExperimentalAutoimmuneEncephalomyelitis (Deneysel Allerjik Ensefalomiyelit)
EC /EH	:	Endotelial Cell/Endotelyal Hücre
EVI5	:	Ectopic Viral Integration Site 5 (EVI5)
EBV	:	Ebstein-Bar Virus
EDSS	:	Exbanded Disability Status Scala
FDA	:	Food And Drug Administration
GCSF	:	Granülosit Koloni uyarıcı faktör
Gd-DPTA	:	Gadolinium-Diethylenetriamine Pentaacetic-Acid
GM-CSF	:	Granülosit-Makrofaj Stimüle Edici Faktör
HHV-6	:	Human Herpes Virus-6
HIV	:	Human Immunodeficiency Virus
HLA	:	Human Lökosit Antijen/Histokompabilite antijeni
HTLV-1	:	Human Lenfotropik virüs-1
ICAM	:	Hücre İçi Adhezyon Molekülü

IFN- $\gamma$	:	İnterferon Gama
IFN- $\gamma$ R	:	IFN- $\gamma$ reseptörü
IL-1	:	İnterlökin-1
IL 1- $\beta$	:	İnterlökin 1 Beta
IL-12	:	İnterlökin-12
IL2R	:	İnterlökin 2 Reseptörü
IG	:	İmmünglobulin
IVIG	:	İntravenöz İmmünglobulin
İVMP	:	İntravenöz Metilprednizolon
IMT	:	İmmunomodülatör Tedavi
INO	:	İnternukleer Oftalmopleji
JCV	:	John Cunningham Virus
KBB	:	Kan Beyin Bariyeri
KİS/CİS	:	Klinik İzole Sendrom
MAG	:	Miyelin İlişkili Glikoprotein
MBP	:	Miyelin Basic Protein
MCP/CCL	:	Monosit Kemoatraktan Faktör
MDGF	:	Monosit Kökenli Büyüme Faktörü
MHC	:	Major Histokompatibilite Kompleks
MMF	:	Mikofenolat Mofetil
MMP	:	Matrix Metalloproteinaz
MOG	:	Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein
MR	:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	:	Multiple Skleroz
MSS/SSS/CNS:	:	Merkezi Sinir Sistemi
NK	:	Natural Killer
NMDA	:	N-metil D-aspartat
NMO	:	Nöromyelitis Optika
OKB	:	Oligoklonal Bant
OCT	:	Optik Koherens Tomografi

ON	:	Optik Nörit
PDGF	:	Platelet-derived Growth Faktör
PECAM	:	Platelet Selüler Adezyon Molekülü
PML	:	Progresif Multifokal Lökoensefalopati
PLP	:	Proteolipit Protein
PPMS	:	Primer Progresif Multiple Skleroz
PRMS	:	Primer Relapsing Multiple Skleroz
RRMS	:	Relapsing-Remitting Multiple Skleroz
S 1P	:	Sfingosin-1-fosfat
SPMS	:	Sekonder Progresif Multiple Skleroz
SSRI	:	Serotonin Geri Alım İnhibitörü
SSS	:	Santral Sinir Sistemi
SEP	:	Somatosensoryel Uyandırılmış Potansiyel
TCA	:	Trisiklik Antidepresan
Th	:	T hepler
Tj	:	Tight Junction
Treg	:	T regulatuar
TNF- $\alpha$	:	Tümör Nekrozis Faktör Alfa
TYK 2	:	Tyrosine Kinase 2
TNFR I	:	TNF reseptör 1
TNFR II	:	TNF reseptör 2
TNFRSF1A	:	Tumor Necrosis Faktör Receptor Superfamily Member 1A
UVB	:	Ultraviole B Dalgaları
VCAM	:	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
VEP	:	Görsel Uyarılmış Potansiyel
VEGF	:	Vasküler Endotelal Growth Faktör
VZV	:	Varisella Zoster Virus
WAT	:	Beyaz Yağ Dokusu

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

MS, gerek klinik seyri gerekse de immünolojik özellikleri ve patogenezi ile oldukça heterojen olan; genç ve orta yaş grubunda en sık nörolojik özürllülüğe yol açan bir hastalıktır. Etyolojisi net olarak anlaşılamamış olmasına rağmen MS patogenezinde immün sistem önemli bir rol oynamaktadır. Leptin, resistin ve adiponektin olarak bilinen bazı adipositokinlerin inflamasyon ile ilişkili oldukları ve MS patogenezinde de önemli rollerinin olabileceği son yıllarda dikkati çeken araştırma konularından biridir (1-6). İmmünolojik fonksiyonlar üzerinde etkisi en iyi bilinen leptin adipositlerin ürettiği bir sitokindir. Leptin T lenfosit proliferasyonu, İnterlökin-1(IL-1), İnterlökin-12 (IL-12) ve Tümör Nekrosis Faktör-a (TNF- $\alpha$ ) gibi sitokinlerin salınımı, monosit ve makrofaj aktivasyonu ile fagositozu uyararak proinflamatuvar etkiye yol açar (4,6-11).

MS lezyonlarının transkripsiyonel profil analizi leptin sentezinin beyinde inflamasyon bölgesinde artmış olduğunu ortaya koymuştur (7). RRMS'li hasta grubunda yapılan bir çalışmada atak sırasında leptin düzeyleri yüksek saptanmıştır (1).

Resistin, sıklıkla monosit ve makrofajlardan daha az olarak da adipositlerden kaynaklanan bir proteindir (2). Çoğunlukla akut inflamatuvar reaksiyonlar sırasında ve TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 gibi bazı sitokinlerin sentezlerinin uyarılması sonrasında obez popülasyonda resistin seviyeleri yüksek olarak saptanmıştır (1,8-10).

Adiponektin ise leptin ve resistin'in aksine önemli bir antiinflamatuvar faktördür. Proinflamatuvar sitokinlerin (IL-6, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ ) üretimi, T ve B lenfositlerin proliferasyon ve aktivasyonunu baskılayan adiponektin antiinflamatuvar sitokin olan IL-10 üretimini de uyarır (1,8,13).

MS hastalarında adipositokinler ile ilgili bilgilerimiz çok sınırlıdır. Ayrıca merkezi sinir sisteminin bir ya da daha fazla bölgesinde demiyelinizasyon ya da inflamasyon sebebiyle, en az 24 saat süren nörolojik belirtilerin görüldüğü ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) MS benzeri lezyonların olması halinde bir kaç yıl içinde klinik olarak MS gelişme riskinin yüksek olduğu klinik izole sendrom olarak adlandırılan tablonun MS in klinik formlarına dönüşümü ile ilgili daha önce immünolojik açıdan ayrıntılı bir çalışma yapılmamıştır. Bunlara ek olarak

KİS'in MS'e dönüşümünü etkileyen bir biyobelirteç olup olmadığı ile ilgili de bilgilerimiz çok azdır.

Bu çalışmada;

- 1- MS patogeneğinde adipokinlerin öneminin belirlenmesi,
- 2- KİS patogeneğinde adipokinlerin öneminin belirlenmesi,
- 3- Adipokinlerin, KİS'in MS'e dönüşümünü belirlemedeki olası yararının saptanması,
- 4- MS ile ilişkili yeni prognostik biyobelirteçlerin belirlenmesi amaçlandı.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Multipl Skleroz

#### 2.1.1 Tanım ve tarihçe

MS, santral sinir sisteminin beyaz cevher ön planda olmak üzere korteks ve derin gri cevherin de etkilenebildiği, demiyelinizan plak ile karakterize tekrarlayabilen progresif kronik inflamatuvar ve dejeneratif hastalıdır. Genç yetişkinleri etkilemesi, sık görülmesi ve kronik bir hastalık olması nedeniyle önemli hastalıklardan biridir (14,15).

Yaklaşık 150 yıl önce MS ilk kez tanımlanmış, 1880' li yılların ilk yarısına ait yeterince bilgi olmadığı için yeni tanımlanmış bir hastalık olarak yorumlanmıştır (14,15). Tarihte MS ile ilgili belki de ilk klinik tanım, tarihi metinlerde 16 yaşında bacağına güçsüzlük olan, başağrısı ve görme duyusunda azalma tariflenen Schiedam'lı St Lidvinia'ya (1380-1433) aittir. MS'in bundan sonraki ilk tanımı 19. yüzyılda Sir Augustus d'Este'nin günlüğündeki anlatımdır (16).

MS'in ilk patolojik tanımı 1838 yılında Robert Carswell ve 1841 yılında Jean Cruveilhier tarafından yapılmıştır. Carswell, anatomi atlasında lezyonların patolojisini tanımlamış ancak hastalık ile ilgili klinik bilgi belirtmemiştir. Cruveilhier, hastalığın ayrıntılı nöropatolojik detayların anlatıldığı 4 vaka yayınlamıştır. 1849 yılında ise Freidrich Theodore von Frerichs, hastalığın klinik ve patolojik özelliklerini belirtmiş olup ilk klinik tanıyı koymuştur (16,17).

1866'da bir Fransız olan Vulpian tanımlanan bu tabloya 'sclerose en plaque' adını önermiştir. Charcot ise klinik ile birlikte hastalığın histolojik görünümünü tanımlamış; inflamasyon ve miyelin kaybının temel histopatolojik görünüm olduğunu belirtmiştir. 1933 yılında Rivers, Sprint ve Berry MS'in bir maymun modeli olan 'Deneysel Allerjik Ensefalomyelit' (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis, EAE) deneyi ile MS'in immünpatogeneze katkıda bulunmuşlardır (16).

Bir immunolog olan Elvin Kabat, 1948 yılında hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS), gamaglobulinlerin arttığını göstermiş ve fizyopatolojide inflamasyonun ciddiyetine dikkat çekmiştir (18).

1965 yılında Schumacher, hastalığın ilk tanı kriterlerini tanımlamış ve 1980' li yıllarda bağışıklık sistemini baskılayan tedaviler gündeme gelmiştir. 1981 yılında ise Grossman ve arkadaşları, paramanyetik kontrast madde kullanarak bazı manyetik rezonans (MR) lezyonlarının bu maddeyi tutarken bazılarının tutmadığını saptamış ve kontrast maddeyi tutan demiyelinizan plakların hastalığın anatomisi ve kliniği ile korele olduğunu belirtmişlerdir (17,19).

### **2.1.2 Epidemiyoloji**

MS'in görülme sıklığı kuzey ve güney kutuplarına doğru gidildikçe artmaktadır. Güney yarım kürede Yeni Zelanda, Güney Avustralya kuzeyde İskandinav ülkeleri, Kuzey Amerika, Kanada gibi bölgelerde daha sık görülürken Asya, Afrika ve Güney Amerika kıtasının tropikal bölgeleri daha düşük prevalansa sahiptir (20). (Şekil-1)

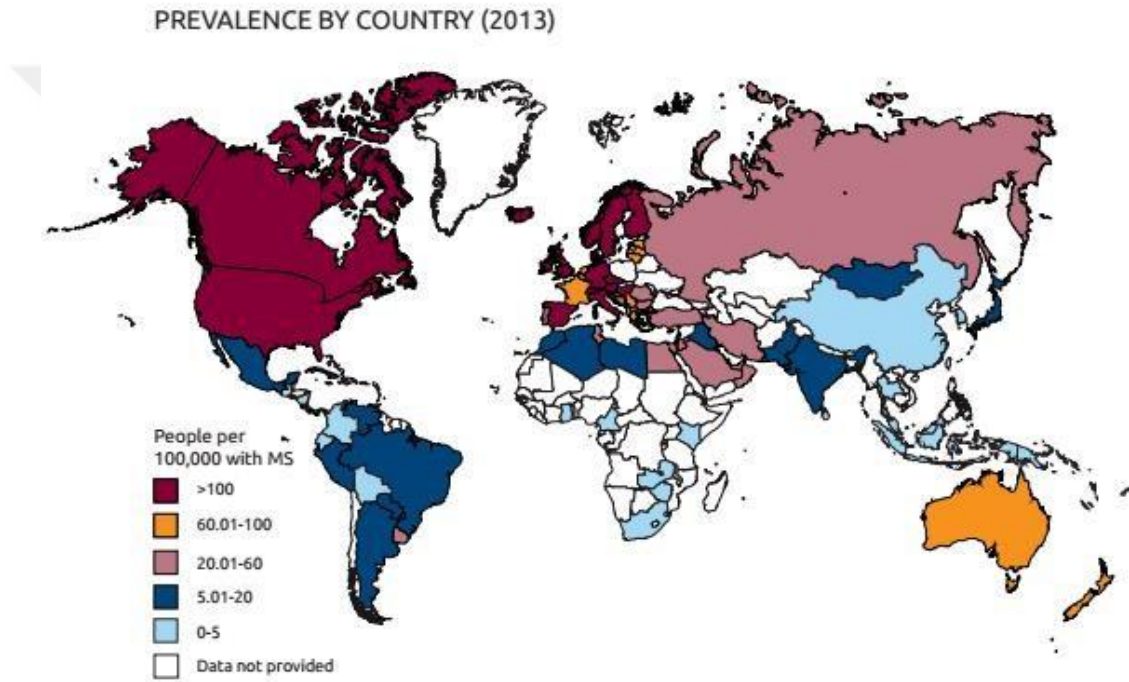
MS'le ilgili göç toplulukları üzerinde çok sayıda epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. MS prevalansının yüksek olduğu ülkelerden riskin düşük olduğu bölgelere göç edenlerde; göç yaşı 15'in altında ise prevalans göç edilen ülkeye uymaktadır. Onbeş yaşından sonraki göçlerde ise prevalans terk edilen ülkedeki ile uyum göstermektedir (21). MS ile ilgili semptomlar, hastaların 2/3'ünde 20-40 yaş arasında başlar (22). Başlangıç yaşı unimodal bir dağılım izler ve maksimum 20-30 yaşlar arasında görülür; 10 yaştan önce ve 60 yaşından sonra nadir görülmektedir (23).

Kadınlarda görülme olasılığı erkeklerin yaklaşık 2-3 katıdır. MS vakalarının %5'inde başlangıç 18 yaşından öncedir. Bu vakaların çoğu ergenlik yaşında, küçük bir kısmı hayatın ilk dekadında başlar (24). Çocuklardaki sıklık ise daha düşüktür; bütün olguların % 0, 3 ile 0, 4'ü ilk on yıl içerisinde ortaya çıkmaktadır (22).

Türkiye'de yapılmış resmi bir prevalans ve insidans çalışması bulunmamakla birlikte, Türkiye'nin kuzeydoğu ucu olan Kars'ta yapılan bir çalışmada sıklık 100.000 de 68.97 bulunmuştur (14). Türkiye hastalığın sık görüldüğü Kuzey Avrupa ile nispeten seyrek görüldüğü Asya arasında bir ara bölgede yer almaktadır. Sıklığın 2000-2500 kişide 1 olduğu tahmin edilmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar enlem artışı ile MS sıklığı arasında pozitif yönde bir ilişki olduğunu göstermiştir (26).

Yüksek riskli bir bölgeden düşük riskli bir bölgeye göç eden kişilerin beraberlerinde kısmen de olsa mevcut risk düzeyini taşıdıkları ortaya konmuştur. Prevelanstaki bu değişkenliğin güneş ışığına maruziyet, ısı-nem değişimleri, beslenme alışkanlıkları, enfeksiyöz ajanlar gibi çevresel etkenler ile açıklanabileceği belirtilmiştir (26,27).

MS hastalarının yaklaşık % 15'inde ailede etkilenmiş başka bir birey bulunur. En yüksek risk hastanın kardeşlerinde mevcuttur. Birinci derecede akrabalarda risk % 3-5 iken, monozigot ikizlerde bu oran % 25-30'lara kadar saptanır, dizigotlarda ise % 2-4 oranındadır (28).



*Şekil 1: 2013 Dünya Sağlık Örgütü MS prevalansı (29).*

### 2.1.3. Etiyoloji ve genetik

Günümüze kadar MS'in nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Etiyolojisinde çevresel, viral, genetik ve immünolojik faktörlerin rol oynadığı düşünülen, kompleks ve multifaktöryel bir hastalıktır. Genetik ve multipl çevresel faktörler arasında kompleks bir ilişki sözkonusudur. Tanımlanan tek bir gen veya çevresel bir faktör mevcut değildir (30). Bazı ırklarda MS prevalansının daha yüksek olması, ikizlerde birlikteliğin yüksek olması ve MS'lilerin birinci derece akrabalarında MS'in daha sık görülmesi gibi bulgular genetik etkenlerin önemini artırmıştır. MS sıklıkla beyaz

ırkta görülmektedir. Asya toplumunda ve siyah ırkta görülme sıklığı daha düşüktür (27). Ailesel etkilenme MS hastalarının yaklaşık %20'sinde saptanmıştır. En yüksek risk hastaların kardeşlerinde bulunmaktadır. Monozigot ikizlerde % 20–30, dizigotik ikizlerde % 3–5 oranında MS görüldüğü saptanmıştır (31). İkiz çalışmalarında birlikteliğin mono ve dizigotik ikizlerde aynı bulunmaması, MS'in poligenik bir hastalık olduğunu düşündürmektedir (32).

Genetik yatkınlıkla ilişkili olduğunu düşündüren diğer bulgu hastaların bazı histokompatibilite antijeni (HLA) tipleri ile olan ilişkisidir. Bu konuda yapılan araştırmalarda ortaya konan en güçlü ilişki 6. kromozomdaki DR bölgesinde gösterilmiştir. HLA haplotiplerinden HLA DR2 (Human Leukocyte Antigen - antigen D Related), DR3, B7 ve A3 ün MS ile ilişkili riski arttırdığına yönelik bazı çalışmalar bulunmaktadır. Bu haplotiplerden birisinin bulunması hastalık riskini 3-5 kat artırır. Kesin olmamakla beraber bu genlerin çoğunun T hücrelerin proliferasyon, farklılaşma ve olgunlaşma gibi çeşitli immunolojik olaylarda rol oynadığı ileri sürülmektedir (33,34). Yapılan asosiyasyon çalışmalarında sınıf II doku grubu kompleksi allelleri DR15 ve DQ6 ile aynı bağlantı grubu içerisinde TNF- alfa'yı kodlayan gen arasında bir ilişki bulunmuştur (35).

Mevcut bulgular MS'e artmış yatkınlıkta 50 civarında genin rol oynadığını düşündürmektedir (36). 2007 yılında, HLA bölgesi dışında IL-2RA(interlökin-2 reseptör alfa) ve IL-7RA((interlökin-7 reseptör alfa) bölgeleriyle multipl skleroz etyopatogenezi arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalar tedavi yaklaşımları bakımından umut verici olmuştur (37).

Hastalarda yeni sekans analiz yöntemlerinin gelişmesiyle yapılan genom boyu bağlantı çalışmaları genome-wide association studies (GWAS) MS ile ilgili çok sayıda lokus ve gen saptanmıştır. Bu çalışmalar genetiğin MS'e yatkınlık oluşturduğunu güçlü bir kanıttır. Bu çalışmalarda iyi tanımlanmış olanlar; 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) olarak belirtilebilir (38).

Genetik yatkınlığa ek olarak bazı çevresel faktörler MS hastalığının ortaya çıkmasında etkili olabilir; bakteriyel ve daha sıklıkla viral enfeksiyonlar bu konuda

dikkat çekmiştir. Hastalıkla ilişkili en çok araştırılan virüsler Herpes Simplex, HTLV (human lenfotropik virüs)1, HHV (human herpes virüs) 6, Epstein- Barr virüs, kızamık, korona virüs, paramiksovirus, parainfluenza, retrovirüs gibi virüslerdir. Bu ajanların MS atağının başlamasında etkili olabileceği ve atakları provoke edebileceği düşünülmüştür (39,40).

Hastalık insidansının ekvatoran uzaklaştıkça artması, D vitamini eksikliğinin MS için bir risk faktörü mü sorusunu gündeme getirmiştir. Toplumun genelinde ultraviyole dalgaları (UVB) D vitaminin ana kaynağıdır. UVB’de enlem ile korelasyon göstermesi nedeniyle D vitamini ve MS birlikteliği sorgulanmıştır. Günümüze kadar yapılan çalışmalar; D vitamin ve MS ilişkisini ve hastalığın seyri üzerindeki etkinin anlaşılması üzerinedir. Epidemiyolojik çalışmalardaki veriler; D vitamini yetersizliğinin MS için güçlü bir risk faktörü olduğunu destekler niteliktedir (41).

İmmün patogenezele ilişkili proinflamatuvar sitokin hakimiyeti ve bozulmuş immün düzenleyici mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır (42).

#### **2.1.4. İmmünoloji**

İmmün sistem aracılı demiyelinizan ve nörodejeneratif bir merkezi sinir sistemi (MSS) hastalığı olan MS, farklı yollar ve moleküller tarafından oluşturulan immün bir atağa bağlı olarak miyelin hasarlandığı buna bağlı sinir harabiyeti ile sonuçlanan bir hastalıktır. MS hastalarında Miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG), miyelin basic protein (MBP) ve proteolipit protein (PLP) gibi miyelin antijenlerine karşı aktive olmuş otoreaktif T hücreler ve otoantikorlar saptanmıştır (34). Hastalık patogenezinde rol alan immün mekanizmaların Thelper 1 (Th1) yönündeki farklılaşmanın yanı sıra Th17, regülatuar T (Treg) ve B lenfosit hücreleri ve sitokinleri de kapsadığı bilinmektedir (44). Çoğu araştırmacı MS’i bir CD4(+) Th1 ilişkili enflamatuvar demiyelinizan hastalık olarak değerlendirmektedir (45).

T helper hücrelerinin Th1, Th2, Th17, CD8+ sitotoksik gibi alt tipleri mevcuttur. Th1 ve Th17 proinflamatuvar, Th2 ise antiinflamatuvar özelliktedir. Bu durumun inflamasyon yönünde olması atak dönemine, antiinflamatuvar yönde olması iyileşme dönemleri ile ilişkilidir. Th1 hücreleri hücresele bağışıklık cevabında önemli role sahiptir, tümör ve intrasellüler patojenlere karşı bağışıklık yanıtında görev

alırlar. Bu hücreler IL-2, INF- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  salınımı yaparlar. Vücudun kendi proteinlerine karşı aktive olması MS, tip1 diabetes mellitus ve inflamatuvar barsak hastalığı gibi Th1 hücre aracılığı ile oluşan otoimmün hastalıkları içerir. Th2 hücreleri ise antikor aracılı bağışıklık cevabında yer alır ve interlökin-4 (IL-4), interlökin-5 (IL-5), interlökin-10 (IL-10) ve TGF- $\beta$  üretirler. Bakteri ve parazit gibi ekstrasellüler mikroorganizmaların konak yanıtında Th2 hücreleri rol oynar (45).

Otoreaktif T ve B hücrelerinin, otoimmün yanıtı sonucu oluşan MS, MSS miyelini veya oligodendroglial hücreleri hedef alır. Aktive CD4+ Th1 hücreler yukarıda bahsedildiği gibi proinflamatuvar sitokin (IL-2, INF- $\gamma$ , TNF-a gibi) salınımına neden olarak kan beyin bariyeri endotel hücre yüzeyinde bulunan adezyon moleküllerini aktive eder ve T hücrelerin kan beyin bariyerini (KBB) geçmesini sağlar (46). Bu otoreaktif hücreler MSS'e girip mikroglialar tarafından sunulan otoantijenler ile etkileşime girerler (42).

İnflamasyonun SSS'de oluşturduğu doku hasarı yoğunluğu ve yaygınlığı hem doğal (CD8+ T hücre, antikorlar) hem de edinsel (mikroglia/makrofajlar) yanıt sonucu oluşur (47). İnflamasyona öncülük etmesinin yanında, CD4 +T hücrelerinin bir grubu olan CD4+ Treg hücrelerin, enflamasyonun önlenmesi ve azaltılmasında önemli bir rolü vardır. MS'in T hücre aracılı otoimmün bir hastalık olduğu konusunda güçlü kanıtlar olsada, otoreaktif T hücrelerinin nasıl reaktif olduğu ve enflamasyonun zaman içinde niçin tekrar ettiği hala bilinmeyen bir konudur (48).

CD8+ T hücrelerinin MS patogeneziindeki önemi yakın zamanda anlaşılmaya başlanmıştır. Deneysel otoimmün ensefalomyelit modellerinde (DAE), CD8+T hücrelerinin hastalığın şiddeti ve patolojisi üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (49). CD8+T hücreleri ve makrofajların sayısının, MS lezyonlarında aksonal hasarın yoğunluğu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (50). CD8+T hücreleri tarafından tanınan antijen veya immunodominant epitoplardan ne olduğu bilinmemekle beraber CD8+T hücrelerinin yıkıcı etkileri olarak oligodendrositlere ve nöronal hücrelere hasar verebildiklerine dair bulgular yapılan çalışmalar ile desteklenmiştir (51). CD8+T hücreleri, oligodendrosit hücrelerine MHC-1 üzerinden zarar vererek aksonal hasar oluşturur (47,51). MS'e ait DAE oluşturulmuş hayvan modellerinde MHC-1 i olmayan farelerde aksonal hasar oluşmamıştır (47).

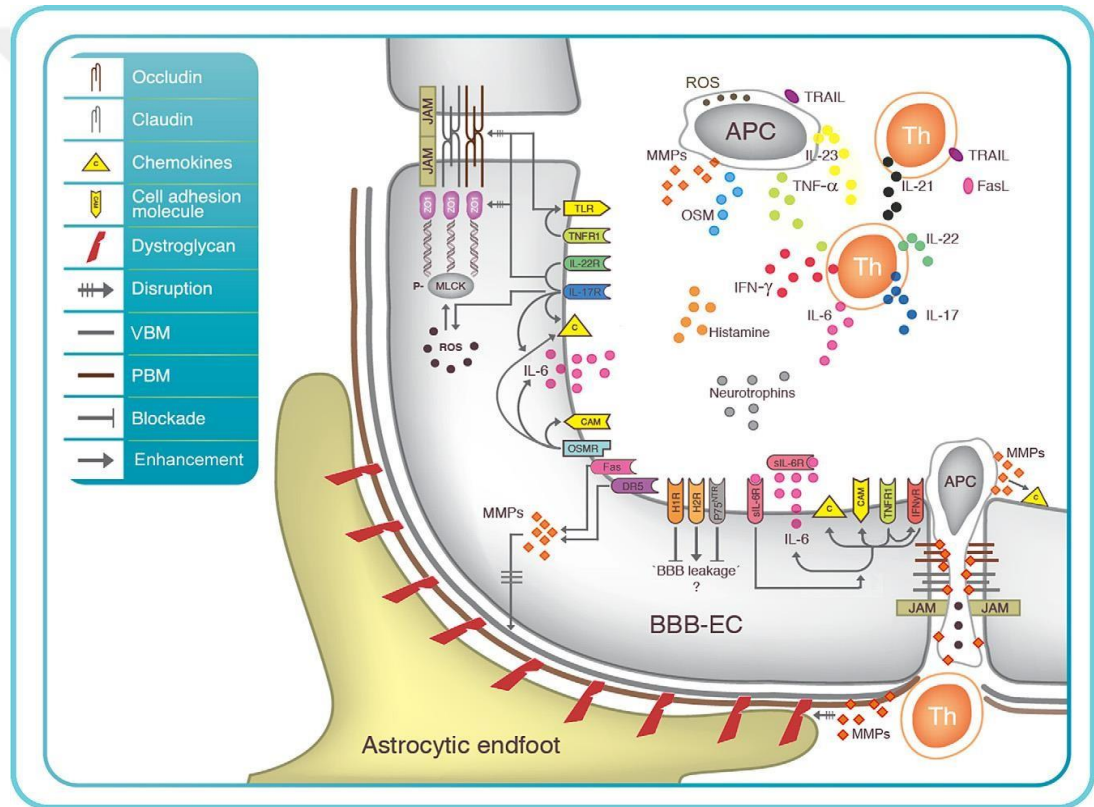
MS'te otoimmün mekanizmalar genetik yatkınlık zemininde çevresel tetikleyiciler ile harekete geçen antijen sunan hücrelerin (APC\ASH) CD4+ T lenfosit hücrelerine ilgili antijenleri sunmasıyla başlamaktadır. Bu aktivasyon pro-inflamatuvar Th ve alt tiplerinin üretimlerini arttırmasına neden olur. Sistemik immün yanıtı MSS ye etkisi özelleşmiş kan beyin bariyeri (KBB) nedeniyle periferik inflamatuvar yanıtta 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 ayaksı sonlanmalardan oluşan kompleks bir yapıdır. MSS'ne lökosit girişi için en önemli yol KBB yoluyla kandan perivasküler aralığa geçiştir (52,53).

Otoreaktif T hücreleri; MSS venüllerinin endotelial yüzeyindeki adezyon molekülleri, proteazlar ve kemokinler yardımıyla bozulmuş KBB üzerinden geçiş yaparlar. Lökositlerin transendotelial migrasyonları selektinler ve onların ligandları, integrinler, endotelial hücre adezyon molekülleri, kemokinler ve matriks metalloproteazların (MMP) etkisiyle gerçekleşmektedir. Lökositlerin yuvarlanması, adezyonu ve diapedezi, vasküler hücre adezyon molekül-1(VCAM-1) ile çok geç aktivasyon molekül-4 (VLA-4) ve intraselüler adezyon molekül-1 (ICAM-1) ile lenfosit fonksiyonu ilişkili antijen-1 (LFA-1)' in etkileşimleri aracılığıyla gerçekleşir (50,56) .

İnflamatuvar süreç, APC'lerin aktive olup CD4+ Th1 hücrelerine antijeni sunmasıyla başlar. IFN- $\gamma$  ve TNF-a üreten CD4+ Th1 yanıtı, IL-17 ve IL-23 sentezleyen CD4+ Th17 ile birlikte tetiklenmektedir (55). IL-17, IL-23 ve IFN-  $\gamma$  ; inflamatuvar sürecin kan beyin bariyerini aşip MSS'ye geçmesine, lökosit göçünün kontrolü ve adezyon moleküllerinin üretimine katkıda bulunur (56). IL-1 ve IL-6'nın uyardığı ve sonrasında APC'lerin salgıladığı, IL-23 tarafından aktive edilen üçüncü bir yol olarak Th17 tanımlanmıştır. Th17, IL-17 üretmekte ve aralarında TNF- $\alpha$ , granülosit-makrofaj stimüle edici faktör (CMSF) ün olduğu, EAE gelişiminde rol alan çok sayıda sitokinin kaynağıdır (57).

Sinir sisteminde venüllerin endotel yüzündeki adezyon molekülleri, kemokinler ve protezların desteği ile hasarlanmış KBB üzerinden otoreaktif T hücreler MSS'ye geçiş yaparlar. Lökositler endotelial bariyerden geçtikten sonra bazal membranların degradasyonuna ve yeniden biçimlendirilmesine aracılık eden proteazlara eksprese olurlar. Özellikle matrik metalloproteinaz (MMP-9) bu sürece

katkıda bulunur. Aktive T lenfositler MSS'ne geçip antikor sunan hücreler bir makrofaj hücresi olan mikroglialar ve endojen yerleşimli astrositlerle etkileşime girer. SSS'de miyelin bazık protein, myelin ile ilişkili glikoprotein, myelin oligodendrosit glikoproteini, proteolipid proteini ve S-100 proteini hedef antijenlerdir. HLA II molekülü antijen sunan hücrelerin yüzeyinde bulunur. HLA II molekülü, T hücre reseptörü ve antijenden oluşan kompleks yapı CD+4 Th1 hücrelerini aktifleştirir. Aktifleşen hücre proinflamatuvar sitokinler olan IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-12, IL-23'ü sekrete eder. Oluşan antikorlar, serbest radikaller, proteazlar, nitrik oksit, glutamat, inflamatuvar sitokinler miyelin ve oligodendrosit hücre hasarına neden olur (53,54). (Şekil-2)



**Şekil 2:** Sitokinlerin KBB den geçiş etkisi (58)

Hastalığın patogenezinde ayrıca B hücrelerin ve otoantikorların önemi artmaktadır. B cell activating factor (BAFF) B lenfositler için hayati öneme sahiptir. MS lezyonlarının BAFF içerdiği ve BAFF seviyelerinin MS te lenfoid dokulardan eksprese edilen ile korele olduğu bulunmuştur (59). B hücreleri, MS'li hastalarda BOS'ta IgG yapımı ile ilişkili oligoklonal bant oluşumuna ayrıca son yıllarda yapılan

çalışmalarda T hücrelerine antijen prezentasyonu ve sitokin salınımı ile hastalığın akut sürecinde inflamatuvar yanıtlara neden olmaktadır (60,61). MS hastalarında B hücrelerinden salınan Ig M BOS ta kısıtlı saptanmıştır. IgM'nin hedefinin lipid antijenleri özellikle de fosfatidilkolin olduğu belirtilmiştir.

Hastaların BOS'unda SSS'de bulunan B lenfositleri tarafından üretilen oligoklonal immun protein antikorlarının bulunması humoral immun sistemin hastalık sürecinde rolünün olduğunu göstermiştir. IgG miktarı ve IgG sentez hızı BOS'ta artmıştır (62).

### **2.1.5 Histopatogenez**

Lezyonlarda yapılan histopatolojik çalışmalar ile MS hastalarının serum ve beyin omurilik sıvısı (BOS) örneklerindeki immünolojik belirteçler, MS'in otoimmün bir hastalık olduğunu düşündürmektedir. Çevresel toksinler, bakteri veya virüsler, genetik olarak duyarlı kişilerde immün yanıtı aktive edebilir (63).

MS'de hem inflamatuvar hem de dejeneratif bulgular bir arada olup birincil nörodejenerasyon sürecinde demiyelinizasyon ve aksonal kayıp hem birbirinden bağımsız hem de bağımlı süreçler olarak ilerlemektedir (64). MS lezyonlarında demiyelinizasyon ön plandadır. Demiyelinizasyon dışında oluşan aksonal hasar ise nörolojik defisitlerin ana kaynağıdır. MS lezyonlarında akut ve kronik safhada kan beyin bariyerinde hasar ve hücre infiltrasyonu, demiyelinizasyon ve oligodentrosit hasarı, astrositoz, aksonal yıkım ve sınırlı remiyelinizasyon görülmektedir. MS bu yönü ile demiyelinizan, inflamatuvar ve nörodejeneratif bir hastalıktır. MS hastalarının beyin dokusunun incelendiği bir araştırmada aksonal yıkımın etkileri gösterilmiştir (65). MS'de oluşan hasar yoğun oligodentrosit apoptozisinin neden olduğu miyelin dokuya karşı mikrogliyal aktivasyonudur. Bu süreçte lenfositler ya çok az ya da hiç yer almazlar, ancak miyelin fagositozu görünebilir (66).

İnflamasyon günümüzde lokal hasara yanıt olarak canlı dokuda sıvı ve kan hücrelerinin birikiminin izlendiği lokal reaksiyon olarak tanımlanmıştır. Akut inflamatuvar reaksiyon birkaç dakikadan bir-iki güne kadar uzayabilen, kısa süreli, nötrofil toplanmasına eşlik eden ödem birikimi iken; kronik reaksiyon ise daha uzun süreli (günler, aylar) olup, iltihabi dokuda lenfosit ve makrofajların varlığı ile

angiogenesis ve fibrozisle karakterizedir. Hipoksi, fiziksel- kimyasal ajanlar, ilaçlar, infeksiyon etkenleri, immun aracılı olaylar, plazma ve hücrel mediatörler gibi farklı uyarılar inflamatuvar reaksiyonu ortaya çıkarabilir ve üretimini tetikleyebilir (67).

MS'in karakteristik patolojik bulgusu, kısmi aksonal korunmaya karşılık demiyelinize bölgelerde gelişen serebral veya spinal plaklardır, plaklar sıklıkla periventriküler beyaz cevher, beyin sapı ve spinal kord yerleşimli gelişirler. İntrakortikal miyelinize lifleri sadece etkisi altına alan mikroskop altında görülen kortikal küçük plaklar da mevcuttur. Aktif plaklarda yapılan histolojik kesitlerde vasküler alan komşuluğunda daha fazla olmak üzere T lenfositleri, makrofajlar ve bazen plazma hücreleri görülmektedir. Plaklar hem CD4+ hem de CD8+ T hücreleri içermekte olup, akut lezyonlar yoğun makrofaj infiltrasyonu içerir. Makrofajlar yıkılan miyelin artıklarını içermekte olup, bütünlüğü bozulan miyelin kılıfı ile ilişkilidirler. Makrofajların hasarlı alanda bulunması miyelin proteinlerinin fagositozu, lezyonda devam eden demiyelinizasyon aktivitesinin bulgusudur. Aynı zamanda demiyelinize alanda miyeline spesifik T hücre, miyeline karşı antikor oluşturan B hücrede bulunabilir. İmmunhistokimyasal olarak yapılan incelemelerde devam eden immun reaktivasyonun bulgusu olarak aktif plaklarda sitokinlerin ve kemokinlerin arttığı gösterilmiştir.

Beyin dokusu kesitlerinde yeni gelişen ve aktif plaklar pembe-sarı renkte, kronik plaklar ise gri-kirli beyaz renkte incelenmiştir. Makroskopik olarak bakıldığında atrofi, ventrikül dilatasyonu, medulla spinaliste MS plakları görülebilir. Bu lezyonlar 1-2 cm çapında olup bazen birleşme eğilimindedir. Çoğunlukla plaklar periventriküler beyaz cevher, infratentoryal alan ve medulla spinaliste bulunur. Aktif MS plaklarında inflamasyonu tetikleyici sitokinler ve kemokinler de saptanmıştır. Aktif demiyelinizasyon akson hasarının derecesi ve inflamasyonla ilişkilidir (68).

Postmortem beyin dokusunda yapılan çalışmalar, kortikal demiyelinizasyonun özellikle kronik MS hastalarında yaygın ve şiddetli olduğuna ilişkin görüşler ile uyumludur. Kortikal lezyonlar beyin dokusu lezyonlarından enflamatuvar hücre infiltrasyonu, gliosis ve demiyelinizasyon bakımından farklılık içerir; inflamasyonun daha az olduğu ancak reaktif mikrogliozisin fazla olduğu gözlenmiştir. Deneysel modeller kortikal demiyelinizasyonda antimiyelin

antikorlarının belirleyici rol oynadığını belirtmekte ancak güncel modeller kortikal MS lezyonlarında nöronlarda, dendritlerde ve sinapslarda oluşan hasarları ön planda göstermektedir. Son yıllarda MS'te yoğun gri madde tutulumuna dikkat çekilmiştir. Kortikal demiyelinizasyon, kortikal hasar ve onarımı patogenezi üzerine yapılan çalışmalar sayesinde bugüne kadar ak madde hastalığı olarak bilinen MS'in aynı zamanda bir gri madde hastalığı olduğunu göstermiş ve yeni çalışmaları da beraberinde getirmiştir (69).

Akut ve kronik MS lezyonlarında MCP ailesinden bazı üyeler saptanmıştır. MS hastalarının postmortem SSS dokusunda CCR1, CCR2, CCR3 ve CCR5 gibi kemokin reseptörlerinin varlığı gösterilmiş, aktif MS plaklarında bu dört kemokin reseptörü için özelleşmiş ligandlar taşıyan köpüksü makrofajlar ve aktif mikroglialar da saptanmıştır. CCR8 varlığı da MS lezyonlarında benzer bölgelerde gösterilmiş ve süregelen aktif demiyelinizasyon ile direkt korelasyonu saptanmıştır. Ayrıca farklı kemokin yanıtız hayvan modellerinde, DAE başlangıcında gecikme ve şiddetinde de azalma izlenmiştir (70).

**Akut MS plağı:** Plak venüller çevresinde yerleşmiş olup; plazma hücreleri, lenfosit, immünglobulin ve makrofaj hücreleri içerir, bu süreç yoğun inflamatuvar cevabın eşlik ettiği ödemle karakterizedir. Plağın merkezinde makrofajlar bulunur bunun amacı miyelin yıkım ürünlerinin temizlenmesidir. İnflamasyon ileri dönemde aksonları etkiler. Akut MS plaklarında zaman içinde kısmi remiyelinizasyon gelişmektedir. Akut MS plakları incelendiğinde erken patolojik süreçlerden biri KBB'nin bozulduğunu gösteren MRG incelemeleridir. Akut aktif MS plaklarında spesifik miyelin protein kaybı, remiyelinizasyon varlığı veya yokluğu, immünglobulin birikimi ve kompleman aktivasyonu, erken aktif beyaz cevher lezyonları patolojik heterojeniteyi gösterir. Akut süreçte lezyonların dört ayrı immunopatolojik tip gösterdikleri Lucinetti ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gösterilmiştir (71).

Patern 1, biyopsi serilerinde % 15 hastada saptanmış, perivasküler lezyon aktif demiyelinize alan, miyelin komponent yokluğu, immünglobulin azlığı ile karakterizedir, makrofajla ilişkili demiyelinizasyon tipidir.

Patern 2, % 58 oranında görülür, aktif miyelin yıkım bölgelerinde, makrofajlar tarafından fagosite edilen miyelin içerir, immunglobulin ve kompleman birikimi vardır.

Patern 3, % 26 oranında görülür, aktif zonda oligodentrosit apoptozisi ve azlığı, periaksonal miyelin kaybı, demiyelinizasyon ile karakterize ve miyelin ilişkili glikoprotein (MAG) kaybı görülür.

Patern 4, % 1 oranında görülür, oligodentrosit ölümü ile ilişkilidir. Primer metabolik bozuklukla, toksik inflamatuvar mediatörlerle bağlantılı olabilmektedir.

Bu çalışmada; hastalar arasında heterojenite gözlenmesine rağmen, aynı hastadaki tüm lezyonların aynı tipte immunopatolojik patern gösterdiği belirtilmiştir (71,72).

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

**Kronik sessiz MS plağı:** Plakta demiyelinizasyon görülmez, fibriler gliosis ve demiyelinize aksonlar olup astrositik proliferasyon buna eşlik eder (73).

Araştırmacılar 1800'lü yıllardan itibaren damar yapısı ile inflamatuvar demiyelinizasyon ve aksonal kayıp arasındaki ilişkiye dikkat çekmişlerdir. Günümüze kadar olan çalışmalarda bunu destekleyen bilgiler elde edilmişse de, inflamatuvar demiyelinizasyon ile beyin MSS'nin damarsal yapısı arasındaki ilişki tam olarak bulunmamıştır.

MS'de inflamasyon birden çok mekanizmanın katıldığı ve içiçe geçmiş karmaşık bir tablodur. Bu süreçte hangi mekanizmanın, ne zaman ön planda olduğunu ön görmek hastalığın farklı immunopatogeze sahip alt gruplarının da olması nedeni ile oldukça zordur. Başka bir açıdan bakıldığında hem olumlu hem de olumsuz etkileri olabilen inflamasyonun hastalık seyrinde demiyelinizasyon, remiyelinizasyon ve aksonal hasar ile birliktelik göstermesi süreç içindeki önemini arttırmaktadır. Genetik yapı, çevresel faktörler gibi etkilerin yanı sıra ortamdaki hücrelerin metabolik şartları ve ortamı etkileyen ekstraselüler uyarıların nitelik ve nicelikleri inflamasyonun yararlı veya yıkıcı etkilerinden hangisinin ön planda olacağını gösterebilir (47).

### 2.1.6. 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 (55). 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, menstrasyon 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 tablolardandır. 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 Lhermitte bulgusu ise boyun fleksiyona gelince ortaya çıkan, ekstremitelere veya sırtta doğru yayılan elektriklenme hissi olarak tariflenmiştir. MS'te görülen sık duysal belirtilerdendir. %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 (74,75).

**Motor belirtiler:** Kortikospinal ve kortikobulber traktusların etkilenmesi ile oluşan paraparezi, hemiparezi ya da tek ekstremitede zaaf sık karşılaşılan belirtilerdir. Alt ekstremitede daha sık etkilenmektedir. Derin tendon reflekslerinde canlılık, Babinski pozitifliği ve klonus gibi patolojik bulgular saptanabilir. İlk dönemlerde spastisite

görülme de ilerleyen yıllarda hastaların %70 kadarında spastisite saptanır. Spastisite sonucu fleksiyon kontraktürleri gelişebilir bu durum oturma ve hareket etme yeteneğini azaltır (75,76).

**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 defekti olarak sıralanabilir (74,77,78).

**Serebellar Sistem ve Beyinsapı Bulguları:** Serebellar semptomlar hayat kalitesini en olumsuz etkileyen belirtilerdir. En sık rastlanan bulgular tremor, dizartri, 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. Horizontal diplopi lateral bakışta meydana gelir. Bilateral INO, MS'i kuvvetle destekleyen bir bulgudur. Fasial paralizi, miyokimi ve blefarospazm nadir de olsa görülebilmektedir (78,79).

**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 gibi bulgularla karşılaşılabılır. Bu işlevsel bozukluklar detrusor kası ve sfinkter dissinerjisine yol açarak yüksek basınca sekonder hidronefroz ve kronik renal yetmezliğine yol açabilir. Ayrıca sık enfeksiyon nedeni olabilir.

Seksüel disfonksiyon her iki cinste de görülmekte ve erkeklerde ereksiyon sağlama ya da sürdürmede güçlük, kadınlarda ise vajinal lubrikasyonda azalma ile cinsel istekte azalma şeklinde görülebilir. Genellikle sık sorgulanmayan bir durumdur ve psikiyatrik ek patolojilerle klinik daha derinleşmektedir (79).

**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 etmemektedir (78).

**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 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 (81).

**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 sterotipik, 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 (78,79).

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 (82).

### **2.1.7. Sınıflandırma**

MS'in klinik özellikleri ve doğal seyri oldukça geniş bir dağılım gösterir. MS'in doğal seyrine göre kategorilere ayrılması ilk kez McAlpine tarafından önerilmiş ve halen yaygın olarak kullanılmaktadır. MS klinik seyir tipleri dört başlıkta tanımlanmıştır.

**1. Yineleyici multipl skleroz (Relapsing/remitting MS, RRMS):** Başlangıçtaki multipl skleroz olgularının %85'inde görülür ve genellikle belirgin, günler ve haftalar içerisinde (8-10 hafta) düzelen ataklarla nitelenir. Her zaman olmamakla birlikte izleyen haftalar ve aylar içerisinde tam bir iyileşme görülür. Bununla birlikte, atak sırasında bazı hastaların yürümesinde belirgin bozulma olabilir, bunların ancak yarısı düzelebilir. Hastaların nörolojik durumu ataklar arasında değişmez.

**2. İkincil ilerleyici multipl skleroz (Secondary Progressive MS, SPMS):** Genellikle yineleyici MS olarak başlar. Belli bir dönemde, bazı çalışmalarda hastalığın başlangıcından 10 yıl sonra ya da hasta belli bir yaşa ulaştıktan sonra ataklı seyir yerini yavaş ilerleyen şekle bırakabilir. İkincil ilerleyici MS, yineleyici MS'e göre çok daha fazla miktarda kalıcı özürülük nedenidir. Yineleyici MS'li olguların yaklaşık %50'si 15 yıldan sonra ikincil ilerleyici MS geliştirir, uzun süreli izlemde yineleyici MS'li olguların büyük çoğunluğu ikincil ilerleyici MS'e dönüşür. Bazı araştırmacılar, yineleyici MS'un geç döneminin ikincil ilerleyici MS olduğunu düşünmektedir.

**3. Birincil ilerleyici multipl skleroz (Primary progressive MS, PPMS):** Olguların %15'inde görülür. Bu olgularda genel olarak klasik atak görülmez, hastalığın başlangıcından itibaren sinsi bir ilerleme söz konusudur. Yineleyici MS ile karşılaştırıldığında genellikle 40 yaşından sonra başlar ve hızla özürülük gelişir. Bu grubun yineleyici MS'in bir şekli mi yoksa farklı bir klinik antite mi olduğu konusundaki araştırmalar sürmektedir.

#### **4. ilerleyici-yineleyici multipl skleroz (Progressive-relapsing MS, PRMS):**

Birincil ve ikincil ilerleyici şekillerle çakışır ve MS olgularının %5'inde görülür. Birincil ilerleyici MS'li olgulara benzer şekilde hastaların klinik tablolarında başlangıçtan itibaren sinsi bir ilerleme görülür. Bununla birlikte ikincil ilerleyici MS'li olgulara benzer şekilde nadir ataklar geliştirirler. İlerleyici -yineleyici multipl skleroz erken evrelerinde, ilk atak görülünceye kadar, birincil ilerleyici multipl sklerozdan ayırt edilemez (83).

Hastalığın erken döneminde tanı ölçütlerini karşılamayan ancak MS geliştirme riski taşıyan hastaların durumu tartışmalı kalır ve bu durum için hastalar klinik izole sendrom ve radyolojik izole sendrom şeklinde tanımlanmıştır (27).

#### **2.1.8. Klinik izole sendrom (KİS)**

İzole optik nöropati, medulla spinalis tutulumu, beyin sapı sendromu, daha az sıklıkla hemisferik tutulum şeklinde ortaya çıkan, MR'da MS'i düşündürten semptomatik ya da asemptomatik (sessiz) lezyonların gözlendiği, santral sinir sisteminin inflamatuvar demiyelinizan doğada etkilendiği ilk nörolojik tablo klinik izole sendrom (KİS) olarak adlandırılmaktadır. Günümüzde tedaviye tam olarak ne zaman başlanması gerektiği konusu tartışmalıdır. KİS lu olgularda MR incelemede çoklu beyin ya da spinal kord demiyelinizan lezyonunun varlığı, BOS'ta oligoklonal band pozitifliği KİS'un MS'in ilk atağı olma olasılığını artırır. MS tanısı koyabilmek için olası diğer hastalıklar dışlandıktan sonra aşağıda belirtilen maddelere dikkat edilmelidir.

- Beyin MRG MS gelişim olasılığı konusunda yardımcı olabilir. MRG de anormallik saptanan olgularda klinik kesin MS gelişme oranı %60-80, MRG normal olgularda %20 oranında bildirilmiştir.
- Görüntüleme incelemeleri ile tanı konamamış, ancak kuvvetle inflamatuvar bir hastalık düşünülüyor ise BOS'u oligoklonal band açısından incelemek ve uyarılmış potansiyellere bakmak yardımcı olabilir.

Başlangıç bulguları MS açısından atipik olan olgularda ayırıcı tanıda klinik ve paraklinik tanı yöntemlerinden yararlanılmalıdır. Yakın klinik takip ve öykü bazı olgularda tetkiklerden daha fazla yardımcı olabilir (84).

### **2.1.9. Radyolojik izole sendrom**

Klinik olarak belirgin şikayet ve nörolojik muayene bulgusu olmayan fakat kraniyal MRG'da MS ile uyumlu bulgular saptanan hastalardır.

Başlangıç MRG alındıktan sonra (kraniyal), klinik yakınma olmazsa genellikle 3-6 ay sonra kraniyal MRG tekrarlanır, bu sırada yakınma olmasa bile klinik bulgu varsa spinal MRG da alınabilir. Bu tetkikte başlangıç görüntülemesine göre fark yoksa bir yıl ve iki yıl sonra görüntüleme tekrarlanır. Daha sonra 5 yıl sonra tekrarlanır (27).

### **2.1.10. MS değerlendirme ölçekleri ve prognoz**

Hastalarda yıllar içinde kötüye gidiş olabilir. Bu klinik ilerlemeyi ve özürüllüğün gidişatını tanımlamak için en sık kullanılan skala Kurtzke'nin genişletilmiş dizabilite durum skalasıdır (EDSS). Bu skala ile sekiz ayrı fonksiyonel sistemdeki yetersizlik ölçülür. EDSS skalası ile yapılan değerlendirmede '10' olması MS'e bağlı ölümü, '0' ise normal nörolojik muayeneyi belirtir. Çoğunlukla EDSS skalası 3,5 ve altında olan hastalarda minimal, 3,5-6 arası olan hastalarda orta derece 6,0 ve üzeri olan hastalarda ise ağır dizabilite olarak değerlendirilmiştir (85).

Bu skala bilişsel işlevleri ve üst ekstremitelerde özürüllüğünü çok iyi yansıtmamakla beraber klinik çalışmalarda MS'e bağlı dizabiliteyi gösteren standart bir ölçektir. MS hastalarının değerlendirilmesinde kullanılan ölçekler 3 grupta toplanabilir.

1- Hasta ya da yakınlarından alınan bilgilere dayanarak hastalık şiddetini belirlemeye yönelik ölçekler: Yetersizlik Durum Ölçeği(ISS), Çevresel Durum Ölçeği(ESS), Yorgunluk, Yaşam Kalitesi Ölçekleri, Guy Nörolojik Özürüllük Ölçeği

2- Standart Nörolojik Bakıya Dayanan Klinik Değerlendirme Ölçekleri: EDSS, Scripps Nörolojik Değerlendirme Ölçekleri, MS Tutulum Ölçeği

3-Nörolojik İşlevlerin Nicel Ölçümü: Nörolojik İşlevlerin Nicel Değerlendirmesi, Nicel Motor Ölçüm, 9-Hole Peg Test, Kutu ve Blok Testi, Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) (78).

Bu ölçeklerden EDSS'ye alternatif olarak özellikle MSFC yaygın kullanım alanı bulmuştur. MSFC, 1994 yılında ABD MS Derneği'nin önderliğinde geliştirilen ve 1999'da son şekli verilen nicel bir ölçektir. Alt ekstremitelerde, üst ekstremitelerde işlevleri ve bilişsel işlevler test edilir. Alt ekstremitelerde işlevleri için Timed 25-Foot Walk

(T25W) kullanılır. Burada hastanın 25 feet (yaklaşık 8 metre)'lik bir uzaklığı ne kadar sürede kat ettiği hesaplanır. Test iki kez yinelenerek ortalaması alınır. Üst ekstremiteler için 9- Hole Peg Test (9-HPT) kullanılır: Dokuz delikli test materyaline, bu deliklere uygun çubukların mümkün olduğunca hızlı bir biçimde yerleştirilmesine dayanır. Sağ ve sol eller için ikişer kez olmak üzere dört kez yinelenen testte, ortalama alınarak sonuç elde edilir. Bilişsel işlevler için Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)'in 3 saniyelik versiyonu kullanılır (PASAT-3). Hastadan üçer saniye aralıklarla bir teypten duyduğu tek basamaklı sayıları toplaması istenir (her defasında son duyduğu sayıyı bir önceki duyduğu sayıyla).

Sonuç olarak her ne kadar, MS'te, EDSS özürülük değerlendirmesinde en yaygın kullanılan ölçekse de EDSS'in hastanın özellikle bilişsel fonksiyonları ve üst ekstremiteler fonksiyonlarını ölçmede duyarsız olmasından dolayı yeni ölçeklerin geliştirilmesi gerekmiştir. Bunlar içinde MSFC yaygın kullanım alanı bulmuştur. MSFC'nin kimi özellikleri EDSS'nin zayıf olduğu yönleri gideriyor gibi görünmektedir. MSFC, hastayla ilgili değerlendirmeyi (herhangi bir ilaca karşı yanıt başta olmak üzere) nesnel olarak yapmayı olanaklı kılmaktadır. Gerek MSFC'nin uygulamaya sunum çalışılmasında, gerekse atak tedavisine yanıtın değerlendirilmesine ilişkin çalışmada MSFC'nin EDSS yerine kullanılabilmesi gösterilmiştir. Son zamanlarda yapılan bir çalışma ile MSFC'nin EDSS'den daha duyarlı olduğu hem atak tedavisinin izleminde hem de izlem döneminde gösterilmiştir. Aynı zamanda immunomodülatör tedavinin izleminde de MSFC, EDSS'den üstün gibi görünmektedir. Sonuç olarak; MS'te özürülülüğü saptama ve izleme yönelik bir ölçeğin yaygın kullanımı için MS gibi heterojen bir hastalığın tüm olası etkilerine ilişkin bilgi verebilmesi durumunda mümkündür. Bunun için ideal ölçek; hastanın fiziksel özürülülüğünü (tüm nörolojik bulgular ve yorgunluğu içerecek biçimde) ve bilişsel etkilenmesini nesnel bir biçimde ortaya koyabilmeli ve bu verileri hastanın yaşam kalitesine etkileriyle ilişkilendirebilmelidir (86).

MS hastalarında iyi prognoz kriterleri; duyuusal semptomlarla veya optik nörit ile başlangıç, kadın cinsiyet, erken başlangıç yaşı, ilk iki yılda atak sayısının az olması, EDSS skalasının '3' olmasına kadar geçen sürenin uzun sürmesi, atak sonrasında minimal dizabilite kalması olarak belirtilebilir.

Kötü prognoz kriterleri ise; motor, sfinkter tutulumu veya serebellar bulgular ile başlangıç, erkek cinsiyet, ileri yaş, ilk iki yılda atak sıklığının yüksek olması, EDSS skalasının '3' olmasına kadar geçen sürenin kısa olması şeklinde değerlendirilebilir (87).

### 2.1.11. Tanı

MS klinik bir tanı olup, hastalığın kesin tanısı için kullanılacak bir laboratuvar yöntemi yoktur. Tanı hastaların klinik özellikleri, hastalığın gidişatı ve yardımcı laboratuvar yöntemleri ile konulur. Tanı daha önceleri Schumacher (1965), sonraları Poser kriterlerine (1983) göre konulurken, MRG'nin giderek önem kazanması ile 2001 yılında Mc Donald kriterleri belirlenmiştir (88). BOS, VEP (visual evoked potential) ve SEP (Somatosensory Evoked Potentials) gibi laboratuvar incelemeleri sayesinde gözden geçirilmiş Mc Donald's (2005) kriterleri açıklanmıştır. (Tablo-1,2)

Uluslararası MS komiteleri tanıda özgüllüğü arttırmak ve yanlış tanı ihtimalini dışlamak için hem klinik hem de paraklinik kriterlerin (MRG, BOS, Uyandırılmış Potansiyeller) kullanıldığı klavuzlar önermiştir. Son yıllarda tanıda en çok Mc Donald's kriterleri kullanılmakta olup 2010 yılında Mc Donald kriterleri revize edilmiştir (89). (Tablo-3)

Mc Donald 2001 Kriterleri üç temel özelliğe dayanmaktadır:

- 1-Zamansal dağılım (Ataklar veya ilerleyici klinik seyir)
- 2- Alanda dağılım (multifokal olma)
- 3- Klinik ve paraklinik bulgular için MS'den daha iyi bir açıklamanın olmaması.

Klinik verilerin yetersiz olduğu olgularda; yardımcı tanı testleri olan MRG, BOS incelemesi ve VEP incelemesi tanıya katkı sağlar. Duyarlılık ve özgüllüğü en yüksek olan MRG'dir. MRG yeterli değilse BOS yardımcı incelemedir. VEP tanıyı desteklemek için yapılabilir. Ataklar en az 24 saat ve daha fazla süren şikayetler olarak tanımlanmıştır. İki ataktan bahsedebilmek için ikisi arasında en az 30 gün süre olması gerektiği belirtilmiştir. McDonald kriterlerine göre hastalar kesin MS, olası MS ve MS olmayan olarak sınıflandırılmıştır.

2001 yılında McDonald tanı kriterlerine göre; hastada en az iki atak öyküsü ve iki ayrı lezyon mevcut ise MRG sadece ayırıcı tanı için gereklidir, ek bulguya gerek yoktur. İki veya daha çok atak ile tek lezyon ile açıklanabilecek bulgular varsa, MRG ile alan içinde dağılım kriterleri gerekir. Bir atak; en az 2 lezyona ait objektif klinik bulgu varlığında, MRG’de zaman içinde yeni lezyonlar veya ikinci bir atak gerekir. Bir atak, bir lezyona ait objektif klinik bulgu varlığında MRG hem zaman hem mekan içerisinde dağılım kriterleri karşılanmalıdır veya başka bir atağı beklemek gerekli olup MRG yetersizse BOS yardımcı tanı yöntemidir.

McDonald tanı kriterlerinin tanısız değeri ve uygulanabilirliği olumludur ancak erken tanıda değerini arttırmak amacı ile zamansal ve mekansal dağılım özellikleri ile ilgili öneriler olmuştur. Yeni gelişen T2 lezyonların, kontrast tutan lezyon yerine geçerek zamansal dağılım özelliklerini yansıtabileceği bildirilmiştir. Aynı zamanda spinal lezyonların tanıda duyarlılığı arttırılabileceği görülmüştür. Bu bilgiler nedeniyle eski kriterler yeniden gözden geçirilmiş MRG mekansal ve zamansal tanı kriterleri 2005 yılında yeniden düzenlenmiştir. (Tablo-2)

Yapılan değişiklikler neticesinde MRG’da zamansal dağılımı göstermek için; ilk klinik olaydan en az 3 ay sonra çekilen MRG’da olayla ilgisi olmayan plakta kontrast tutulumu saptanması ya da ilk klinik olayda çekilen MRG ile 30 gün sonra çekilen MRG karşılaştırılmasında yeni T2 lezyonun varlığı gerekir. Erken tanı ve tedavi amacıyla 2010 yılında McDonald kriterleri tekrar düzenlenmiştir (89).

**Tablo 1:**Mc Donald Kriterleri 2001/2005.

Klinik Bulgu	MS Tanısı için Ek Bilgi
$\geq 2$ atak; $\geq 2$ lezyona ait objektif klinik kanıt	Gerekmiyor
$\geq 2$ atak, 1 lezyona ait objektif klinik kanıt	Alanda yayılım* (MRG ile) veya MRG de $> 2$ adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS veya Farklı bölgeyi tutan yeni atak bekle
1 atak; $\geq 2$ lezyona ait objektif klinik kanıt	Zamanda yayılım** (MRG ile) veya İkinci klinik atağı bekle
1 atak, 1 lezyona ait objektif klinik kanıt (monosemptomatik başlangıç; KIS)	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)

**Tablo 2:** Alansal ve zamansal yayılım ile ilgili MRG kriterleri (McDonald 2001, 2005).

McDonald 2001	Alansal Yayılım Aşağıdakilerin en az üçü:  >9 T2 hiperintens lezyon veya >1 kontrast tutan lezyon; ≥3 periventriküler lezyon; ≥1 jukstakortikal lezyon; ≥1 infratentorial lezyon	Zamansal Yayılım  İlk klinik olaydan > 3 ay sonra çekilen MRG de kontrast tutan lezyon veya yeni T2 lezyonun saptanması
McDonald 2005	Aşağıdakilerin en az üçü:  ≥9 T2 hiperintens lezyon veya ≥1 kontrast tutan lezyon; ≥3 periventriküler lezyon; ≥1 jukstakortikal lezyon; ≥1 infratentorial lezyon spinal kord lezyon/ lezyonları infratentorial lezyon yerine geçebilir total lezyon sayısına dahil olabilir.  Kontrast tutulumu varsa kontrast tutan lezyon yerine geçebilir.	İlk klinik olaydan > 3 ay sonra çekilen MRG de kontrast tutan lezyon (ilk klinik olay ile ilişkili alanda değilse) veya  İlk klinik olayda çekilen referans MRG'den en az 30 gün sonra çekilen MRG'de, referans MRG ile kıyaslandığında, yeni T2 lezyonun gösterilmesi

**Not:** 2005 Mc Donald kriterleri erken tanıda yardımcı olmasına rağmen erken tanı ve tedavi amacıyla 2010'da tekrar revize edilmiştir. Tablo 3'de 2005 ve 2010 Mc Donald kriterleri birlikte verilmiştir (89).

**Tablo 3:Revize 2010 McDonald Kriterleri**

Klinik Bulgu	MS tanısı için Ek Bilgi
$\geq 2$ atak; $\geq 2$ lezyona ait objektif klinik kanıt	Ek bulgu gerekmiyor
$\geq 2$ atak, 1 lezyona ait objektif klinik kanıt	Alanda yayılım (MRG ile) veya MRG de $> 2$ adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS veya Farklı bölgeyi tutan yeni atak bekle Yeni Kriter: 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 (MRG ile) veya İkinci klinik atak beklenmeli Yeni Kriter: Zamanda yayılım; Herhangi bir zamanda kontrast tutan veya tutmayan asemptomatik lezyon veya kontrast tutan yeni T2 lezyon veya ikinci bir klinik atak beklenmeli
1 atak, 1 lezyona ait objektif klinik kanıt (monosemptomatik başlangıç; KİS)	Alanda yayılım (MRG ile) veya MRG de 2 adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS ve Zamanda yayılım (MRG ile) veya İkinci klinik atağı beklenmeli Yeni Kriter: Zamanda ve alanda yayılım kanıtlanmalı; 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	Yeni Kriter: 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/veya artmış IgG indeksi)

### 2.1.12. MS tanısında paraklinik kanıtlar

**Beyin Omurilik Sıvısı İncelemeleri:** Atak veya ataksız dönemler hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak 10-20 lenfosit/cm<sup>3</sup> olabilir >50 lenfosit/cm<sup>3</sup> gözlenirse tanı gözden geçirilmelidir. ADEM (Akut Demiyelinizan Ensefalomyelit) olgularında akut dönemde >100 lenfosit/cm<sup>3</sup> saptanabilir.

Vakaların 2/3'ünde protein düzeyi normaldir. 1/3 olguda (0.5-0.7 g/L) hafif düzeyde yüksek saptanabilir. İntratekal IgG sentezi MS için yüksek oranda spesifiktir, önerilen yaklaşım BOS ve serumda "izoelektrik fokuslama" yöntemi ile oligoklonal bandların incelenmesidir. İzoelektrik fokuslama ile klinik kesin MS olgularının yüzde >95'inde oligoklonal band pozitifliği saptanır. Ülkemizde pozitiflik oranı daha düşük bulunmuştur. BOS'da oligoklonal bandların pozitif, serumda negatif olması, ya da BOS'da serumdan daha fazla band gözlenmesi santral sinir sisteminde immunolojik aktivasyonun olduğunu gösterir. Pozitif saptandıklarında bir daha kaybolmazlar. KİS olgularında oligoklonal bandların saptanması klinik kesin MS'e dönüşüm olasılığını artırır (90).

### Uyarılmış potansiyeller

Görsel uyandırılmış potansiyellerde (VEP) latans ve amplitüdün araştırılması hem tanı hem de izlem açısından önemlidir. Uluslararası kabul gören kriterlere göre değerlendirilir. Amplitüdün düşük olması klasik olarak iskemik ON'un lehine değerlendirilip günümüzde MS'de aksonal hasar ile ilişkili olabilir. Göze ait primer bir patoloji olmadığı durumlarda OCT ile retinal sinir lifleri tabakasının ölçümü hastalık aktivasyonu ve prognoza dair olabilir. Ancak bu konuda çalışmalar devam etmektedir.

Somatosensoriyel uyandırılmış potansiyel (SEP) incelemesinde hem üst hem de alt ekstremitelerde değerlendirilir. İlk başta kortikal potansiyeller (P40 ve N20) değerlendirilir. Lezyon lokalizasyonu için spinal potansiyeller de değerlendirilebilir (90).

### 2.1.13. 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.

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

**Akut Dissemine Ensefalomyelit (ADEM);** 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 Optica İmmünglobulin-G (NMO-IgG) pozitifliğiyle ilişkili

nöromyelitis optika spektrum 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, Lhermitte bulgusu eşlik edebilir. Ağır nörolojik kayıplar sıktır ve düzelme derecesi değişkenlik gösterir (76,91,92).

### **MS ile karışabilecek sistemik hastalıklar;**

Sistemik Lupus Eritematosus

Antifosfolipid Antikor Sendromu

Primer Sjögren Sendromu

Behçet Hastalığı

Vitamin B12 eksikliği

SSS Vaskülitleri: Sistemik vaskülitte sekonder, İzole santral sinir sistemi vaskülit

Sistemik skleroz

Susac Sendromu

Non-inflamatuvar vasküler hastalıklar:

CADASIL (serebral otozomal dominant subkortikal iskemik lezyonlar)

Sarkoidoz

Kronik infeksiyonlar: Lyme hastalığı, Meningovasküler sifiliz,

HIV ensefaliti, Progressiv multifokal lökoensefalopati (PML), Subakut Sklerozan

Panensefalit

Whipple hastalığı

Çöliak hastalığı

Paraneoplastik sendromlar: Primer Santral Sinir Sistemi Lenfoması

Mitokondriyal hastalıklar

Hereditör ataksiler ve parapareziler

Lökodistrofiler:

Adrenolökodistrofiler

Metakromatik lökodistrofiler

Globoid (Krabbe) lökodistrofi

Yetişkin başlangıçlı dominant lökodistrofi

Hereditör yetişkin başlangıçlı Alexander hastalığı (93).

#### 2.1.14. Tedavi

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

**Akut Atak Tedavisi:** MS atak tedavisinde kullanılan ajanlar glukokortikoidler, daha nadir olarak adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve plazmaferezdir.

Glukokortikoidler ve ACTH anti-inflamatuar ve immünsupresif etkileri ile klinik atak süresini, şiddetini azaltırlar. Kortikosteroidler, T hücre fonksiyonlarını düzenleyerek makrofaj üzerinde MHC sınıf II antijen sunumunu azaltırlar. Pro-inflamatuar sitokinlerin yapımını, aktivitesini ve reseptör ekspresyonunu engelleyerek, IL-1, IL-2 ve IL-6'nın sentezini inhibe eder, lökotrien ve prostoglandinleri azaltarak immun sistem üzerine etki ederler. ACTH'nın önceden kestirilemeyen kortizon yanıtı nedeniyle intravenöz prednizolon daha sık tercih edilmektedir (94,95).

Uygulama şekli günlük 1000 mg metilprednizolon tedavisinin 3-10 gün süre ile intravenöz yolla verilmesidir. İntravenöz uygulama MSS'de hızla yüksek miktarlara ulaşmayı sağlarken oral uygulamada ilk geçiş etkisinde azalma olabilir. ACTH için ise farklı uygulama şemaları mevcuttur. 50 ünite (1 mg) /gün 5-7 gün intramüsküler olarak verildikten sonra gün aşırı 3-5 gün süre ile uygulanabilir. ACTH ve glukokortikoid tedavisine yanıt alınamayan ağır ataklarda plazmaferez kullanımı ile yarar bildirilmiştir (76,95,96).

**Koruyucu Tedavi:** RRMS'te hastalık seyrini olumlu yönde değiştirdiği saptanan ajanlar immünmodülatuar ilaçlar (IMT) ve immünsupresif ajanlar ile diğer tedavi seçenekleri olarak iki başlık altında incelenebilir.

## **1-İmmunomodülatuar İlaçlar:**

**İnterferonlar (IFN):** İki tip interferon bulunur: alfa ve beta. MS hastalarında IFN beta kullanılmaktadır. IFN beta'nın IFN beta 1a ve IFN beta 1b olmak üzere iki şekli vardır. IFN'ler immüno-supresif sitokinleri aktive ederek inflamatuvar yanıtlarda etki göstermektedirler.

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

IFN beta 1b nin piyasada gün aşırı 8 milyon ünite subkutan yapılan formu bulunmaktadır. RRMS formu dışında sekonder progresif formda da etkili olduğu saptanmıştır. IFN beta 1a nın haftada 3 gün subkutan 6 milyon ünite (22 mg.) veya 12 milyon ünite (44 mg.) uygulanan formu ile sadece RRMS'de kullanılan, haftada bir gün 6 milyon ünite intramüsküler uygulanan piyasa formu mevcuttur (97).

**Glatiramer Asetat:** Miyelin bazik proteininin yapısını taklit eder. MBP ile rekabete girip Th2 ve Treg gibi hücrelerin aktivasyonu ile otoreaktif T hücrelerini suprese eder yani immünomodulatuvar ve nöroprotektif etkileri vardır. Klinik olarak atak sıklık ve şiddetini, radyolojik olarak da yeni plak oluşumunu ve lezyon yükünü azaltan etkileri vardır. RRMS'de 20 mg. subkutan her gün uygulanır. Yan etki olarak enjeksiyon yeri reaksiyonu, kızarıklık, göğüste sıkışma hissi, dispne ve anksiyete yapabilir (90).

**Natalizumab:** ABD ve Avrupa'da klinik kullanımına izin verilmiş, ülkemizde de 2008 yılında faz III çalışmaları başlatılan, doğal immün cevabın sonucu ortaya çıkan aksonal yıkım ve nöral dejenerasyonda rolü olan lökositlerin KBB'ni aşmasının engellenmesi amaçlı, lökosit  $\alpha 4\beta 1$  ve  $\alpha 4\beta 7$  integrinlerine karşı geliştirilen bir monoklonal antikordur.

Natalizumab günümüzde immünomodulatuvar tedavilere iyi yanıt vermeyen, MRG ve klinik olarak kötü prognozlu, hastalık aktivitesi yüksek MS'li hastalarda

alternatif tedavi seçeneğidir. Natalizumab tedavisi sırasında, latent John Cunningham virüsünün (JCV) reaktivasyonuna bağlı olarak gelişen, progressif multifokal lökoensefalopati (PML) vakalarının saptanması nedeniyle ilacın klinik kullanımına ciddi kısıtlama gelişmiştir. Üç yıl ve üstü natalizumab tedavisi alan hastaların, olası PML riski açısından düzenli olarak klinik ve laboratuvar bulguları ile izlemi önerilmiştir. Natalizumab 28 günde bir, 300 mg iv olarak kullanılır (98).

## **2-İmmünosupresif tedavi ve diğer tedavi seçenekleri**

MS tedavisinde ataklarla giden hastalarda interferon beta, glatiramer asetat, natalizumab ve yeni nesil oral ilaçlardan olan fingolimod gibi ilaçlar yaygın kullanılır. Ancak hastaların bir kısmında yanıt alınamamakta ve progressif forma dönüş görülmektedir. Bazı hastalarda hastalığın başlangıcından itibaren progressif gidiş olmaktadır. Bu şekilde başvuran hastalarda farklı tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bunlar immünosupresif ve diğer tedavi seçenekleridir.

**Plazmaferez tedavisi**, immünglobulin, kompleman ve sitokin gibi humoral immun sistemin eliminasyonuna dayanır. Bu etkisiyle hücrel immun sistemi module edici etkilerde sahiptir. Tedavi gün aşırı ve toplam 5-7 seans yapılır.

**İntravenöz immünglobulinler (IVIG)**, immünolojik kökenli nörolojik hastalıklarda yaygın kullanılır. Ancak MS tedavisindeki kullanımı çok net değildir.

**Alemtuzumab**, lenfosit yüzey belirteçlerinden CD52'ye karşı geliştirilmiş human monoklonal antikordur. Tüm olgun T ve B hücreleri ile monositlerde CD52 ekspresyonu vardır. Hematolojik malignitelerde ruhsatlı bir ajandır. 2013 Ocak ayında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından RRMS'de değerlendirilmeye alınmıştır.

**Azatiopürin**, pürin antagonisti olan geniş spektrumlu immünosupresif bir ilaçtır. RRMS ve SPMS'te atak sıklığını azalttığı bildirilmiştir. Başlangıç dozu: 50 mg/gün, ardından 4 haftada bir 50 mg/g arttırılarak 150 mg/g doza çıkılır. Hematolojik yan etkileri (pansitopeni, lökopeni, trombositopeni, makrositer anemi, granulositopeni) vardır.

**Siklofosfamid**, immünespresif ve immünmodülatuar bir ilaçtır. Aylık siklofosfamid 800 mg/m<sup>2</sup> şeklinde verilir. Yan etkileri olan mesane toksisitesi (hemorajik sistit), mesane kanseri ve lösemi açısından dikkatli olmak gerekir.

**Metotrexate**, folat analogu, dihidrofolat redüktaz inhibitörüdür. Non-spesifik immünespresif bir ilaçtır. Kullanım dozu 7.5 ile 15 mg/hafta oral alım şeklindedir.

**Ritüksimab**, B hücreleri üzerine etkili bir monoklonal antikordur. B hücreleri yüzeyinde bulunan CD 20 molekülüne karşı reaksiyon gösterip, B hücrelerinin dolaşımında miktarını azaltır. MS ve NMO'da denenmektedir.

**Mitoksantron**, anti-neoplastik, immünespresif ve immünmodülatuar etkilidir. Ağır ataklarla seyreden RRMS, sekonder progressif MS ve progressif relapsing MS hastalarında kullanılır.

**Mikofenolat mofetil (MMF)**, inozin-5-monofosfat dehidrojenaz enziminin güçlü bir inhibitorüdür. Guanozin sentezini önleyerek T ve B lenfosit proliferasyonunu durdurur. Mikofenolat mofetilin MS hastalarında kullanımını ruhsatlı değildir (90).

#### **MS'te yeni nesil oral tedaviler**

**Fingolimod (FTY720)**, 2010 yılında Kuzey Amerika'da MS tedavisi için onaylanmış bir oral sfingosin-1-fosfat (S1P) reseptör modülatörüdür. Bu ilaç ikinci basamak tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Fingolimod S1P reseptörlerini düzenler ve güçlü bağışıklık düzenleyici özelliklere sahiptir (14,15,63).

**Teriflunamid**, romatoid artrit için kullanılan leflunomidin aktif metabolitidir. Teriflunomid pirimidin sentezi için gerekli olan mitokondrial enzim dihidrooratat dehidrojenaz aktivitesini azaltır. T lenfosit çoğalması büyük oranda pirimidin sentezine bağlıdır. Teriflunamidin yarılanma süresi iki haftadır. Tedaviyi ani olarak kesmeyi gerektirecek yan etkileri ortadan kaldırmak için eliminasyonu hızlandıran kolestiramin tedavisi verilebilir. Günde bir kez alınan 7 veya 14 mg'lık tabletler halinde piyasaya sürülmüştür. Özürlülük üzerine etkin olan doz 14 mg'dır (90,99).

**Dimetil Fumarat**, Dimetil fumarat ve onun primer metaboliti olan monometil fumarat MSS'deki oksidatif stres ilişkili nöronal ölümü ve miyelin hasarını önlemektedirler (99).

## **Semptomatik Tedaviler**

MS hastalarının klinik izleminde yorgunluk, ağrı, bilişsel işlev bozuklukları, depresyon, spastisite, impotans, mesane-bağırsak sistemi ile ilgili sorunlar ve daha birçok semptom gelişebilir. Bu semptomlar ile ilgili tedavileri özetlersek;

Yorgunluk: Amantadin 100 mg/gün, modafinil 300-400 mg /gün, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), aspirin kullanılabilir.

Spastisite: Spastisitenin hastanın fonksiyonelliğine katkısı önem taşır. Ambulasyonu olan hastalarda kas tonusunun azaltılması yorgunluğu artırabilir, ekstansör kas tonusu azaltılır ise sık düşmeler olabilir. Ambulasyonu olmayan hastalarda yaşam kalitesini artırmak ve hastanın bakımını kolaylaştırma amaçlı spastisite tedavi edilir. Baklofen 10-80 mg/gün, tizanidin 2-36 mg/gün, klonazepam 0,5-2 mg/gün, botulinum toksini verilebilir.

Mesane-bağırsak disfonksiyonu: Hiperaktif mesane varlığında, anti-kolinerjikler (tolterodin L- tartarat, oxybutyninhydrochloride, darifenasin hidrobromür) verilebilir.

Konstipasyon ile mücadele ederken, lifli gıda ve sıvı tüketimi, fizyoterapi, laksatifler önerilebilir.

Seksüel disfonksiyon: Erkeklerde papaverin, sildenafil ve kadınlarda vajinal lumbrikanlar kullanılabilir.

Ağrı için karbamazepin, benzodiazepinler, baklofen, trisiklik antidepresanlar, gabapentin, lamotrigin, pregabalin, non-steroid antiinflamatuvar ajanlar önerilebilir.

Depresyon: SSRI ve trisiklik antidepresan (TCA) tedavileri önerilebilir.

Bilişsel fonksiyon bozuklukları: Kognitif rehabilitasyon ve psikoterapi önerilir.

Yürüme bozuklukları: Fampiridin 2x10 mg (voltaj kapılı potasyum kanal inhibitörü) önerilebilir (100).

## 2.2. MS ve Adipokinler

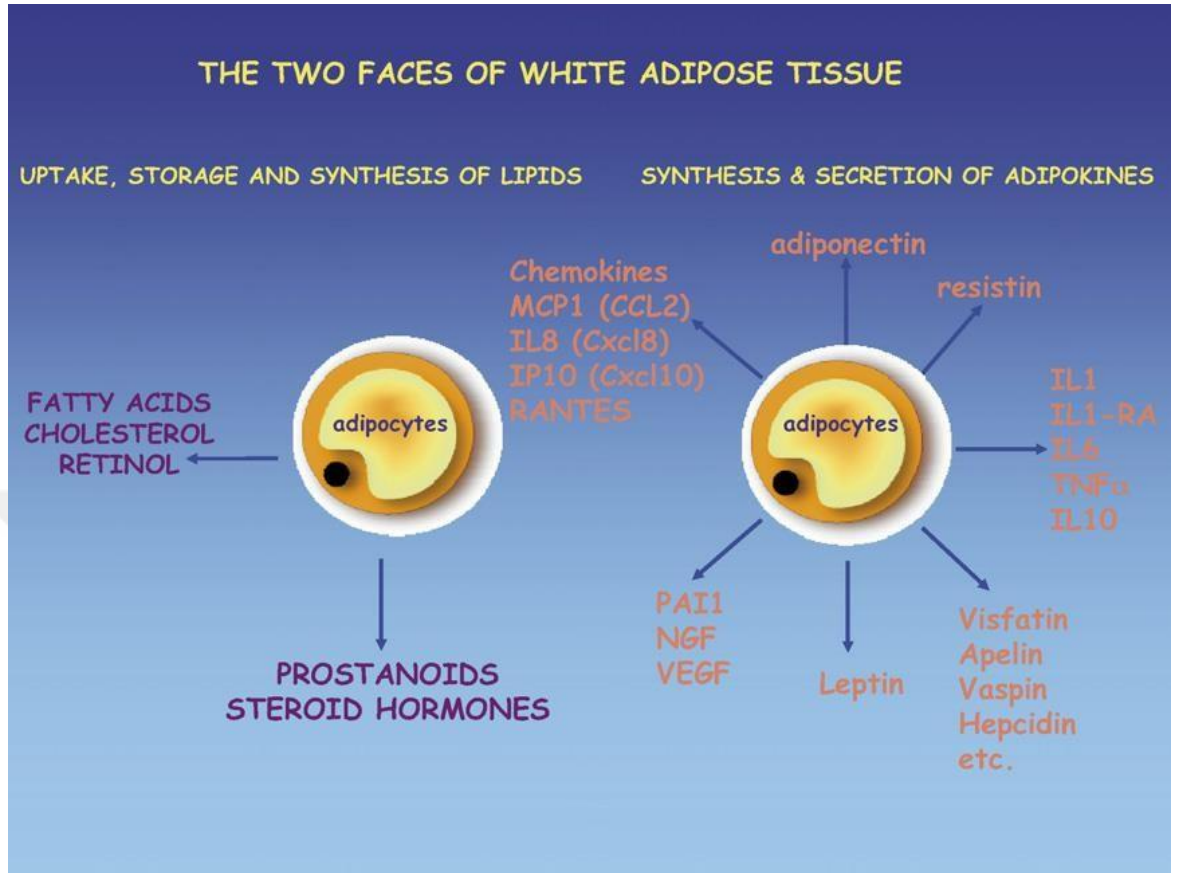
### 2.2.1. Adipoz doku ve adipokinler

Adipoz doku primer olarak beyaz yağ dokusu (WAT) ve kahverengi yağ dokusu olmak üzere ikiye ayrılır. WAT vücudun temel yağ dokusu olup enerji deposu olarak görev yapar. Kahverengi yağ dokusu memeli canlılarda, yenidoğanlarda vücut ısısının düzenlenmesinde rol oynar. WAT adipositler başta olmak üzere birçok hücre grubundan oluşmaktadır. WAT dokusu içerisinde vasküler yapılar dışında yaklaşık %10 unu oluşturan CD+14, CD+31 hücreler ile makrofajlar bulunmaktadır (101).

WAT içerisindeki makrofaj düzeyi insanlar ile farelerde yapılan çalışmalarda subkutan veya visseral doku farkı olmaksızın adiposit miktarı ile ilişkili bulunmuştur (101-103).

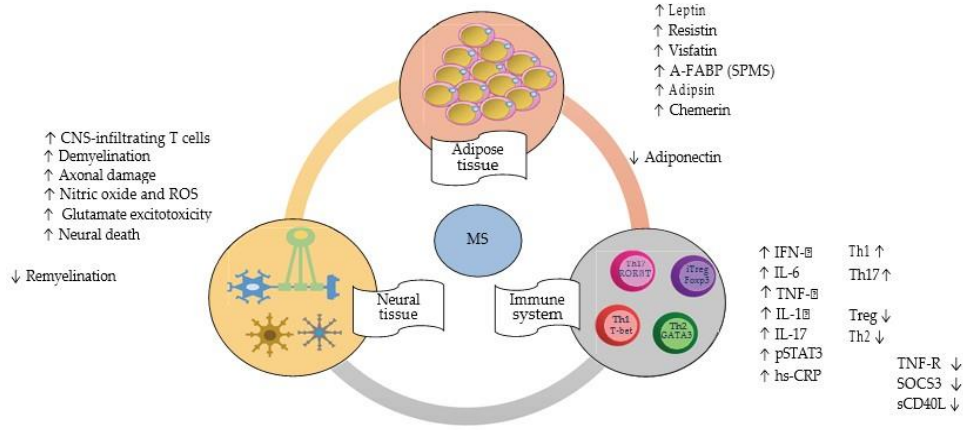
Fare kemik iliğinde yapılan deneylerde makrofajların buradan salındığı gözlenmiş olup, adipoz dokudaki makrofajların monositlerin bu dokuya geçişi ile oluştuğu düşünülmektedir (102). Adiposit koşullu inkübasyon, endotelial hücrelerindeki adhezyon molekülleri olan intraselüler adhezyon molekül 1'i (ICAM-1) ve platelet-endotelial adhezyon molekül 1'i (PECAM-1) orta düzeyde artırır ve yüksek dozda adipokin leptinin etkisini andıran şekilde kan monositinin adhezyon ve transmigrasyonuna neden olur (101). Benzer şekilde adipositlerden salınan ve adiposit düzeyi ile ilişkili bir kemokin olan monosit kemoatraktan protein (MCP-1) WAT taki monosit düzeyi ile ilişkili olabilir (104).

WAT ın elliden fazla sitokin salınımından sorumlu olduğu anlaşılmıştır. Adipokin adı verilen bu sitokinler endokrin, parakrin, otokrin ya da jukstakrin etki ile insülin sensitivitesi, vasküler sklerotik olaylar, immünite ve inflamasyon gibi birçok fizyolojik ve fizyopatolojik süreçte yer alırlar (105-107). (Şekil-3)



**Şekil 3:** Beyaz yağ dokusunun lipit sentezi ve immün\inflamatuvar cevaptaki rolü (108).

Leptin, resistin ve adiponektin olarak bilinen bazı adipositokinlerin inflamasyon ile ilişkili oldukları ve MS patogenezinde de önemli rollerinin olabileceği son yıllarda dikkati çeken araştırma konularından biridir (1-6).(Şekil-4)



**Şekil 4:** Adipokinlerin immün yanıt üzerine etkisi ile MS te oluşturduğu nöronal hasar (153)

### 2.2.2. Leptin

Leptin, Ob geni tarafından kodlanan 16 Kda ağırlığında nonglikolize bir peptittir. Yapısal olarak 4a heliks demeti içeren class 1 sitokin süperailesindedir. Direk olarak adipositlerden üretilir ve dolaşımdaki leptin seviyeleri direk olarak WAT dokusu miktarı ile ilişkilidir (109-110). Leptin enerji metabolizması işlevinin yanı sıra glukoz metabolizması, glukokortikoidlerin sentezi, CD+4 lenfositlerin proliferasyonu, sitokin sekresyonu, fagositoz, hipotalamo-hipofizer-adrenal aks regülasyonu, üreme fonksiyonları ve anjiogenezisten sorumludur (111).

Leptin yukarıda belirtilen işlevleri kendi reseptörlerine bağlanarak gerçekleştirmektedir. Bu reseptörler diyabet genleri (db) ile IL-6 reseptörünü içeren clas-1 sitokin reseptör süperailesi tarafından kodlanır. Db geninin 6 reseptör izoformu bulunmaktadır (112).

Leptinin immün sistem üzerine bilinen etkileri şunlardır:

- 1- Makrofaj ve monositlerden nitrik oksit, proinflamatuvar sitokinler, eikanosoidlerin salınımını artırır ve fagositoza neden olur (113,114,115).
- 2- IFN-  $\gamma$  düzeyini artırarak makrofajlardan nitrik oksit salınımını artırır (115).

- 3- Nörofillerden reaktif oksijen radikallerinin salınımına sebep olarak kemotaksisi indükler (116,117).
- 4- Natural killer (NK) hücrelerinin proliferasyon, farklılaşma, aktivasyon ve sitotoksitesini artırır.
- 5- Allojenik CD4+ hücrelerinin proliferasyonunu destekleyen kostimülatör moleküller, TNF- $\alpha$ , yüksek seviyede IL-12 ve düşük seviyede IL-10 sitokin üretim özelliklerine ve matürasyona neden olan lipopolisakkaritleri artırır (buna karşılık leptin reseptör yetmezliği ve leptin sekresyonu tam aksi etkiye sahiptir ve allojenik CD4+ T hücrelerinin çoğalmasını engeller (118).
- 6- T lenfosit aktivasyonu, farklılaşması ve bu hücrelerden Th1 cevabı ile sitokin üretimine neden olur (119,120).

Özetle leptin, T lenfosit proliferasyonu, sitokinlerin üretimi (sıklıkla IL-1, IL-12, TNF- $\alpha$ ), monosit ve makrofaj aktivasyonunu ve fagositozu uyarak proinflamatuvar etkiye yol açar (4,6-11).

MS lezyonlarının transkripsiyonel profil analizi leptin sentezinin beyinde inflamasyon bölgesinde artmış olduğunu ortaya koymuştur (121). RRMS'li hasta grubunda yapılan bir çalışmada atak sırasında leptin düzeyleri yüksek saptanmıştır (3).

### **2.2.3. Resistin**

Resistin, sıklıkla monosit ve makrofajlardan daha az olarak da adipositlerden kaynaklanan bir proteindir (4). Çoğunlukla akut inflamatuvar reaksiyonlar sırasında ve TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 gibi bazı sitokinlerin sentezlerinin uyarılması sonrasında obez popülasyonda resistin seviyeleri yüksek olarak saptanmıştır (6,122-124).

Bazı çalışmalar resistinin, MCP-1 i, aynı zamanda endotelial hücrelerde ICAM ve VCAM ekspresyonunu artırarak inflamatuvar özellikte olduğunu göstermiştir (125, 126). Resistinin adezyon moleküllerini artırıcı özelliği, adiponektin tarafından antagonize edilmektedir (125). Çalışmalar resistinin monosit ve makrofaj gibi mononükleer hücrelere etki ederek inflamasyon üzerinde önemli rol

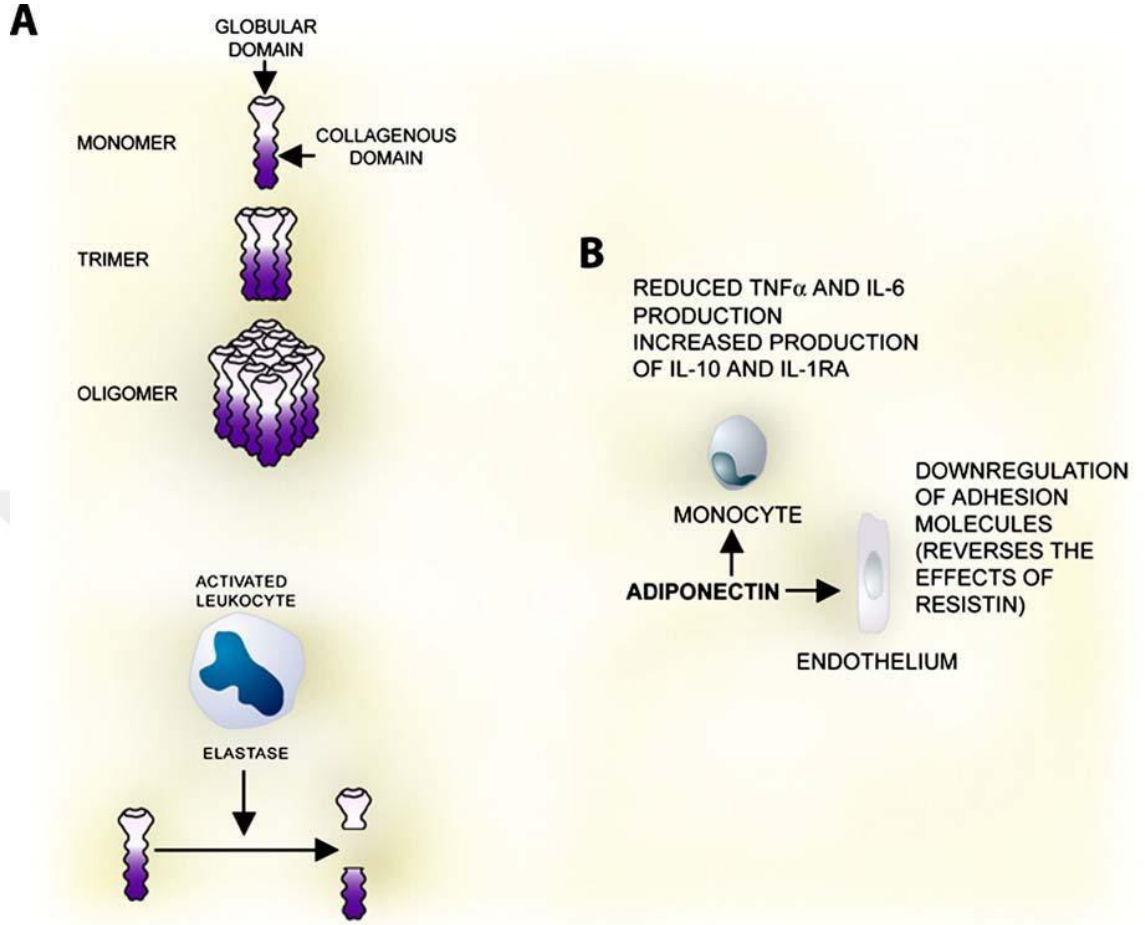
oynadığını göstermiştir. Yine yapılan son çalışmalarda resistinin akut ve inflamatuvar bağırsak hastalığı, karaciğer ve böbrek hastalığı gibi kronik olayda inflamasyon ile ilişkili olduğu, bu protein ile hastalığın alevlenmesi arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (11,13,124).

#### **2.2.4. Adiponektin**

Adiponektin dolaşımında en yüksek düzeyde bulunan adipokindir (127). Kollajen ile çevrili küresel bir yapısı vardır. Öncelikle adiponektin trimerleri olarak sentezlenir. Trimerler oligomerleri oluşturur. Sonrasında 4 veya 6 oligomer bir araya gelerek polimerleri oluşturur. Hem trimer hem de oligomerler dolaşımında bulunur ancak monomerler bulunmazlar. (Şekil-5) Adiponektinin küresel yapısı farklı dizilime rağmen TNF-  $\alpha$  ile yakın benzerlikler göstermektedir (128).

Adiponektin leptin ve resistin'in aksine önemli bir antiinflamatuvar faktördür. Proinflamatuvar sitokinlerin (IL-6, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ ) üretimi, T ve B lenfositlerin proliferasyon ve aktivasyonunu baskılayan adiponektin antiinflamatuvar sitokin olan IL-10 üretimini de uyarır (4,6,122).

Ayrıca adiponektin ICAM ve VCAM üretimini hem TNF- $\alpha$  hem de resistin üzerinden etki göstererek azaltır (129,130).



**Şekil 5:** Adiponektinin yapısı ve işlevi (131)

### 2.2.5. Monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1)

1992 yılında lökosit göçü, enflamasyon ve enfeksiyon hastalıkları, anjiyogenezis, hematopoezis ve organogeneziste yer alan bir takım sitokine kemotaktik sitokinlerden esinlenerek “Kemokin” adı verilmiştir (132).

Kemokinler kemoatraktan sitokinlerdir. Lökosit ve endotelial hücre bağlantısında, T ve B lenfosit olgunlaşmasında ve iletişimde, dendritik hücre fonksiyonlarında, immün denetim, tolerans ve primer immün yanıtta yer alırlar (133).

Kemokinler, moleküldeki cystein (C) amino asidinin pozisyonuna göre sınıflandırılarak isimlendirilirler. Alfa-kemokinler, aminoterminal ucundaki iki cystein arasında bir aminoasit bulunduğu için CXC (Cysteine- X aminoasit-Cysteine)

kemokinleri olarak tanımlanır. Beta-kemokinler ise uçtaki cystein'ler yan yana oldukları için CC-kemokinler (Cysteine-Cysteine) olarak isimlendirilir.

CC kemokinler T lenfositler tarafından salınırlar ve endotelial hücre yüzeylerinde her zaman arilsülfat proteoglikanlarla kombine olarak bulunurlar. Adezyon molekülleri vasıtasıyla devreye giren lökositlerin kemotaksisini aktive ederler (134,135).

Günümüze kadar, ellinin üstünde kemokin ve yirmiden fazla kemokin reseptörü tanımlanmıştır. (Tablo-4)

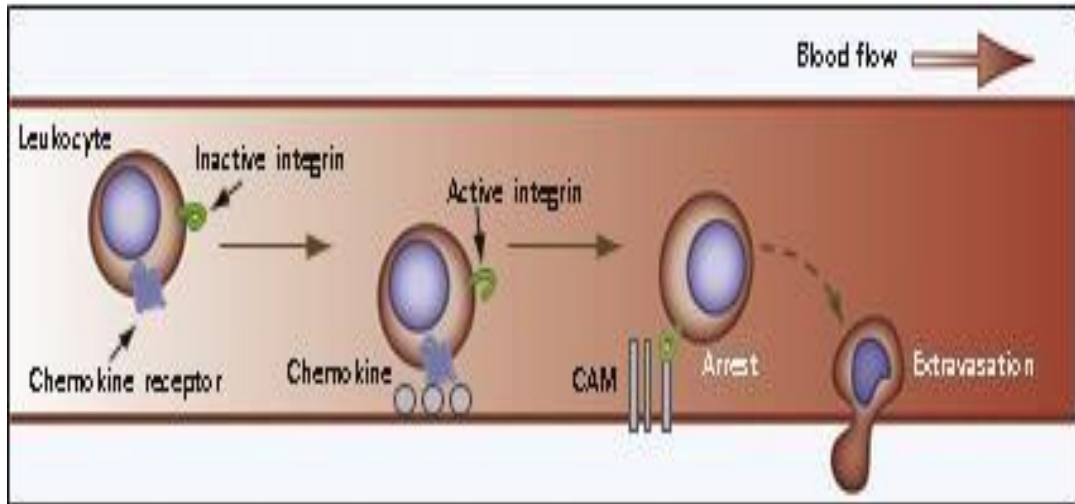
**Tablo-4:Kemokinler-Terminoloji.**

MCP: monocyte chemoattractant protein;	I-TAC: interferon-inducible T-cell alpha chemoattractant;
MIP: macrophage inflammatory protein;	DC-CK1: dendritic cell kemokin 1;
MDC: macrophage-derived chemokine;	LARK: liver and activation regulated kemokin;
HCC-1: hemofiltrate CC kemokine;	GCP: granulocyte chemotactic protein;
TECK: thymus-eksprese eden kemokin;	GRO: growth-regulated onkogen;
SDF-1: stromal cell derived factor-1;	ENA-78: epithelial cell-derived neutrophil-activating peptide 78;
TARC: thymus ve activation-regulated kemokin;	NAP-2: neutrophil-activating peptide 2;
ELC EB11: (Epstein-Barr virus-induced gene 1)-ligand kemokin;	LIX: lipopolysaccharide-induced CXC kemokin
PARC: pulmonary ve activation-regulated kemokin;	
SLC: secondary lymphoid-tissue kemokin;	
6Ckine: 6-cysteine kemokin;	
IP-10: interferon-inducible protein 10;	
MIG: monokine induced by interferon- $\gamma$ ;	

İnterlökin-8, monosit kemoatraktan protein-1 ve makrofaj inflamatory protein-1 $\alpha$  ve 1 $\beta$ , lökosit kemotaktik faktör olarak tanımlanmıştır (128,137).

İnflamasyon alanına göç eden hücreler kemotaktik sitokin adı verilen kemokin süperailisine ait 8 ile 17 kDa ağırlığındaki sitokinler tarafından uyarılır. B kemokin ailesine (CC) ait kemokinler genellikle monosit ve makrofaj aktivasyonu ile kronik inflamasyon ve doku hasarına neden olmaktadır. CC kemokinler daha çok T lenfositlerin aktivasyonu özellikle de antijen prezentasyonunda önemlidir. CC kemokinlerden hem in vivo hem de in vitro şartlarda en iyi tanımlanmış olanı MCP-1'dir(yeni sınıflandırmaya göre CCL2 adını almıştır). MCP-1 proinflamatuvar yanıtta sorumlu hücrelerden de salınabilmektedir. MCP-1 in aktive edici ve kemotaktik özelliği monositler, aktive T hücreleri, NK hücreler ve bazofiller ile ilişkilidir.

MCP-1 etkisini CC kemokin reseptörü olan, monosit ve aktive T lenfositlerce salınan CCR2 üzerinden gösterir. MCP-1 in TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  aracılığı ile astrosit kültürlerinden de elde edilebildiği gösterilmiştir. MCP-1 proteini monositlerde adezyon moleküllerinin salınımını artırarak hücrelerin KBB den transendotelial geçişi ile inflamasyona katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca glial hücrelerden bir takım kemotaktik mediatörlerin salınımına neden olarak SSS de lokal inflamasyonda rol oynamaktadır.(Şekil-6)



**Şekil 6:** Lökositlerin kemokinler aracılığıyla KBB den transendotelial geçişi(153)

Kemokinlerin inflamasyondaki rolü aynı zamanda deneysel EAE te de gözlenmiştir. Endotelial hücreler ve astrositler gibi hücrelerin MCP-1 gibi kemokinleri sekrete etmesi inflamasyonu başlatabilir ya da başlamış inflamasyonu arttırabilir. Yakın zamanda yayınlanan verilerde MCP-1 reseptörü olan CCR-2 eksikliğinde myelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) ile indüklenmiş EAE de hastalık oluşumuna karşı direnç olduğu gözlenmiştir.

Yapılan son çalışmalarda MS li hastaların BOS unda kemokin düzeylerinin artmış olduğu görülmüştür. MCP-1 lökosit ekstrasvazasyonunda rol oynuyor olabilir. Kemokin reseptörlerinin MS li hastalarda artmış olduğunu ve bunun periferik Th1 hücreleri tarafından salındığını bildiren yayınlar da mevcuttur (139).

Sonuç olarak, inflamasyon sürecinde, damar içinden, endotel hücre duvarına, transendotelial migrasyon ve inflamasyon bölgesine kadar olan hücre göçü değişik tür ve sayıda kemokin ve kemokin reseptörlerinin etkisi altında gerçekleşmektedir. Bu sürecin düzenlenmesindeki bozukluklar kronik inflamasyonun başlamasına hatta immün sistem hücrelerini de etkileyerek hücrelerin neoplastik transformasyonuna yol açabilmektedir.(Tablo-5)

**Tablo 5:** Kemokinler, hedef hücreleri ve biyolojik aktiviteleri(140)

<b>KEMOKINLER</b>		
<b>CXC</b>		
<b>Kemokin</b>		
<b>ELR</b>		
IL-8	Nötrofil, T lenfosit, bazofil, endotel hücresi (?)	Kemotaksis, adezyon, süperoksit, histamin ve granül salınımı, mitogenezis, anjiyogenezis
GRO-a(MGSA)	Nötrofil, melanosit, endotel hücresi (?)	Kemotaksis, adezyon, aktivasyon, anjiogenezis
GRO- $\beta$ (MIP-2a)	Nötrofil, endotel hücresi (?)	Kemotaksis, adezyon, aktivasyon, anjiogenezis
GRO- $\gamma$ (MIP-2 $\beta$ )	Nötrofil, endotel hücresi (?)	Kemotaksis, adezyon, aktivasyon, anjiogenezis
ENA-78	Nötrofil	Kemotaksis, aktivasyon
GCP-2	Nötrofil	Kemotaksis
CTPA-III	Fibroblast	Kemotaksis
B-Tromboglobülin	Fibroblast	Kemotaksis
NAP-2	Nötrofil	Kemotaksis
<b>Non-ELR</b>		
Platelet factor-4	Fibroblast, endotel hücresi, aktive T lenfosit	Kemotaksis, anjiogenez inhibisyonu
IP-10	Endotel hücresi (?), NK hücresi	Kemotaksis, sitolitik aktivite, anjiogenez inhibisyonu
MIG	Aktive T lenfosit	Kemotaksis
SDF-1a	T lenfosit, CD34(+) progenitör, B lenfosit(?)	Kemotaksis
SDF-1 $\beta$	?	?
<b>CC Kemokin</b>		
MCP-1	Monosit, Memory-T lenfosit, bazofil, NK hücresi, Hematopoetik progenitörler, dendritik hücre (?)	Kemotaksis, adezyon, süperoksit, histamin salınımı, lökotrien sentezi, araşidonik asit aktivasyonu
MCP-2	Monosit, Memory-T lenfosit, eozinofil, bazofil, NK hücresi	Kemotaksis, histamin salınımı
MCP-3	Monosit, Memory-T lenfosit, eozinofil, bazofil, NK, hücresi, dendritik hücre	Kemotaksis, araşidonik asit aktivasyonu, histamin salınımı
MCP-4	Monosit, T-lenfosit, eozinofil	Kemotaksis
MIP-1a	Monosit, T-lenfosit, NK hücresi, bazofil, eozinofil, dendritik hücre, hematopoietik Progenitörler	Kemotaksis, adezyon, kollajenaz, histamin ve katyonik protein salınımı, tümör Sitotoksitesi
MIP-1 $\beta$	Monosit, T-lenfosit, Dendritik hücre, NK hücresi, hematopoietik progenitörler	Kemotaksis, adezyon, anjiogenez inhibisyonu
RANTES	Memory T-lenfosit, eozinofil, bazofil, NK hücresi, dendritik hücre	Kemotaksis, adezyon, histamin ve katyonik protein salınımı
Eotaksin 1309	Eozinofil	Kemotaksis
HCC-1	Monosit	Kemotaksis
TARC	Monosit, Hematopoietik progenitörler	?
MIP-3a LARC	T-lenfosit	?
MIP-3 $\beta$	?	?
	?	?

### 2.2.6. İnterlökin-1(IL-1)

Orijinal IL-1 ailesi, IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'dan oluşmakta ise de, bugün oldukça genişlemiş olup 11 üyesi vardır. Aile ayrıca; ko-reseptörler, tuzak reseptörler, bağlanma proteinleri ve inhibitör reseptörler olmak üzere 9 farklı geni içermektedir (141). İnsanda 2. kromozomun uzun kolunda bulunan IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  minimal sekans homolojisine sahip olsalar da benzer biyolojik özellikler gösterirler. Bununla birlikte lokalizasyonları, maturasyonları ve sekresyonları yönünden temel farkları bulunmaktadır. IL-1 $\alpha$  biyolojik aktif form iken; IL-1 $\beta$ , pro-IL-1 $\beta$  şeklindedir ve IL-1 converting enzim (caspase-1) ile işlem görünceye kadar biyolojik aktiviteye sahip değildir.

IL-1'in tip I (IL-1RI) ve tip II (IL-1RII) olmak üzere iki reseptörü vardır. Ayrıca, sinyalde kritik rol oynayan, IL-1 $\beta$ 'nın IL-1RI'e bağlanma affinitesini arttıran ve bir aksesuar protein olan IL-1 receptor accessory protein (IL-1RAcP) de tanımlanmıştır (142-144).

Aktive makrofajlar MS hastalarında yüksek düzeyde caspas-1 ile aktive olarak IL-1b ye dönüşen pro IL-1b sekrete ederler (145). EAE de IL-1b salınımı ile onun indüklediği VEGF salınımdan primer astrositler sorumlu görünmektedir (146). Bu nedenle astrositlerin aktive ettiği IL-1b relapslarda immün hücreler ile nöronlardan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salınımı artırır (146-148). VEGF de anjiogenez ve endotelial hücrelerde de proliferasyona neden olur, ayrıca hücreler arası bağlantıdan sorumlu okludin ve claudin düzeyini azaltır. Bunun sonucunda KBB geçirgenliği artar, SSS de serum protein birikimi ve ödem ile sonuçlanır (146,149).

### 2.2.7. İnterlökin-6 (IL-6)

İnterlökin 6 (IL-6) ilk olarak preaktivasyon halindeki normal insan lenfositleri ve Epstein Barr virüsüne transformasyona uğramış B lenfositler tarafından immunglobulin salgılatan bir faktör olarak tanımlanmıştır. 26 Kda ağırlığında olup 184 aminoasitten oluşur. Başlıca T ve B lenfositler, monositler, fibroblastlar, keratinositler, endotelial hücreler, astrositler, kemik iliği stromal hücreleri ve mezenkimal hücreler tarafından sentez edilir (150).

IL-6, B hücre stimulatör faktör II (BCSF II), B hücre farklılaştırıcı faktörü (BHFF) ve sitotoksik T hücre farklılaştırıcı faktörü olarak da adlandırılır (151). IL-1 ve TNF IL-6 gen ekspresyonunu artırıcı etki oluşturur. Glukokortikoidler, IL-6 gen belirmesini negatif olarak etkilerler.

IL-6, B lenfositlerin antikor yapabilmesi için gerekli temel faktörlerden biridir ve uyarılmış lenfositlerin IgG, IgM, IgA yapan plazma hücrelerine dönüşümünü artırır. IL-6 reseptörleri istirahat halindeki B lenfositlerinde bulunmazken istirahat halindeki T lenfositlerinde bulunmaktadır. Bu özellik IL-6'nın B lenfositlerin son dönemine etkili olduğunu gösterir. IL-2 reseptör ekspresyonunu artırarak timosit ve dalak T lenfositlerden sitotoksik T lenfosit oluşmasını indükler. Hücre kültürlerinde IL-3 ile beraber sinerjist etki gösterir ve ayrıca makrofajlarda C3b, Fc gamma reseptör belirginleşmesi ve fagositozu artırıcı etki gösterir (152).

#### **2.2.8. İnterlökin-8 (IL-8)**

Periferik kan mononükleer hücreleri, fibroblastlar, endotelial hücreler ve keratinositler tarafından sentezlenir. Yapımı IL-1 ve TNF- $\alpha$  tarafından uyarılmaktadır. İmmün cevapta inflamasyon bölgesine nötrofil kemotaksisine sebep olan en önemli mediatörlerdendir (154). Bu özelliği sebebiyle monosit kökenli büyüme faktörü (MDGF) olarak da adlandırılmıştır. İmmün cevapta inflamatuvar bölgeye lökosit migrasyonuna sebep olması vücut savunmasında hayati öneme sahip olduğunu düşündürmektedir (155).

#### **2.2.9. Tümör Nekrozis Faktör alfa (TNF- $\alpha$ )**

TNF- $\alpha$  birçok inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıkların patogeneğinde önemli role sahiptir. TNF 233 aminoasit ve 26 Kda ağırlığında proproteinden sentezlenir. Proprotein spesifik metalloproteaz tarafından 17 Kda, 157 aminoasitten oluşan monomerik formuna bölünür. TNF- $\alpha$ 'nın major kaynağı aktive olmuş monosit ve makrofajlardır. TNF etkisini membran bağımlı reseptör molekülleri TNF reseptör I (TNFRI, p55) ve TNFRII (p75) aracılığıyla gösterir (156).

TNF- $\alpha$  serumda periferik kan mononükleer hücrelerde MS hastalarının hastalık aktivitesi ve sekonder perogresyonu ile ilişkili olarak artar (157-161). Kan beyin bariyerindeki endotel hücreler TNFR I ile IFN-  $\gamma$  reseptörü (IFN-  $\gamma$  R) salgılar. TNF-a nın ayrıca IFN-  $\gamma$  R ekspresyonunu arttırıcı özelliği de mevcuttur (162-165). TNF-a ve IFN-  $\gamma$  kemokin, sitokin ve selüler adezyon molekül (CAM) yolaklarının aktifleştirilmesinde sinerjik olarak rol alırlar (165,166). Periferde TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  tigt junction (TJ) ve adherens junction (AJ) proteinlerinde selüler düzeyde harabiyet yaparlar (167). Farelere intravenöz TNF- $\alpha$  verilmesi ile KBB geçirgenliğinde artış gösterilmiştir (168). Ayrıca yüksek düzeyde serum TNF- $\alpha$  düzeylerinin karaciğer yetmezliğinde okludin ekspresyonunda azalmaya neden olarak KBB fonksiyon bozukluğuna neden olduğu gösterilmiştir (125).

Hem TNF- $\alpha$  hem de IFN- $\gamma$  salınımı kan beyin bariyeri endotel hücrelerinden birtakım kemokin sekresyonunu aktive eder. TNF- $\alpha$  CCL2, CXCL8 ve CCL5 düzeyini arttırır (126,169). Bu kemokinler lökositlerin endotelyal hücrelere adezyonu ve KBB ye geçişini desteklemektedir (127,170).

TNF- $\alpha$  mikrogliazis ve astrogliozisin güçlü mediatörüdür ve hücre ölümüne neden olur. 3 ayrı in-vivo çalışmalarda gösterilmiştir ki, nötralize antikor veya çözünür reseptörler ile TNF- $\alpha$  blokajı nöroprotektif özelliktedir. Örneğin Lavine ve arkadaşları reperfüzyon hasarı sonrası nötralize antikorlar ile TNF- $\alpha$  blokajının nöronal hasarı düzelttiğini göstermişlerdir (171).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Çalışmaya 21.01.2016 tarih ve 86 sayılı Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulu onayı alınarak başlandı.

#### **3.1. Katılımcıların Seçimi**

Proje kapsamında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde takip edilen 55 relapsing remitting MS (RRMS), 30 KİS ve 40 sağlıklı kontrol olgusunun serumları elde edildi ve örnekler -80°C'de saklandı.

Tüm RRMS ve KIS olguları McDonald kriterlerini doldurmaktaydı (89). Tüm olguların klinik ve demografik bilgileri, özürlülük düzeyleri ve beden kitle indeksleri kaydedildi. Çalışılması planlanan biyokimyasal parametrelerin diurnal değişimleri olduğu göz önüne alınarak tüm kan örnekleri günün aynı saatinde (08.00-10.00) elde edildi. Örnekler toplanırken gönüllü bilgilendirme formu imzalatıldı.

#### **Çalışmaya alınma kriterleri;**

1. McDonald kriterlerine göre RRMS ve KİS tanısı almış olmak
2. Olguların yaş aralığı 18-60 arasında olması
3. Kan örneği alındığı sırada en az 2 aydır steroid tedavisi almamış olmak
4. En az 3 aydır remisyon döneminde olmak

#### **Çalışma dışlama kriterleri;**

- 1- Primer ve sekonder progresif seyirli MS olguları
- 2- MS atağında olmak
- 3- Son 2 ay içerisinde kortikosteroid tedavisi almış olmak
- 4- Kadın çalışma bireyleri için gebelik veya yeni doğum yapmış olmak (en az 6 ay içinde)
- 5- Herhangi bir onkolojik hastalığın olması
- 6- Bilinen başka bir nörolojik hastalığın olması

- 7- 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)
- 8- Son 1 ay içinde sistemik bir enfeksiyon geçirmiş olmak
- 9- Sigara, alkol veya madde kullanımı
- 10- Son 1 ay içinde cerrahi girişim öyküsü
- 11- Onam formu imzalamamak

### **3.2 . Çalışma Yöntemi**

Çalışmaya alınan katılımcılarından RRMS remisyon döneminde olan hastalar, KİS 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 adipokin düzeyleri (adiponektin, leptin, resistin, MCP-1, IL-1 $\beta$ , IL- 6, IL-8 ve TNF- $\alpha$ ) düzeyleri ELISA testleri ile (R&D System, St Charles, MO, ABD) üretici firma olan Molgen Biyoteknoloji Laboratuvarı, Malzeme Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi talimatları doğrultusunda gerçekleştirildi. OD değerleri olarak elde edilen sonuçlar her parametreye ait standartların OD değerlerinden yararlanılarak oluşturulan eğrilerin yardımıyla mg/L, ng/ml, ng/L veya pg/ml değerlerine çevrildi.

### **3.3 . İstatistiksel Analiz**

Çalışmaya dahil edilen olguların demografik ve klinik özellikleri uygun parametrik (ANOVA) ve non-parametrik (Kruskal-Wallis ve ki-kare) yöntemlerle karşılaştırıldı. Kolmogorov-Smirnov yöntemiyle adipokin değerlerinin grup dağılımlarının normal olmadığı saptandı. Bu sebeple adipokin değerlerinin RRMS, KİS ve sağlıklı kontrol grupları arasındaki karşılaştırmaları non-parametrik Kruskal-Wallis ve post-hoc Dunn testleri ile yapıldı. Aynı sebeple adipokin değerleri ile olguların klinik ve

demografik özellikleri arasındaki korelasyon çalışmaları non-parametrik Spearman testi ile yapıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

#### **4. BULGULAR**

##### **4.1. Olguların Klinik ve Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması**

Çalışmaya dahil edilen KİS, RRMS ve sağlıklı kontrol olguları yaş, cinsiyet, klinik bulguların başlangıç yaşı, ilk atakta ortaya çıkan klinik bulgular, kan örneği alındığı sırada belirlenen özürülük (EDSS) skorları ve beden kitle indeksi değerleri karşılaştırıldı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet açısından anlamlı fark olmadığı saptandı. KİS ve RRMS gruplarının hastalık başlangıç yaşları arasında da anlamlı farklılık yoktu. EDSS skorunun KİS hastalarında RRMS hastalarına kıyasla düşük olduğu saptandı. İlk atak bulguları incelendiğinde RRMS olgularında optik nörit (24 olgu), hemisferik tutulum (21 olgu), beyin sapı tulumu (6 olgu) ve miyelit (4 olgu) bulgularının saptandığı belirlendi. KİS olgularında ise ilk atak bulguları optik nörit (14 olgu), hemisferik tutulum (9 olgu), beyin sapı tulumu (5 olgu) ve miyelit (2 olgu) idi. İlk atak bulgularının dağılımını açısından KİS ve MS grupları arasında anlamlı bir fark yoktu. (Tablo-6)

**Tablo 6:** RRMS, KİS ve sağlıklı kontrol olgularının klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	<b>RRMS (55 olgu)</b>	<b>KİS (30 olgu)</b>	<b>Sağlıklı (40 olgu)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Yaş</b>	28.4 ± 1.0	26.8 ± 1.6	27.2 ± 1.5	0.362*
<b>Cinsiyet</b>	40 K / 15 E	22 K / 8 E	28 K / 12 E	0.942**
<b>EDSS</b>	2.5 ± 0.2	0.7 ± 0.1	(-)	<0.001†
<b>MS süresi (yıl)</b>	7.4 ± 0.1	(-)	(-)	(-)
<b>Başlangıç yaşı</b>	19.3 ± 0.5	22 ± 1.1	(-)	0.269††
<b>İlk atak klinik bulgusu</b>	24 ON, 31 diğer	14 ON, 16 diğer	(-)	0.823**
<b>Beden-kitle indeksi</b>	22.8 ± 0.3	22.4 ± 0.4	22.7 ± 0.3	0.237**

İstatistiksel analizde kullanılan testler; \*, ANOVA; \*\*, ki-kare; †, Kruskal-Wallis;

††, Student t-test. İstatistiksel anlamlılık saptanan karşılaştırmalar koyu font ile gösterilmiştir.

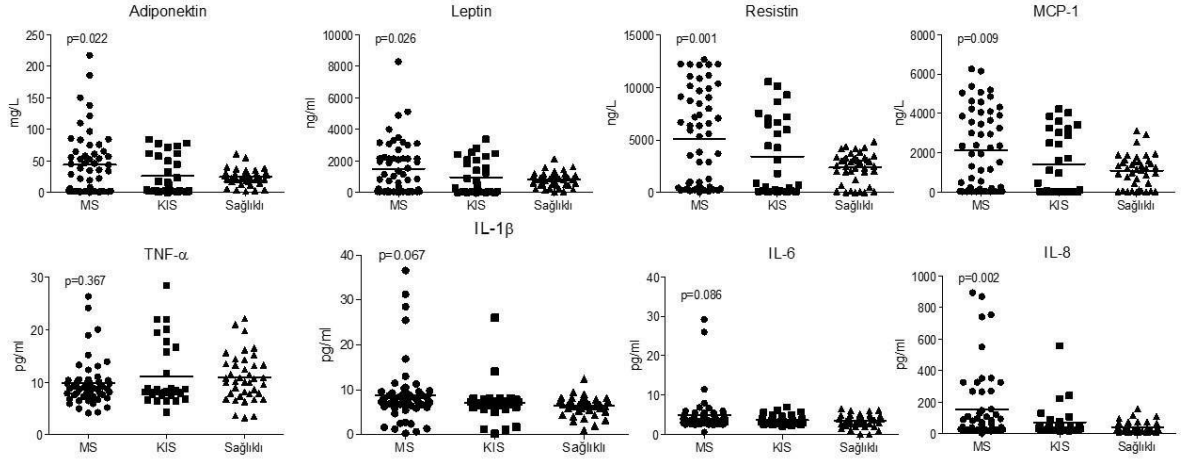
#### **4.2. Olguların Serum Adipokin Düzeylerinin Karşılaştırılması**

Olguların serum örneklerinde ölçülen adipokin parametreleri KİS, RRMS ve sağlıklı kontrol olguları arasında karşılaştırıldı. Kruskal-Wallis yöntemi ile yapılan karşılaştırmada RRMS olgularının adiponektin, leptin, resistin, MCP-1 ve IL-8 düzeylerinin KİS ve sağlıklı olgulara kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu

saptandı. (Şekil-7) TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı.(Tablo-7)

**Tablo 7:** RRMS, KİS ve sağlıklı kontrol olgularının serum adipokin düzeyleri

		Adiponectin	Leptin	Resistin	MCP-1	TNF-A	IL-b	IL-6	IL-8
SAĞLIKLI	N	40	40	40	40	40	40	40	40
	Ortalama Değer	24,45155	826,0969	2380,823	1111,355	10,945	6,4471	3,55698	40,29535
	Std. Deviasyon	12,60047	463,8632	1413,59	819,4042	4,465293	2,124674	1,597666	34,04237
	Minimum Değer	2	44,90983	0	19	3,232	1	0,042	8,73
	Maximum Değer	61,22689	2141,541	4833,153	3135,076	22,168	12,48	6,652	160,02
MS	N	55	55	55	55	55	55	55	55
	Ortalama Değer	43,81836	1495,953	5095,962	2121,694	9,804364	8,896182	4,967091	155,2015
	Std. Deviasyon	49,50806	1663,964	4495,608	2000,983	4,275654	6,9094	4,753707	219,8065
	Minimum Değer	0,21	9,84	13,2	45,42	4,19	0,32	0,64	2,71
	Maximum Değer	217,13	8275,8	12636	6265,95	26,4	36,63	29,23	892,5
KİS	N	30	30	30	30	30	30	30	30
	Ortalama Değer	26,40833	963,9017	3416,041	1446,197	11,13867	7,115667	3,711333	72,657
	Std. Deviasyon	30,32191	1090,854	3645,908	1559,505	6,073464	4,437931	1,254926	106,9377
	Minimum Değer	0,13	0,63	42,01	23,82	4,35	0,26	2,15	18,9
	Maximum Değer	84	3378	10530	4233	28,49	26,1	7	557
Total	N	125	125	125	125	125	125	125	125
	Ortalama Değer	33,44258	1153,907	3823,937	1636,266	10,4896	7,685152	4,214474	98,62083
	Std. Deviasyon	37,65837	1283,363	3737,422	1650,984	4,820389	5,295212	3,385854	163,5841
	Minimum Değer	0,13	0,63	0	19	3,232	0,26	0,042	2,71
	Maximum Değer	217,13	8275,8	12636	6265,95	28,49	36,63	29,23	892,5



**Şekil 7:** RRMS, KİS ve sağlıklı kontrol olgularının serum adipokin düzeyleri

Grupların Kruskal-Wallis testi ile yapılan üçlü karşılaştırmalarının p değerleri her panelin sol üst köşesinde belirtilmiştir. Yatay çizgiler grupların ortalama değerlerini göstermektedir.

Dunn testi ile yapılan ikili grup karşılaştırmalarında RRMS olgularının serum adiponektin, leptin, resistin ve MCP-1 düzeylerinin KİS grubunun düzeylerinden anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı (tüm karşılaştırmalar  $p < 0.05$ ). RRMS ve sağlıklı gruplar arasındaki karşılaştırmalarda ise anlamlı farklılıklar adiponektin, leptin, resistin, MCP-1 ve IL-8 değerleri için saptandı ( $p < 0.05$ ). KİS ve sağlıklı gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar ise istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.

### 4.3. Adipokin Düzeyleri ile Klinik-Demografik Özellikler Arasında Korelasyon

RRMS olgularının yaş, EDSS, MS süresi ve MS başlangıç yaşı bulguları ile serum adipokin düzeyleri arasında korelasyon olup olmadığı Spearman testi ile incelendi. İncelenen klinik ve demografik özellikler ile adipokin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Aynı şekilde kadın ve erkek RRMS olgularının adipokin değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu (Student t-testi ile tüm parametreler için  $p > 0.05$ ). (Tablo-8)

**Tablo 8:** RRMS olgularının adipokin değerleri ile klinik ve demografik özellikleri arasındaki korelasyon çalışmaları (Spearman testi ile elde edilen p ve R değerleri)

<b>p değerleri</b>	<b>Adiponektin</b>	<b>Leptin</b>	<b>Resistin</b>	<b>MCP-1</b>	<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	<b>IL-1<math>\beta</math></b>	<b>IL-6</b>	<b>IL-8</b>
Yaş	0,671	0,634	0,793	0,228	0,943	0,870	0,431	0,434
EDSS	0,394	0,366	0,443	0,527	0,195	0,955	0,441	0,350
MS süresi	0,803	0,958	0,932	0,595	0,393	0,809	0,506	0,870
MS başlangıç yaşı	0,281	0,210	0,281	0,127	0,687	0,692	0,805	0,648

<b>R katsayısı</b>	<b>Adiponektin</b>	<b>Leptin</b>	<b>Resistin</b>	<b>MCP-1</b>	<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	<b>IL-1<math>\beta</math></b>	<b>IL-6</b>	<b>IL-8</b>
Yaş	-0,058	-0,064	-0,036	-0,162	-0,010	0,022	0,106	0,106
EDSS	0,115	0,122	0,104	0,085	0,174	0,008	0,104	0,126
MS süresi	0,034	0,007	0,012	-0,073	-0,116	-0,033	0,091	-0,022
MS başlangıç yaşı	-0,145	-0,169	-0,145	-0,205	-0,054	-0,054	0,033	0,062

Pozitif R değerleri doğru korelasyonları, negatif R değerleri ters korelasyonları göstermektedir.

#### 4.4. İlk Atak Bulgularına Göre Adipokinlerin Karşılaştırılması

RRMS olgularının ilk atak bulgularının adipokin düzeyleri üzerinde bir etkisi olup olmadığının anlaşılması için RRMS grubu ilk atağı optik nörit olan ve olmayanlar olmak üzere ikiye ayrıldı. Diğer ilk atak türlerinden (miyelit, beyin sapı bulguları gibi) olguların toplam sayılarının çok az olması ve bu sebeple istatistiksel gücün düşük olması sebebiyle istatistiksel analiz sadece optik nörit olan ve olmayan olgular için yapıldı.

Optik nöriti olan ve olmayan olguların yaş, cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, MS süresi ve beden-kitle indeksi bulguları arasında fark saptanmazken, optik nöritle başlayan RRMS olgularının EDSS skorlarının daha düşük olduğu belirlendi. Serum adipokin düzeylerinin karşılaştırılmasında ise adiponektin, leptin, resistin ve MCP-1 düzeylerinin ilk bulgusu optik nörit olan RRMS olgularında anlamlı derecede düşük olduğu saptandı. Optik nöritle başlayan ve başlamayan olgular arasında TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 ve IL-8 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. (Tablo-9)

**Tablo 9:** İlk atağında optik nörit bulguları olan ve olmayan RRMS olgularının klinik, demografik özelliklerinin ve adipokin düzeylerinin karşılaştırılması

	İlk atak ON+ (24 olgu)	İlk atak ON- (31 olgu)	p değeri
Yaş	28.1 ± 1.5	28.6 ± 1.2	0.428*
Cinsiyet	5E, 19K	10E, 21K	0.380**
EDSS	2.2 ± 0.2	2.7 ± 0.2	<b>0.043</b> †
MS süresi (yıl)	6.6 ± 0.4	7.3 ± 0.5	0.228*
Başlangıç yaşı	21.2 ± 1.3	18.3 ± 0.6	0.130*
Beden kitle indeksi	21.9 ± 0.3	23.3 ± 0.4	0.067*
Adiponektin (mg/L)	13.0 ± 0.8	60.8 ± 3.9	<b>0.004</b> *
Leptin (ng/mL)	628.1 ± 40.0	1973.2 ± 99.9	<b>0.013</b> *
Resistin (ng/L)	2035.3 ± 109.5	6779.4 ± 357.6	<b>0.006</b> *
MCP-1 (ng/L)	758.1 ± 60.6	2871.6 ± 178.1	<b>0.008</b> *
TNF-α (pg/mL)	10.8 ± 3.1	9.3 ± 3.6	0.405*
IL-1β (pg/mL)	8.9 ± 0.9	8.9 ± 1.0	0.498*
IL-6 (pg/mL)	5.2 ± 1.1	11.3 ± 4.4	0.142*
IL-8 (pg/mL)	180.7 ± 35.8	141.2 ± 36.3	0.360*

ON, optik nörit. İstatistiksel analizde kullanılan testler; \*, Student t-test; \*\*, ki-kare; †, Mann-Whitney U. İstatistiksel anlamlılık saptanan karşılaştırmalar koyu font ile gösterilmiştir.

## 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 (76,77). Aktif lezyonlarda T hücreleri, makrofajlar ve mikroglia hücreleri, proinflamatuvar sitokinler ve kemokinlerin artmış olması lokal inflamasyonu desteklemektedir (172,173).

Buradan yola çıkarak leptin, resistin ve adiponektin olarak bilinen bazı adipositokinler ile ilgili yapılan çalışmalarda bu sitokinlerin inflamasyon ile ilişkili oldukları ve MS patogeneğinde de önemli rollerinin olabileceği son yıllarda dikkati çeken araştırma konularından biridir (6-11).

Bildiğimiz kadarı ile RRMS hastaları ile KİS lu hastalarda serum adipokinlerinin karşılaştırıldığı ilk çalışmadır.

Bu çalışmada MS, KİS ve sağlıklı olgularının serumlarında adipokin (leptin, resistin, adiponektin, MCP-1, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$ ) düzeylerinin tayini için ELISA testleri kullanıldı. Elde edilen veriler hastalığın klinik özellikleri ile karşılaştırıldı ve adipokinlerin MS patogenezi ve özellikle KİS'den MS'e dönüşümünü etkileyen immünolojik mekanizmalar üzerine etkisi araştırıldı.

Çalışılan parametreler ile olguların yaş, cinsiyet, klinik bulguların başlangıç yaşı, ilk atakta ortaya çıkan klinik bulgular, kan örneği alındığı sırada belirlenen özürülülük (EDSS) skorları ve beden kitle indeksi değerleri karşılaştırıldı.

RRMS olgularının adiponektin, leptin, resistin, MCP-1 ve IL-8 düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı( $p<0,05$ ). Dunn testi ile yapılan ikili grup karşılaştırmalarında RRMS olgularının serum adiponektin, leptin, resistin ve MCP-1 düzeylerinin KİS grubunun düzeylerinden anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı (tüm karşılaştırmalar  $p<0.05$ ). RRMS ve sağlıklı gruplar arasındaki karşılaştırmalarda ise anlamlı farklılıklar adiponektin, leptin, resistin, MCP-1 ve IL-8

değerleri için saptandı ( $p<0.01$ ). Optik nörit ile başlayan olgular ile başlangıç bulguları optik nörit olmayan RRMS hastalarında yapılan karşılaştırmada; adiponektin, leptin, resistin ve MCP-1 düzeylerinin ilk bulgusu optik nörit olan RRMS olgularında anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ( $p<0,05$ ). Yine optik nöritle başlayan RRMS olgularının EDSS skorlarının daha düşük olduğu belirlendi ( $p=0,043$ ).

Çalışmamızda KİS olgularının ve sağlıklı olguların adipokin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmazken, RRMS olgularının adiponektin, leptin, resistin, MCP-1 ve IL-8 düzeylerinin KİS ve sağlıklı gruplarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Adipokin düzeylerinin yaş ve beden-kitle indeksi gibi değişkenlerden etkilendiği bilinmektedir (174). Çalışma gruplarımız arasında bu parametreler açısından fark olmaması gruplar arasında adipokin düzey farklarının hastalığın seyri sırasında ortaya çıkan faktörlerden etkilendiğini düşündürmektedir. Bulgularımız belli başlı adipokinlerin üretimlerinin KİS'den RRMS'e dönüşüm sırasında arttığını düşündürmektedir. Genellikle proinflamatuvar özelliklere sahip adipokinlerdeki bu artışın KİS'den RRMS'e geçişe sebep olması veya en azından bu geçiş sırasında bir rol oynuyor olması mümkündür (1-11,121). Anti-inflamatuvar özellikleri olduğu bilinen adiponektindeki artış ise kompensasyon amaçlı bir negatif geri besleme mekanizması olabilir (122).

KİS olgularının sadece bir kısmı yeni klinik atak ve lezyonlar geliştirerek MS kriterlerini doldurmaktadır. KİS'den MS'e dönüşümü öngören bazı faktörler olmakla beraber güvenilir ve objektif bir laboratuvar bulgusu yoktur (175). Yakın zaman önce BOS kitinaz-3 benzeri 1 düzeyindeki yükselmenin bu klinik değişimi ön görebildiği öne sürülmekle beraber henüz bu bulgu yaygın olarak kabul edilmemiştir (176,177). Çalışmamızın bulguları serum adipokin düzeylerinin bu amaçla kullanılabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızın kesitsel olgu kontrol incelemesi olması önemli bir kısıtlayıcı faktördür. Adipokinlerin tanısal değerlerinin gösterilmesi için KİS hastalarının uzun dönem boyunca izlendiği ve MS'e dönüşen ve dönüşmeyen olguların adipokin düzeylerinin karşılaştırıldığı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Diğer taraftan adipokin düzeyleri ile klinik bulguların ve özellikle de EDSS skorlarının arasında anlamlı korelasyon olmaması adipokinlerin özürülük gelişiminde rolü olmadığını düşündürmektedir. Bu bulgu da özürülük gelişiminde inflamasyonla ilişkisi olmayan bulguların (oksidatif stres, myelin yapım bozuklukları, ağır metal birikimi gibi) rol oynadığı görüşünü desteklemektedir (178). Çalışmamızın farklı bir bulgusu ilk atak bulguları optik sinir tutulumuyla uyumlu olan olguların EDSS skorlarının düşük saptanması ve ayrıca optik nöritle başlayan RRMS olgularında bazı adipokin düzeylerinin de düşük saptanmasıdır. Optik nörit başlangıçlı RRMS olgularının başka sinir sistemi alanlarının tutulmasıyla başlayan RRMS olgularına kıyasla aynı izlem süresi içinde daha düşük özürülük düzeylerine eriştikleri pek çok çalışmada gösterilmiştir (179-182). Ancak bu farkın altında yatan immünolojik mekanizmalar araştırılmamıştır. Çalışmamız ilk defa olarak bu farkın altında düşük adipokin aktivasyon düzeylerinin yatıyor olabileceğini göstermiştir.

## 6. SONUÇ

Çalışmamız adipokinlerin, MS patogenezi ve özellikle KİS'den RRMS'e dönüşümünü etkileyen immünolojik mekanizmalar üzerine etkisi olduğu hipotezini desteklemektedir. Yaptığımız çalışmada KİS olguları ile sağlıklı olguların adipokin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmazken, RRMS olgularının adiponektin, leptin, resistin, MCP-1 ve IL-8 düzeylerinin KİS ve sağlıklı gruplarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Bu bulgular adipokinlerin KİS'den RRMS'e dönüşümde rol oynayan inflamatuvar bir faktör olabileceğini göstermektedir. Yine yaptığımız çalışmada, ilk atak bulguları optik sinir tutulumuyla uyumlu olan olguların EDSS skorları ile optik nöritle başlayan RRMS olgularında bazı adipokin düzeylerinin düşük saptanması bu farkın altında düşük adipokin aktivasyon düzeylerinin yatıyor olabileceğini öngörmektedir.

Sonuç olarak çalışmamız adipokinlerin KİS'den RRMS'e dönüşümde rol oynayan bir patojenik faktör olabileceğini göstermekle beraber, optik nöritle başlayan RRMS olgularının farklı fizyopatolojik bulgularla ortaya çıktığının gösterilmesi için daha geniş inflamasyon ve otoimmünite parametrelerinin tarandığı ek çalışmaların yapılması gereklidir. Adipokin düzeylerinin prognostik bir biyobelirteç olarak değerlerinin anlaşılması için prospektif klinik çalışmalara gereksinim vardır.

## **7. KAYNAKLAR**

- 1.** Kraszula L, Jasinska A, Eusebio M, Kuna P, Glabinski A et al. Evaluation of the relationship between leptin, resistin, adiponectin and natural regulatory T cells in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol* 2012;46:22-28.
- 2.** Emamgholipour S, Eshaghi SM, Hossein-nezhad A, Mirzaei K, Maghbooli Z, Sahraian MA. Adipocytokine profile, cytokine levels and foxp3 expression in multiple sclerosis: a possible link to susceptibility and clinical course of disease. *PLoS One*. 2013;8(10):e76555.
- 3.** Frisullo G, Angelucci F, Mirabella M, et al. Leptin enhances the release of cytokines by peripheral blood mononuclear cells from relapsing multiple sclerosis patients. *J Clin Immunol* 2004;24:287-293.
- 4.** Guzik TJ, Mangalat D, Korbut R. Adipocytokines-novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol* 2006;57:5028-5065.
- 5.** Largo F, Dieguez C, Gómez-Reino J, et al. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cyt Grow Fac Rev* 2007;18:313-325.
- 6.** Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004; 50:1511-1525.
- 7.** Batocchi AP, Rotondi M, Caggiula MI, et al. Leptin as a marker of multiple sclerosis activity in patients treated with interferon-beta. *J Neuroimmunol* 2003;139:150-154.
- 8.** Bernotiene E, Palmer G, Gabay C. The role leptin in innate and adaptive immune responses. *Arthritis Res Ther* 2006; 8:1-10.
- 9.** Hasenkrug KJ. The leptin connection: regulatory T cells and autoimmunity. *Immunity* 2007;26:143-145.
- 10.** Matarese G, Procaccini C, De Rosa V. The intricate interface between immune and metabolic regulation: a role for leptin in the pathogenesis of multiple sclerosis? *J Leukoc Biol* 2008;84:893-899.

11. Procaccini C, Pucino V, Mantzoros CS, Matarese G. Leptin in autoimmune diseases. *Metabolism*. 2015;64(1):92-104.
12. Verma S, Li SH, Wang CH, Fedak PW, Li RK, Weisel RD, et al. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokineendothelial interaction. *Circulation* 2003;108:736-740.
13. Karbowska A., Boratyńska M., Klinger M. Resistin: a pathogenic factor or a biomarker of metabolic disorders and inflammation? *Postepy Hig Med Dosw* 2009; 23:485-491
14. Mirza M. Multiple sklerozun etyoloji ve epidemiyolojisi. *Erciyes Tıp Dergisi*,2002;24 :40-47.
15. Baumann N, and Pham-Dinh D. Biology of oligodendrocyte and myelin in the mammalian central nervous system. *Physiological reviews*, 2001;81.2: 871-927.
16. Hickey WF. The pathology of multiple sclerosis: a historical perspective. *J Neuroimmunol*, 1999 Jul 1;98(1):37-44.
17. Flamm ES. The neurology of Jean Cruveilhier. *Medical history*, 1973:343-355.
18. Yahr MD, Goldensohn SS, and Kabat EA. Further studies on the gamma globulin content of cerebrospinal fluid in multiple sclerosis and other neurological diseases. *Annals of the New York Academy of sciences*, 1954;58.5:613-624.
19. Gonzalez-Scarano F, Grossman RI, Galetta S, Atlas SW and Silberberg DH. Multiple sclerosis disease activity correlates with gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging. *Annals of neurology*, 1987;21.3:300-306.
20. Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurological sciences*, 2001;22.2:117-139.
21. Alter M, Kahana E and Loewenson R. Migration and risk of multiple sclerosis. *Neurology*, 1978;28.11:1089-1089.
22. Ghezzi A., et al. Multiple sclerosis in childhood: clinical features of 149 cases. *Multiple sclerosis*, 1997; 3.1:43-46.
23. Fischman HR. Multiple sclerosis A new perspective on epidemiologic patterns. *Neurology*, 1982;32:864-864.

24. Calabresi PA. Diagnosis and management of multiple sclerosis. *Am Fam Physician*, 2004;70(10):1935-1944.
25. Alp R, Alp SI, Plancı Y, Yapıcı Z and Börü ÜT. The prevalence of multiple sclerosis in the north Caucasus region of Turkey: door-to-door epidemiological field study. *Archives of neuropsychiatry* ,2012;49:272-275.
26. Ascherio A and Munger KL. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: Epstein–Barr virus and multiple sclerosis: epidemiological evidence. *Clinical & Experimental Immunology*,2010;160(1):120-124.
27. Merritt HH. Multiple Sclerosis. Ed: Rowland PL and Pedley TA, Lippincott Williams & Wilkins, Merritt’s Neurology, 2005;941-961
28. Sawcer S. The complex genetics of multiple sclerosis: pitfalls and prospects. *Brain*,2008;131(12):3118–3131.
29. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, Thompson AJ ·Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*,2014;83.11:1022-1024.
30. Ron M and Kahana E. Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmunity reviews*, 2010;9.5:387-394.
31. Tienari P, Bonetti A, Pihlaja H, Saastamoinen KP, Rantamaki T. Multiple Sclerosis in Genes And Geography. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2006;108: 223–226.
32. Sadiq SA, Miller JR. Demyelinating Diseases. Ed: Rowland PL, Merritt’s *Textbook of Neurology*, Williams & Wilkins. Baltimore, Philadelphia, Hong Kong 1995:805-829,
33. Dyment, DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*,2004;3:104-110.
34. Sotgiu S., et al. Multiple sclerosis complexity in selected populations: the challenge of Sardinia, insular Italy<sup>1</sup>. *European Journal of Neurology*, 2002;9.4:329-341.

35. Barcellos LF., et al. Heterogeneity at the HLA-DRB1 locus and risk for multiple sclerosis. *Human molecular genetics*,2006;15.18: 2813-2824.
36. Kürtüncü M and Eraksoy M. Multipl Skleroz: Epigenetik Bir Hastalık Olabilir mi?.*Nöropsikiyatri Arşivi* 2008;45:15-20.
37. Bolaños-Jiménez R., et al. Multiple sclerosis: An overview of the disease and current concepts of its pathophysiology.*J Neurosci Behav Health*,2010;3: 44-50.
38. Lin R, Charlesworth J, Van der Mei I nad Taylor BV. The genetics of multiple sclerosis. *Pract Neurology*, 2012 Oct;12(5):279-288.
39. Cook SD. Evidence for an infectious etiology of MultiplSclerosis.. *Neurological disease and therapy*, 2006;80:65.
40. Gay F. Bacterial toxins and Multiple Sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 2007;262:105–112.
41. Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Progress in biophysics and molecular biology*, 2006;92.1: 60-64.
42. Stinissen P, Jef R, and Jingwu Z. Autoimmune pathogenesis of multiple sclerosis: role of autoreactive T lymphocytes and new immunotherapeutic strategies. *Critical Reviews™ in Immunology*, 1997;17:1.
43. Garren H, Steinman L,and Lock C. The specificity of the antibody response in multiple sclerosis. *Ann Neurology*, 1998;43:4-6.
44. Kasper LH. Shoemaker J. Multiple sclerosis immunology: The healthy immune system vs the MS immune system,*Neurology*, 2010;5:2-8.
45. Hafler DA. Multiple sclerosis. *J Clin Invest*, 2004;113:788-794.
46. Juan J. Lafaille, et al. Myelin basic protein–specific T helper 2 (Th2) cells cause experimental autoimmune encephalomyelitis in immunodeficient hosts rather than protect them from the disease. *The Journal of experimental medicine*, 1997(186.2): 307-312.
47. Kurne A,Karabudak R,Aydın ÖF. Multipl Skleroz Patogenezinde Basamaklar-I: Nöroinflamasyondan Nörodejenerasyona. *Türk Nöroloji Dergisi*, 2006;1:5-13.

- 48.** Dittel BN. CD4 T cells: balancing the coming and going of autoimmune- mediated inflammation in the CNS. *Brain Behav Immunology*, 2008;22(4):421-430.
- 49.** Jiang H, Zhang SL, Pernis B. Role of CD8+ T cells in murine experimental allergic encephalomyelitis. *Science*, 1992;256(5060):1213-1215.
- 50.** Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain*,2000;123:1174-1183.
- 51.** Neumann H, Medana IM, Bauer J. Cytotoxic T lymphocytes in autoimmune and degenerative CNS diseases. *Trends Neuroscience*,2002;25(6):313-319.
- 52.** Lassmann H. Mechanisms of inflammation induced tissue injury in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2008 Nov 15;274(1):45-47.
- 53.** Man S, Ubogu EE, Ransohof RM. Inflammatory cell migration into the central nervous system: a few new twists on an old tale. *Brain Pathology*,2007;17(2):243- 250.
- 54.** Navikas V and Link H. Review: cytokines and the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neurosci Res*, 1996;45:322-333.
- 55.** McFarland HF and Martin R. Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity *Nat Immunol*, 2007; 8: 913-919.
- 56.** Kebir H., et al. Preferential recruitment of interferon- $\gamma$ -expressing TH17 cells in multiple sclerosis. *Annals of neurology*, 2009(66.3):390-402.
- 57.** Bennett JL and Stüve O. Update on Inflammation, Neurodegeneration and Immunoregulation in Multiple Sclerosis: Therapeutic. Implications *Clin Neuropharmacol*, 2009; 32:121-132.
- 58.** Larochelle C, Alvare J. I, Prat A. How do immune Cells overcome the blood- brain barrier in multiple sclerosis? *Febs Letter*, 2011; 3370-3380.
- 59.** Meinl E., et al. Humoral autoimmunity in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*, 2011(306.1):180-182.
- 60.** Weber MS and Hemmer B. Cooperation of B Cells and T Cells in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Results Probl Cell Differ*, 2010; 51:115-126.

- 61.** Racke MK. The role of B cells in multiple sclerosis: rationale for B-cell targeted therapies. *Curr Opin Neurol*, 2008;21:9-18.
- 62.** Cross AH. Humoral immunity in multiple sclerosis and its animal model, experimental autoimmune encephalomyelitis. *Immunol Res*, 2005;32(1-3):85-97.
- 63.** Akyıldız EU, Sav MA. Myelin hastalıkları. *Türkiye Ekopatoloji Dergisi*, 2013;10:1-2
- 64.** Martino G. How the brain repairs itself: new therapeutic strategies in inflammatory and degenerative CNS disorders. *Lancet Neurology*, 2004; 3: 372-378.
- 65.** Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 1998(338.5):278-285.
- 66.** Barnett MH and Prineas JW. Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion. *Annals of neurology*, 2004(55.4): 458-468.
- 67.** Platten M and Steinman L. Multiple sclerosis: trapped in deadly glue. *Nat Med*, 2005 Mar;11(3):252-253.
- 68.** Lucchinetti C, Brück W, Parisi J et al. Heterogeneity of Multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurology*, 2000; 47:707-717.
- 69.** Stadelmann C., Albert M. , Wegner C., Brück W. Multiple sklerozda kortikal patoloji. *Current Opinion in Neurology*, 2009;3(1):25-31.
- 70.** Cartier L, Hartley O, Dubois-Dauphin M, Krause KH. Chemokine receptors in the central nervous system: role in brain inflammation and neurodegenerative diseases. *Brain Res Brain Res Rev*, 2005;48(1):16-42.
- 71.** Popescu FB, Pirko I and Lucchinetti CF. Pathology of multiple sclerosis: where do we stand?. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology* 19.4, Multiple Sclerosis, 2013: 901-921.
- 72.** Racke MK. The role of B cells in multiple sclerosis: rationale for B-cell targeted therapies. *Curr Opin Neurol*, 2008;21:9.
- 73.** Compston A, Coles A: Multiple sclerosis. *Lancet* 2008, 372:1502-1517.

- 74.** Akman Demir G. Multiple skleroz ve ilişkili demiyelizan hastalıklar. *Principles of neurology* 2012;8:771-790.
- 75.** Randall S. Managing the symptom of multiple sclerosis.. Canada:Demos Medical Publishing Inc;2006; 4.
- 76.** Riley CS, Tullman M. (Çev ed. Doğu O). MultipleSkleroz. Merritt'sNeurology. Güneş Tıp Kitapevleri,2012;12:903-916
- 77.** Eraksoy M, Akman Demir G.- MSS MyelinHastalıkları. İÜTF Nöroloji (2. baskı Ed. Öge AE, Baykan B). Nobel yayıncılık,2011;603-629.
- 78.** Kansu T. Multipl Skleroz'da Nöro-oftalmolojik Belirtiler. *Türkiye Klinikleri – Nöroloji, Multipl Skleroz özel sayısı*. 2004;2:183-87
- 79.** Kurne A, Karabudak R. Multipl Skleroz'da sıkça karşılaşılan semptomlar ve semptomatik tedavi prensipleri. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi*, 2004; 2: 237-43.
- 80.** Mc Donnell 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.
- 81.** 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.
- 82.** Goldman Consensus Group. The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis 2005 Jun;11(3):328-337.
- 83.** Eraksoy M., Bulut S., Alp R. *Multipl Skleroz Ve Diğer Miyelin Hastalıkları*. İstanbul: Güneş Tıp Kitapevi.2012:1120
- 84.** Ünal A., Mavioğlu H., Emre U. *Multipl Skleroz Tanı Ve Tedavi Klavuzu*. İstanbul: Galenos Yayınevi.2013:11
- 85.** Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*,1983;33:1444-1452.
- 86.** Ozakbas S, Ormeci B, Idiman E. Utilization of the Multiple Sclerosis Functional Composite in Follow-up: Relationship to Disease Phenotype, Disability and Treatment Strategies. *J Neurol Sci*, 2005;232:65-69.

- 87.** O'Connor P. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. An overview. *Neurology*, 2002;59:1-33.
- 88.** Poser CM, Paty DW, Scheinberg L et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*, 1983;13:227-237.
- 89.** Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol*, 2011;69:292-302.
- 90.** Karabudak R, Işık N and A. Siva. Multiple Sklerozda Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ankara: Bilimsel Tıp yayınevi, 2009:5-20.
- 91.** 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):781-783.
- 92.** 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):840-846.
- 93.** Confavreux C and Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*, 2006;129(3):606-616.
- 94.** Akman Demir G. Multiple skleroz ve ilişkili demiyelizan hastalıklar. *Temel Nöroloji* 2012;8 :771-790.
- 95.** 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):121-127.
- 96.** Sloka JS, Stefanelli M. The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005;11:425-432
- 97.** Arnason BGW. Interferon beta-1b in MS. *Neurology*, 1993;(6):641-643.
- 98.** Sorensen PS., et al. Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Multiple Sclerosis Journal*, 2012(12):143-152.
- 99.** Alpua M. Multipl Sklerozda Oral Tedavi Seçenekleri. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2014:16.3.

- 100.** Krupp LB, Rizvi SA. Symptomatic therapy for underrecognized manifestations of multiple sclerosis. *Neurology*,2002 Apr 23;58:32-39.
- 101.** Curat CA, Miranville A, Sengenès C, Diehl M, Tonus C, Busse R, et al. From blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages: induction of diapedesis by human mature adipocytes. *Diabetes* 2004;53: 1285-1292.
- 102.** Weisberg SP., McCann D., Desai M., Rosenbaum M., Leibel RL., FerranteAW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1796-1808.
- 103.** Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;112:1821-1830.
- 104.** Christiansen T, Richelsen B, Bruun JM. Monocyte chemoattractant protein-1 is produced in isolated adipocytes, associated with adiposity and reduced after weight loss in morbid obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;29:146-150
- 105.** Otero M, Lago R, Lago F, Casanueva FF, Dieguez C, Gomez-Reino JJ, et al. Leptin, from fat to inflammation: old questions and new insights. *FEBS Lett* 2005;579(2):295–301.
- 106.** Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004;92(3):347–355.
- 107.** Trayhurn P, Wood IS. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem Soc Trans* 2005;33(Pt 5): 1078–1081.
- 108.** F.Lago et al. *Cytokine and Growth Factor Reviews* 18 (2001) 313-325
- 109.** Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996;382:250–2.
- 110.** Chan JL, Heist K, DePaoli AM, Veldhuis JD, Mantzoros CS. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *J Clin Invest* 2003;111: 1409–1421.
- 111.** Otero M, Lago R, Gomez R, Dieguez C, Lago F, Gomez-Reino J, et al. Towards a pro-inflammatory and immunomodulatory emerging role of leptin. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(8):944–950.

- 112.** Fruhbeck G. Intracellular signalling pathways activated by leptin. *Biochem J* 2006;393:7–20.
- 113.** Zarkesh-Esfahani H, Pockley G, Metcalfe RA, Bidlingmaier M, Wu Z, Ajami A, et al. High-dose leptin activates human leukocytes via receptor expression on monocytes. *J Immunol* 2001;167:4593–4599.
- 114.** Mancuso P, Canetti C, Gottschalk A, Tithof PK, Peters-Golden M. Leptin augments alveolar macrophage leukotriene synthesis by increasing phospholipase activity and enhancing group IVC iPLA2 (cPLA2 $\gamma$ ) protein expression. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004;287:497–502.
- 115.** Raso GM, Pacilio M, Esposito E, Coppola A, Di Carlo R, Meli R. Leptin potentiates IFN-gamma-induced expression of nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in murine macrophage J774A. 1. *Br J Pharmacol* 2002;137:799–804.
- 116.** Caldefie-Chezet F, Poulin A, Tridon A, Sion B, Vasson MP. Leptin: a potential regulator of polymorphonuclear neutrophil bactericidal action? *J Leukoc Biol* 2001;69:414–418.
- 117.** Caldefie-Chezet F, Poulin A, Vasson MP. Leptin regulates functional capacities of polymorphonuclear neutrophils. *Free Radic Res* 2003; 37:809–14. in NK cell development and activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;298:297–302.
- 118.** Lam QLK, Liu S, Cao X, Lu L. Involvement of leptin signaling in the survival and maturation of bone marrow-derived dendritic cells. *Eur J Immunol* 2006;36(12):3118–3130.
- 119.** Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* 2002;110:1093.
- 120.** Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998;394:897–901.
- 121.** Robinson WH, Utz PJ, Steinman L. Genomic and proteomic analysis of multiple sclerosis. *Opinion. Curr Opin Immunol* 2003;15: 660-667.

- 122.** Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Immunology* 2006;6:772-783.
- 123.** Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg, et al. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol* 2005;174:5789-5795
- 124.** Karbowska A, Boratyńska M, Klinger M. Resistin: a pathogenic factor or a biomarker of metabolic disorders and inflammation? *Postepy Hig Med Dosw* 2009;23:485-491.
- 125.** Lv, S., Song, H.L., Zhou, Y., Li, L.X., Cui, W., Wang, W. and Liu, P. (2010) Tumour necrosis factor- $\alpha$  affects blood–brain barrier permeability and tight junction-associated occludin in acute liver failure. *Liver Int.* 30, 1198–1210.
- 126.** Subileau, E.A., Rezaie, P., Davies, H.A., Colyer, F.M., Greenwood, J., Male, D.K. and Romero, I.A. Expression of chemokines and their receptors by human brain endothelium: implications for multiple sclerosis. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2009;68:227–240.
- 127.** Chui, R. and Dorovini-Zis, K. Regulation of CCL2 and CCL3 expression in human brain endothelial cells by cytokines and lipopolysaccharide. *J. Neuroinflamm.* 2010;7:1.
- 128.** Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003;26:2442-2450.
- 129.** Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100:2473-2476.
- 130.** Kawanami D, Maemura K, Takeda N, Harada T, Nojiri T, Imai Y, et al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;314: 415-419.
- 131.** Fantuzzi, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2005: 115(5):911-919

- 132.** Lindley IJD, Westwick J, Kunkel SL. Nomenclature announcement- the chemokines. *Immunol Today*. 1993;121-124 2002 Feb; 105(2): 121–124.
- 133.** Çağlar M, Kansu E. Kemokinler, kemokin reseptörleri ve inflamasyon. *Ankem Dergisi*. 2004;18:164-168.
- 134.** Murphy PM, Baggiolini M, Charo IF, et al. International union of pharmacology. XXII. Nomenclature for Chemokine Receptors *Pharmacol Review*, 2000;52:145-176.
- 135.** Politz O, Kodelja V, Guillot P, Orfanos CE, Goerdts S. Pseudoxons and regulatory elements in the genomic sequence of the beta-chemokine, alternative macrophage activation-associated CC-chemokine (AMAC)-1. *Cytokine*, 2000;12:120-126.
- 136.** Ransohoff R.M. Chemokines and Chemokine Receptors: Standing at the Crossroads of Immunobiology and Neurobiology, Elsevier, *Immunity*, 2009;31: 713
- 137.** Kaplan AP, Chemokines, chemokine receptors and allergy. *Int Arch Allergy Immunol*, 2001;124:423-431.
- 138.** Clark-Lewis I, Dewald B, Geiser T, Moser B, Baggiolini M. Platelet factor 4 binds to interleukin 8 receptors and activates neutrophils when its N terminus is modified with Glu-Leu-Arg. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993; 90:3574-3577.
- 139.** Iarlori, C., Reale, M., De Luca, G., Di Iorio, A., Feliciani, C., Tulli, A., et al. Interferon b-1b modulates MCP-1 expression and production in. *Elsevier Journal of Neuroimmunology* 123 (2002) 170– 179.
- 140.** Rollins BJ. Chemokines. *Blood* 1997;90:909-928 135.119. Iarlori, C., Reale, M., De Luca, G., Di Iorio, A., Feliciani, C., Tulli, A., et al. (2002). Interferon b-1b modulates MCP-1 expression and production in. *Elsevier Journal of Neuroimmunology* 2002; 123:170– 179.
- 141.** Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu Rev Immunol* 2009; 27:519-550.
- 142.** Greenfeder SA, Nunes P, Kwee L, Labow M, Chizzonite R, Ju G . Molecular cloning and characterization of a second subunit of the interleukin 1 receptor complex. *J Biol Chem* 1995; 270: 13757-13765.

- 143.** Huang J, Gao X, Li S, Cao Z. Recruitment of IRAK to the interleukin 1 receptor complex requires interleukin 1 receptor accessory protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:12829-12832.
- 144.** Hofmeister R, Wiegmann K, Korherr C, Bernardo K, Kronke M, Falk W. Activation of acid sphingomyelinase by interleukin-1 (IL-1) requires the IL-1 receptor accessory protein. *J Biol Chem* 1997; 272:27730-27736.
- 145.** Huang, W.X., Huang, P. and Hillert, J. Increased expression of caspase-1 and interleukin-18 in peripheral blood mononuclear cells in patients with multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2004(10), 482–487.
- 146.** Argaw, A.T., Gurfein, B.T., Zhang, Y., Zameer, A. and John, G.R. VEGF mediated disruption of endothelial CLN-5 promotes blood–brain barrier breakdown. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 106, (2009)1977–1982.
- 147.** Seabrook, T.J., Littlewood-Evans, A., Brinkmann, V., Pollinger, B., Schnell, C. and Hiestand, P.C. Angiogenesis is present in experimental autoimmune encephalomyelitis and pro-angiogenic factors are increased in multiple sclerosis lesions. *J. Neuroinflamm* 2010;7:95.
- 148.** Su, J.J., Osoegawa, M., Matsuoka, T., Minohara, M., Tanaka, M., Ishizu, T., Mihara, F., Taniwaki, T. and Kira, J. (2006) Upregulation of vascular growth factors in multiple sclerosis: correlation with MRI findings. *J. Neurol. Sci.* 243, 21– 30.
- 149.** Suidan, G.L., Dickerson, J.W., Chen, Y., McDole, J.R., Tripathi, P., Pirko, I., Seroogy, K.B. and Johnson, A.J. CD8 T cell-initiated vascular endothelial growth factor expression promotes central nervous system vascular permeability under neuroinflammatory conditions. *J. Immunol.* 2010; 184:1031–1040.
- 150.** Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood* 1989; 74:1-10.
- 151.** Zhang G, Klein B, Bataille R. Interleukin-6 is a potent myeloma cell growth factor in patients with aggressive multiple myeloma. *Blood* 1989; 74:11-3.
- 152.** Sutherland RG, Baker R, Fernandez KE, et al. The gene for human interleukin-7. *Hum Genet* 1989; 82:371-372.

- 153.** Guerrero-García J.J., Carrera-Quintanar L., López-Roa R.I, et al. Multiple Sclerosis and Obesity: Possible Roles of Adipokines. *Mediators of Inflammation* 2016;15
- 154.** Sarnanta KA, Oppenheim JJ, Matsushima K. Interleukin-8 (Monocyt derived neutrophil chemotactic factor) dynamically regulates its own receptor expression on human neutrophil. *Biol Chemistry* 1990; 265:187-189.
- 155.** Sewell WA. 2nd. international congress on cytokines. Basic principles and clinical applications interferons and cytokines 1992; 21:38-41.
- 156.** Bazzoni E, and Beutler B. *Neurol. Engl. J. Med.* 1996;334, 1717-1725.
- 157.** Ensoli, F., Fiorelli, V., Lugaresi, A., Farina, D., De Cristofaro, M., Collacchi, B., Muratori, D.S., Scala, E., Di Gioacchino, M., Paganelli, R., et al. Lymphomononuclear cells from multiple sclerosis patients spontaneously produce high levels of oncostatin M, tumor necrosis factors alpha and beta, and interferon gamma. *Mult. Scler.* 2002;8: 284–288.
- 158.** Hohnoki, K., Inoue, A. and Koh, C.S. Elevated serum levels of IFN- gamma, IL-4 and TNF-alpha/unelevated serum levels of IL-10 in patients with demyelinating diseases during the acute stage. *J. Neuroimmunol.* 1998;87:27–32.
- 159.** Kahl, K.G., Kruse, N., Toyka, K.V. and Rieckmann, P. Serial analysis of cytokine mRNA profiles in whole blood samples from patients with early multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 2002;200:53–55.
- 160.** Navikas, V., He, B., Link, J., Haglund, M., Soderstrom, M., Fredrikson, S., Ljungdahl, A., Hojeberg, J., Qiao, J., Olsson, T., et al. Augmented expression of tumour necrosis factor-alpha and lymphotoxin in mononuclear cells in multiple sclerosis and optic neuritis. *Brain* 1996;119 (1):213–223.
- 161.** Özenci, V., Kouwenhoven, M., Huang, Y.M., Kivisakk, P. and Link, H. Multiple sclerosis is associated with an imbalance between tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha)- and IL-10-secreting blood cells that is

corrected by interferon-beta (IFN-beta) treatment. *Clin. Exp. Immunol.* 2000;120:147–153.

**162.** Kallmann, B.A., Wagner, S., Hummel, V., Buttmann, M., Bayas, A., Tonn, J.C. and Rieckmann, P. (2002) Characteristic gene expression profile of primary human cerebral endothelial cells. *FASEB J.* 16, 589– 591.

**163.** Wosik, K., Biernacki, K., Khouzam, M.P. and Prat, A. Death receptor expression and function at the human blood–brain barrier. *J. Neurol. Sci.* 2007; 259:53–60.

**164.** Wei, Y.P., Kita, M., Shinmura, K., Yan, X.Q., Fukuyama, R., Fushiki, S. and Imanishi, J. Expression of IFN-gamma in cerebrovascular endothelial cells from aged mice. *J. Interferon Cytokine Res.* 2000;20:403–409.

**165.** Lombardi, A., Cantini, G., Mello, T., Francalanci, M., Gelmini, S., Cosmi, L., Santarlasci, V., Degl’Innocenti, S., Luciani, P., Deledda, C., et al. Molecular mechanisms underlying the pro-inflammatory synergistic effect of tumor necrosis factor alpha and interferon gamma in human microvascular endothelium. *Eur. J. Cell Biol.* 2009;88:731–742.

**166.** Lombardi, A., Cantini, G., Piscitelli, E., Gelmini, S., Francalanci, M., Mello, T., Ceni, E., Varano, G., Forti, G., Rotondi, M., et al. A new mechanism involving ERK contributes to rosiglitazone inhibition of tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma inflammatory effects in human endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008;28:718–724.

**167.** Alvarez, J.I., Cayrol, R. and Prat, A. Disruption of central nervous system barriers in multiple sclerosis. *Biochim. Biophys. Acta* 2011; 1812:252–264.

**168.** Tsuge, M., Yasui, K., Ichiyawa, T., Saito, Y., Nagaoka, Y., Yashiro, M., Yamashita, N. and Morishima, T. Increase of tumor necrosis factor-alpha

in the blood induces early activation of matrix metalloproteinase-9 in the brain. *Microbiol. Immunol.* 2010;54:417–424.

**169.** Ifergan, I., Wosik, K., Cayrol, R., Kebir, H., Auger, C., Bernard, M., Bouthillier, A., Moundjian, R., Duquette, P. and Prat, A. Statins reduce human blood– brain barrier permeability and restrict leukocyte migration: relevance to multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2006;60:45–55.

**170.** Holman, D.W., Klein, R.S. and Ransohoff, R.M. The blood–brain barrier, chemokines and multiple sclerosis. *Biochim. Biophys. Acta* 2011;1812:220–230.

**171.** Lavine SD, Hofman FM, Ziokovic BV. Circulating antibody against tumor necrosis factor alpha protects rat brain from reperfusion injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998; 18: 52-58.

**172.** Altıntaş A, Esen F. Immunopathogenesis of Multiple Sclerosis. *Archives of Neuropsychiatry* 2008; 45 :4-10

**173.** Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol.* 2007 Apr;17(2):210-218.

**174.** Lausten-Thomsen U, Christiansen M, Louise Hedley P, Esmann Fonvig C, Stjernholm T, Pedersen O, Hansen T, Holm JC. Reference values for serum leptin in healthy non-obese children and adolescents. *Scand J Clin Lab Invest.* 2016;76(7):561-567.

**175.** Tintore M, Otero-Romero S, Río J, Arrambide G, et.al. Contribution of the symptomatic lesion in establishing MS diagnosis and prognosis. *Neurology.* 2016 Sep 27;87(13):1368-1374.

**176.** Comabella M, Sastre-Garriga J, Montalban X. Precision medicine in multiple sclerosis: biomarkers for diagnosis, prognosis, and treatment response. *Curr Opin Neurol.* 2016 Jun;29(3):254-262.

- 177.** Mollgaard M, Degn M, Sellebjerg F, Frederiksen JL, Modvig S. Cerebrospinal fluid chitinase-3-like 2 and chitotriosidase are potential prognostic biomarkers in early multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2016 May;23(5):898-905.
- 178.** Haider L, Simeonidou C, Steinberger G, Hametner S, Grigoriadis N, Deretzi G, Kovacs GG, Kutzelnigg A, Lassmann H, Frischer JM. Multiple sclerosis deep grey matter: the relation between demyelination, neurodegeneration, inflammation and iron. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 Dec;85(12):1386-1395.
- 179.** Myhr KM, Riise T, Vedeler C, Nortvedt MW, Grønning R, Midgard R, Nyland HI. Disability and prognosis in multiple sclerosis: demographic and clinical variables important for the ability to walk and awarding of disability pension. *Mult Scler.* 2001 Feb;7(1):59-65.
- 180.** Sorensen TL, Frederiksen JL, Brønnum-Hansen H, Petersen HC. Optic neuritis as onset manifestation of multiple sclerosis: a nationwide, long-term survey. *Neurology.* 1999 Aug 11;53(3):473-478.
- 181.** Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1994;36:6-11.
- 182.** Kesselring J. Prognosis in multiple sclerosis. *Schweiz Med Wochenschr.* 1997 Mar 22;127(12):500-505.

## 8. EKLER

### 8.1.EK-1 EDSS Skalası

#### FONKSİYONEL SİSTEMLER Piramidal Fonksiyonlar

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

#### 9. Bilinmeyen

#### Serebellar Fonksiyonlar

0. Normal
1. Özürlülük olmaksızın anormal bulgular
2. Hafif ataksi
3. Orta trunkal ya da ekstremitte ataksisi
4. Ağır ataksi, tüm ekstremiteler
5. Ataksiye bağlı olarak koordine hareket edememe 9. Bilinmeyen

X. incelemede zayıflık testi etkiliyorsa (piramidalde 3. derece ve fazlası) o numaradan sonra eklenir.

#### Beyin Sapı Fonksiyonları

0. Normal
1. Yalnızca bulgular
2. Orta derecede nistagmus ya da diğer hafif özürlülükler
3. Ağır nistagmus, belirgin ekstraoküler güç kaybı veya diğer kranial sinirlerde orta derecede özürlülük
4. Belirgin dizartri ya da belirgin başka özürlülük
5. Yutma ya da konuşma yeteneğinin kaybı 9. Bilinmeyen

#### Duyusal Fonksiyonlar

0. Normal
1. Bir ya da iki ekstremitede yalnızca vibrasyon veya Şekil çizmede azalma
2. Bir ya da iki ekstremitede dokunma, ağrı veya pozisyon duyusundan hafif azalma ve/veya bir veya iki ekstremitede vibrasyonda orta derecede azalma; ya da 3-4 ekstremitede tek başına vibrasyon kusuru (örn, şekil çizme)
3. Bir yada iki ekstremitede dokunma, ağrı veya pozisyon duyusunda orta derecede azalma, ve/veya temel olarak vibrasyon kaybı; ya da 3-4 ekstremitede hafif derecede dokunma, ağrı ve/veya orta derecede tüm proprioseptif testlerde bozukluk
4. Bir ya da iki ekstremitede tek basına ya da kombine olarak, belirgin derecede dokunma, ağrı duyusunda azalma ya da propriosepsiyon kaybı; ya da ikiden fazla ekstremitede orta derecede dokunma, ağrı ve/veya ağır propriosepsiyon kaybı
5. Bir ya da iki ekstremitede duyu kaybı (temel olarak); ya da dokunma, ağrı duyularında orta derecede azalma ve/veya propriosepsiyonda vücudun kafaaltında kalan bölümlerinin çoğunda kayıp
6. Kafa altında kalan bölümlerde temel olarak duyu kaybı

#### 9. Bilinmeyen

##### Barsak ve Mesane Fonksiyonları

0. Normal
1. idrara başlamada hafif derecede duraklama (aciliyet), idrara sıkışma hissi ya da idrar retansiyonu
2. Orta derecede idrar duraklaması (aciliyet), idrara sıkışma, barsak veya mesanede retansiyon ya da nadir idrar kaçırma
3. Sık idrar kaçırma
4. Neredeyse devamlı olarak kalıcı kateterizasyon gereği
5. Mesane fonksiyonunun kaybı
6. Mesane ve barsak fonksiyonunun kaybı

#### 9. Bilinmeyen

##### Görsel (ya da Optik) Fonksiyonlar

0. Normal

1. Düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/30'dan iyi olduğu skotom2. Kötü gözde maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/30 - 20/59 arasında
3. Kötü gözde geniş skotom, ya da görme alanında derecede azalma ancak maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/60 ile 20/99 arasında
4. Kötü gözde görme alanında belirgin azalma ve maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/100- 20/200 arasında; 3. derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 veya daha az
5. Kötü gözde düzeltilmiş maksimum görme keskinliği 20/200'den az; 4. derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 veya daha az

6. Besinci derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 ya da daha az
9. Bilinmeyen

#### Serebral (ya da Mental) Fonksiyonlar

0. Normal
1. Yalnızca mood bozukluğu (DSS skorunu etkilemez)
2. Mental fonksiyonlarda hafif azalma
3. Mental fonksiyonlarda orta derecede bozulma
4. Mental fonksiyonlarda ileri derecede bozulma (orta dereceli kronik beyinsendromu)
5. Demans ya da kronik beyin sendromu 9. Bilinmeyen

#### Diğer Fonksiyonlar

0. Yok
1. MS' e atfedilebilecek diğer nörolojik bulgular (ayrıntılıdırınız)
9. Bilinmeyen

#### EDSS (EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE)

#### GENİŞLETİLMİŞ ÖZÜRLÜLÜK DURUMU DERECEİ

- 0. 0: Normal Nörolojik inceleme (fonksiyonel sistemlerin [FS] tümünde 0derece)
- 1. 0: Özürlülük yok, birden fazla FS'de minimal bulgu (derece 1. )
- 2. 0: Bir FS'de minimal özürlülük (bir FS 2. Basamak; diğerleri 0 ya da 1).
- 2. 5: İki FS'de minimal özürlülük (iki FS 2. Derece, diğerleri 0 ya da 1)

- 3. 0: Bir FS'de orta derecede özürllülük (bir FS 3. derece, diğerleri 0 ya da 1); ya da 3 veya 4 FS'de hafif özürllülük (3/4 FS 2. Derece, diğerleri 0 ya da 1), tam ambulatuar hasta.
- 3. 5: Tam ambulatuar hasta, ancak bir FS'de orta derecede özürllülük (bir adet2. derece) ve bir ya da iki FS 2. derece; veya beş FS 2. derecede (diğerleri 0 ya da 1)
- 4. 0: Yardımsız tam ambulatuar hasta, bir FS'de 4. derece ağır özürllülük (diğerleri 0 veya 1) olmasına karşın hasta günün önemli bir bölümünde yardıma ihtiyaç duymaz. Geri kalan bölümünde hafif bir desteğe gereksinim duyar. Veya önceki basamakların limitlerini aşan daha küçük derecelerin kombinasyonları. 500 metreden daha uzun bir mesafeyi yardım almadan ve dinlenmeden yürüyebilir.
- 4. 5: Günün çoğuna yakın bir bölümünde yardımsız tam ambulatuar hasta, tam gün çalışabilir, bunun dışında aktivitesinin tam olmasında bazı kısıtlıklar olabilir veya minimal yardıma ihtiyaç duyabilir, göreceli olarak bir FS'de 4. derece görece olarak ağır özürllülük (diğerleri 0 veya 1), ya da önceki basamakların sınırlarını asacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ya da dinlenmeden 300 metre yürüyebilir.
- 5. 0: Yardımsız ya da dinlenmeden yaklaşık 200 metre yürüyebilir; özürllülüğü günlük aktivitelerini tam olarak yürütmesine engel olacak kadar ağırdır (özel koşul olmaksızın tam gün çalışmak gibi). (Genel olarak FS eşdeğeri tek basına bir FSD de derece 5, diğerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini aşan kombinasyonları)
- 5. 5: Yardımsız ya da dinlenmeksizin yaklaşık 100 metre yürüyebilir; özürllülük günlük aktiviteleri engelleyecek kadar ağırdır. (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FSD de tek basına 5. derece, diğerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini aşan kombinasyonları)
- 6. 0: Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı ya da tek taraflı sabit destek (koltuk değneği, baston vb. ) gerekir. (FS eşdeğerleri ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)

- 6. 5: Dinlenmeden 20 metre yürüyebilmek için sabit iki taraflı destek (koltuk değneği, baston v. b. ) gerekir. (FS eşdeğerleri ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)
- 7. 0: Yardımla bile 5 metrenin ötesinde yürüyemez, esas olarak tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekleri kendisi çevirir ve kendisi tekerlekli sandalyeye geçebilir; yaklaşık günde 12 saat ya da daha fazla tekerlekli sandalyede geçirebilir. (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS'de 4. derece ya da daha fazla; nadiren piramidal 5. derece)
- 7. 5: Birkaç adımdan fazlasını atamaz; tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekli sandalyeye geçişte yardım gerekebilir; tekerlekli sandalyeyi kendisi çevirir ancak standart tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalye gerekebilir. (Genel olarak FS eşdeğerleri 4. Derece bozukluk içeren birden fazla FS)
- 8. 0: Esas olarak yatağa ya da sandalyeye bağımlı, ya da tekerlekli sandalyede ambule olabilir, günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok işini kendisi görebilir. (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir)
- 8, 5: Günün çoğunda yatağa bağımlıdır; kolunu/kollarını bir dereceye kadar etkili olarak kullanabilir; bazı işlerini kendisi görebilir. (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir)
- 9. 0: Ümitsizce yatağa bağlı hasta; iletişim kurabilir ve yiyebilir. (FS eşdeğerleri çoğu 4. derece ve üstünde olan kombinasyonlar)
- 9. 5: Tümüyle ümitsiz, yatağa bağlı hasta; etkin iletişim kuramaz ya da yutma- yeme bozulmuştur. (FS eşdeğerleri neredeyse tümü 4. derece üstünde olan kombinasyonlardır)
- 10. 0: MS'e bağlı ölüm



