



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

MULTİPL SKLEROZ ALT TİPLERİNDE B LENFOSİTE AİT HÜCRE İÇİ
YOLAĞI FAKTÖRLERİNİN EKSPRESYON DÜZEYLERİ VE BU
FAKTÖRLERİN PROGNOZA ETKİLERİ

Dr. Zekiye Ülger

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2019



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

MULTİPL SKLEROZ ALT TİPLERİNDE B LENFOSİTE AİT HÜCRE İÇİ
YOLAĞI FAKTÖRLERİNİN EKSPRESYON DÜZEYLERİ VE BU
FAKTÖRLERİN PROGNOZA ETKİLERİ

Dr. Zekiye Ülger

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Recai Türkoğlu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilime ve bilgiye yönlendiren, öğrendiğimiz bilgileri sorgulatan, hep daha fazlasını öğrenmeye yönelten ve bu tezi yazmamda büyük emeği olan değerli hocam Prof. Dr. Recai Türkoğlu'na,

Klinik bilgi, tecrübe edinmemde ve bir hekim olarak yetişmemde büyük katkıya sahip olan, değerli bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyip bizlere her zaman destek olan, asistanı olmaktan gurur duyduğum, değerli eğitim sorumlum, hocam Prof. Dr. Cemile Handan Mısırlı'ya,

Çalıştığım süre boyunca eğitimimizi ön planda tutan, bilgisi, çalışma disiplini ve tecrübesiyle her yönden bizlere örnek olan, asistanı olmaktan gurur duyduğum, değerli idari sorumlum, hocam Doç. Dr. Hülya Tireli'ye,

Tezimin planlanmasında bana yol gösteren, yardım eli uzatan ve her aşamasında destek veren çok değerli hocam Prof. Dr. Erdem Tüzün'e,

Tez çalışmamda büyük katkısı olan işin mutfağında bana yardımcı olan çok değerli Doç. Dr. Vuslat Yılmaz'a, tez çalışmamda büyük katkıya sahip kognitif testlerin uygulanmasında emeği olan çok değerli psikolog Erdil Arsoy'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bana yol gösteren, değerli bilgilerini esirgemeyen ve her zaman desteklerini hissettiğim değerli uzman hekimlerimize,

Dört yıl boyunca ekip olarak beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, eğitimlerini tamamlayıp aramızdan ayrılmış olanlar ve hala beraber çalıştığım çok değerli meslektaşlarım asistan arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince çalışmaktan keyif aldığım ve her zaman desteklerini hissettiğim servisimizin çok değerli hemşire ve personellerine,

Uzun yıllar boyunca arkadaşlığını hiç esirgemeyen, çok sevgili dostum Müzeyyen Çetin Kaya'ya,

Bugünümde yanımda olan ve yarınımda da yanımda olmasını istediğim, hayat yolunda yoldaşım Ahmet Serhat Fırat'a,

Tüm hayatım boyunca üstümde emeklerini taşıdığım, sevgi, güven ve desteklerini hiç esirgemeyip bugünlere gelmemde büyük katkıları olan çok sevgili anneme, babama, kız kardeşlerim Güzide, Kevser ve Demet'e,

Sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Zekiye Ülger

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 MULTİPL SKLEROZ TANIMI.....	2
2.2 MS'İN TARİHÇESİ.....	2
2.3 EPİDEMİYOLOJİ.....	2
2.4 ETİYOLOJİ.....	3
2.5 İMMÜNOPATOGENEZ.....	5
2.6 PATOGENEZ.....	12
2.7 KLİNİK BULGULAR VE SEMPTOMLAR.....	13
2.8 KLİNİK MS TİPLERİ.....	15
2.9 PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER.....	17
2.10 TANI KRİTERLERİ.....	17
2.11 AYIRICI TANI.....	20
2.12 TEDAVİ.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1 ÇALIŞMA GRUBU.....	26
3.2 İMMÜNFENOTİPLENDİRME ÇALIŞMALARI.....	27
3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	27
4. BULGULAR.....	28
4.1 OLGULARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ.....	28
4.2 İSTATİSTİKSEL VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	29
4.3 AKIM SİTOMETRİ VE PCR SONUÇLARI.....	31
5. TARTIŞMA.....	33
6. KAYNAKLAR.....	35
7. ÖZGEÇMİŞ.....	41
8. EKLER.....	43

KISALTMALAR

BANK1	: B cell scaffold protein with ankryn repeats 1
BCR	: B Cell receptor
BLK	: B lymphocyte kinas
BLNK	: B cell linker
BMI	: Body mass index
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CMV	: Cytomegalovirus
CREB	: CRE bağlayıcı protein
DAG	: Diaçil gliserol
EBV	: Epstein-Barr Virüs
EDSS	: Expanded Disability Status Scale
ERK	: Ekstrasellüler Sinyalle Düzenlenen Kinaz
HDDÖ	: Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği
HHV-6	: Human Herpesvirus-6
HLA	: Human Lökosit Antijen
HSV	: Herpes Simplex Virüs
IFN-β	: İnterferon beta
IMT	: İmmün Modülatuar Tedavi
IP3	: İnoзит 1,4,5 Trifosfat
ITAM	: İmmunoreceptor Tyrosine-Based Activation Motifs
KİS	: Klinik izole sendrom
MAG	: Miyelin-asosiye glikoprotein
MOG	: miyelin oligodendrosit glikoprotein
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MS	: Multipl skleroz
NF-κB	: Nükleer Faktör Kappa B
NO	: Nitrik Oksit
OKB	: Oligoklonal bant
ON	: Optik Nevrit

PIP2	: Fosfatidil İnozitol 4,5 Bifosfat
PKC	: Protein Kinaz C
PKD	: Protein Kinaz D
PLC	: Fosfolipaz C
PRMS	: Progresif relapsing MS
RRMS	: Relapsing remitting MS
PCR	: Polymerase Chain Reaction
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SPMS	: Sekonder progresif MS
SSS	: Santral sinir sistemi
TGF-β	: Transforming Growth Factor beta
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör-Alfa
TLR	: Toll like reseptör
VZV	: Varicella Zoster Virus

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: MS’te prognostik faktörler

Tablo 2: Poser kriterlerine göre MS klasifikasyonu (1983)

Tablo 3: Mc Donald kriterleri 2017 (Thompson ve arkadaşları)

Tablo 4: MS ile ayırıcı tanıya giren hastalıklar

Tablo 5: MS hastalarının klinik ve demografik verileri

Tablo 6: İlk atağı ON olan ve olmayan MS hastalarının karşılaştırılması

Tablo 7: Hastalık süresi boyunca hiç ON geçirmeyen ve en az bir kez ON atağı geçiren hastaların karşılaştırılması

ŞEKİL LİSTESİ

Resim 1: B lenfosit hücre içi yolaklar

Resim 2: İlk atak ON olan ve olmayan hastaların periferik kan hücreleri fenotiplendirilme sonrası karşılaştırılması

Resim 3: İlk atağı ON olan ve olmayan hastaların B hücre genlerinin ekspresyon düzeyleri karşılaştırılması



ÖZET

Amaç: Multipl sklerozis (MS) hastaları klinik alt tipleri arasında prognoz ve tedavi yönünden farklılıklar bulunmaktadır. Bu çalışmada bizim amacımız MS'in klinik alt tipleri arasında B lenfositlerin hücre içi yolağı faktörleri ekspresyon düzeyleri arasında farklılık olup olmadığı ve bu farklılığın prognoza etkilerini göstermektir.

Gereç ve yöntemler: Bu çalışmaya kriterleri karşılayan 26 MS hastası dahil edildi. Olguların demografik verileri, son genişletilmiş özürölülük durumu skalası 'Expanded Disability Status Scale' (EDSS) skorları, yıllık atak sayısı, progresyon indeksi, toplam atak sayısı, ilk atağın cinsi (optik sinir, medulla spinalis, diğler) ve oligoklonal bant (OKB) bilgileri kaydedildi. Hastanın bilişsel fonksiyonlarının değlerlendirilmesi için Kısa Tekrarlanabilir Nöropsikolojik Batarya [Brief Repeatable Battery – Neuropsychology (BRB-N)] uygulandı. BRB-N; *Seçici Hatırlama Testi (SRT)*, *10/36 Spatial Recall Test*, *Sembol Sayı Modalitesi Testi (SDMT)*, *Paced Auditory Serial Additional Test (PASAT)* testlerini kapsamaktadır. Değlerlendirmede BRB-N'ye ek olarak; *Stroop Testi*, *Kontrollü Sözcük Çağırışım Testi (COWAT)*, *9 Delik Testi*, *8 metre Yürüme* testleri uygulandı. Periferik kan örneklerinde B lenfosit hücre içi yolağı faktörleri ekspresyon çalışmaları Microarray PCR yöntemi ile bakıldı. Bulgular gruplar arasında istatistiksel yöntemlerle karşılaştırıldı.

Bulgular: B hücre genlerinin ekspresyon düzeyleri PCR yöntemiyle ölçüldüğünde BLK, BANK1 ve TGFB (TGF-beta) genlerinin mRNA ekspresyon düzeyleri açısından iki grup arasında fark yoktu. B hücrelerine özgü gen ekspresyon düzeylerinden sadece B hücresi proliferasyonu yönünde çalışan BLK gen ekspresyon düzeyi ile süreli 8-metre yürüme zamanı arasında ilişki saptandı. ATP1B3 gen ekspresyonu ise ilk atağı optik nörit olan olgularda anlamlı derecede düşük saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda bulduğumuz sonuçlar; B hücrelerine özgü gen ekspresyon düzeylerinden sadece B hücresi proliferasyonu yönünde çalışan BLK geni ve ATP1B3 geni ekspresyon düzeyinin bir prognoz biyobelirteci olarak MS olgularında kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: multipl sklerozis; B lenfosit; prognoz; BLK; ATP1B3

ABSTRACT

Background: There are differences in prognosis and treatment between clinical subtypes of patients with multiple sclerosis (MS). The aim of this study is to determine whether there is a difference between the expression levels of intracellular pathway factors of B lymphocytes and the effects of this difference on prognosis.

Methods: This study included 26 MS patients who met the criteria. The demographic data of the cases, the recent extended disability status scale 'Expanded Disability Status Scale' (EDSS) scores, the number of annual attacks, the progression index, the total number of attacks, the first attack type (optic nerve, medulla spinalis, other) and oligoclonal band (OCD) information was recorded. Brief Repeatable Neuropsychology (BRB-N) was administered to evaluate the cognitive functions of the patient. BRB-N; Selective Recall Test (SRT), 10/36 Spatial Recall Test, Symbol Number Modality Test (SDMT), Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) tests. In addition to BRB-N; Stroop Test, Controlled Word Association Test (COWAT), 9 Hole Test, 8 mt. Walking tests were performed. B lymphocyte intracellular pathway factor expression studies in peripheral blood samples were examined by Microarray PCR method. The results were compared between groups with statistical methods.

Results: When the expression levels of B cell genes were measured by PCR method, there was no difference between the two groups in terms of mRNA expression levels of BLK, BANK1 and TGFB (TGF-beta) genes. The BLK gene expression levels were correlated with the BLK gene expression level in the direction of B cell proliferation and the duration of the 8-meter walking time. ATP1B3 gene expression was significantly lower in patients with optic neuritis.

Discussion: The results we found in our study; It is thought that only the levels of BK gene and ATP1B3 gene expression level that operate in the direction of B cell proliferation from B cell specific gene expression levels can be used as a prognosis biomarker in MS cases.

Key words: multiple sclerosis; B lymphocytes; prognosis; BLK; ATP1B3

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl skleroz (MS), santral sinir sistemi (SSS)'nin en sık rastlanan inflamatuvar demiyelinizan hastalığıdır. Genellikle genç erişkin döneminde ortaya çıkan MS'in kesin etiyolojisi bilinmemektedir. Yapılan çalışmalar; genetik olarak yatkınlığı olan bireylerde SSS ak madde bölgesinde çevresel faktörlerin tetiklemesiyle ortaya çıkan otoimmün mekanizmalar sonucu oluşan inflamasyona bağlı geliştiği düşünülmektedir. MS sıklıkla ataklarla seyreder ve zaman içerisinde ataklar sonrası sekel gelişerek progresif bir evreye girer. On yıldan uzun süre progresyonun gözlenmediği benign MS tüm olguların %10'udur. Bu hastalar uzun süre ataksız izlenebilmektedir. Bazı hastalarda ise MS başından bu yana progresif seyredebilir. Her atak sonrası sekel bulgular kalarak hastanın yaşam kalitesini oldukça bozabilir. Bu hastalarda MS klinik değerlendirme skorları hızlı bir şekilde yükselir. Bu gruplar arasında farklı genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu görüşü son zamanlarda gündemdedir ve bu yönde çalışmalar artmaktadır.

MS patogenezinde sıklıkla T lenfosit üzerinde durulmakla birlikte yapılan çalışmalar B lenfositin de rolü olduğunu göstermektedir. MS patogenezi ve immünolojisini anlamak için B ve T lenfositler ile yapılan çalışmalar sayesinde yeni tedavi modaliteleri belirlenebilmektedir.

Bu çalışmada biz MS klinik alt tiplerinde farklılığın sebebi olabilecek faktörleri tespit edebilmeyi hedefledik. Bu nedenle benign MS ve benign olmayan MS olgularının periferik kan mononükleer hücrelerinin kullanıldığı cDNA mikroarray teknikleri ile bu klinik tiplerin patogenezinde altta yatan B lenfositte ait hücre içi yolağı gen ekspresyon düzeyleri araştırdık. Elde edilen veriler hastaların özürülük düzeyleri, atak tipleri, bilişsel ve yürütücü işlevler test skorları ile karşılaştırılarak, MS'in patogenezi ve immünolojik mekanizmaları ile ilgili saptamalar yapmaya çalıştık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 MULTİPL SKLEROZ TANIMI

Multipl skleroz (MS); sıklıkla genç erişkinlerde görülen, etiyolojisi belirsiz, santral sinir sisteminin (SSS) inflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize otoimmün hastalığıdır. SSS'nin ak maddesinde miyelinin hasarı ve kronik lezyonlarda astroglial skar dokusu oluşması sebebiyle uzun dönemde nörolojik sekellerle seyreder (1).

2.2 MS'İN TARİHÇESİ

Hastalık ile ilgili ilk bildiri 1824'te, Charles Prosper Ollivier d'Angers tarafından yazılan spinal kord hastalıkları ile ilgili 400 sayfalık "Maladies de la Moelle Epinière" isimli kitapta yayınlanmıştır. 1838'de Robert Carswell ve 1842 'de Cruveilhier MS hastalığının patolojik bulgularından söz etmiştir. Jean-Martin Charcot ve Edmé Vulpian tremor ve paraplejik genç hastalar üzerine yaptığı çalışmalarda hastaların postmortem beyin incelemelerinde gördüğü gri yamaları MS plakları olarak nitelendirmiş, 1868 yılında ise MS in tarifini, klinik ve patolojik bulgularını yazmıştır (2, 3). Daha sonra yapılan çalışmalar ile 1930-1940 yılları arasında tedavi üzerine yoğunlaşmıştır. 21. Yüzyılda ise artık etiyoloji, patogeneze üzerine çalışmalar ile yeni tedavi yöntemleri aranmaktadır.

2.3 EPİDEMİYOLOJİ

Multipl skleroz sıklıkla genç erişkinlerde 20-40 yaş civarında ve kadınlarda görülmekle birlikte daha ileri yaş ve erkek cinsiyette de görülebilmektedir (3).

Kadın/erkek oranı 1.77/1.00'dir. Beyaz ırkta diğer ırklara göre daha sık görülmektedir.

MS görülme sıklığı coğrafik olarak farklılık gösterir. MS için yüksek riskli bölgeler; kuzey ve orta Avrupa, Amerika'nın kuzeyi, Kanada, Avustralya'nın güneyi, Yeni Zelanda ve İsrail'dir. Prevalans 30/100.000'den fazladır (4). Orta derecedeki riskli bölgeler; Güney Akdeniz bölgesi, Güney Amerika, Avustralya'nın kuzeyi, güney

Avrupa ve Güney Afrika'dır (prevalans 5-29/100.000). Düşük riskli bölgeler ise; Afrika ve Asya'nın geri kalan kısımları ve Meksika'dır. Prevalans 5/100.000'den daha düşüktür (5). Ülkemiz yüksek-orta risk grubunda olup prevalans 101.4/100.000 olarak bildirilmiştir (6).

2.4 ETİYOLOJİ

Günümüzde multipl sklerozun etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Bazı tetikleyici risk faktörleri (viral enfeksiyonlar, çevresel faktörler, genetik yatkınlık gibi) sonrasında otoimmün bir yanıt sonucu olarak geliştiği düşünülmektedir.

Genetik Faktörler

Genel popülasyonda multipl skleroza yakalanma olasılığı %0,1iken, bu oran kardeşi hasta olan dizigotik ikizlerde %5'e, monozigotik ikizlerde ise %25-30'lara yükselmektedir (7). Genetik yakınlığın artması ile MS riskinin artması bize genetik faktörlerin etiyolojide rol oynadığını göstermektedir. Tüm etnik popülasyonlarda genomdaki en güçlü MS duyarlılık odağının İnsan lökosit antijeni (HLA) bölgesi olduğu gösterilmiş ve hastalık riski gösteren tüm genetik varyansın %10,5'ini oluşturduğu saptanmıştır (8). Yapılan genom çapında incelemeler; MS patogenezinde CD 4 T lenfosit yanıtından sorumlu olduğu düşünülen, lokusun Class 2 segmentinde yer alan HLA-DRB1 genini işaret etmektedir. Kuzey Avrupa'da MS ile HLA-DRB5*01:01, HLA-DRB1*15:01, HLADQA1*01:02, HLA-DQB1*06:02 ile eşlikler saptanmış ve en güçlü genetik risk HLA-DRB*15:01 allel ile ilişkilendirilmiştir (9, 10). Türk MS popülasyonunda da HLA-DR1 haplotipi pozitifliği anlamlı yüksek saptanmıştır fakat geçirdiği risk oranı küçüktür (11). Genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında her biri düşük MS dönüşüm riski taşıyan 100'den fazla non-HLA genlerine rastlanmıştır. Çarpıcı bir şekilde, bu haritaların çoğu, nöronal veya glial yollardan ziyade immünolojik olarak ortaya çıkan genleri içeren bölgeleri göstermektedir (12).

Genetik yatkınlık üzerine yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar çevresel etkilerin önemini tartışmak için de kullanılabilir. MS'li bireylerin monozigotik ikizlerinin %70'inden fazlası hastalığı geliştirmez. Zorlu girişimlere rağmen, monozigotik ikiz çiftleri arasındaki MS uyumsuzluğunu açıklayan genetik,

epigenetik veya transkriptom farklılıkları için inandırıcı bir kanıt bulunamamıştır. MS patogeneğinde genetik ve çevresel faktörlerin beraber rol oynadığını düşündürmektedir (13).

Coğrafik Yerleşim

MS prevalansı, İskandinavya ülkeleri, Kanada, İskoçya gibi kutuplara yakın ülkelerde ekvatora yakın ülkelere daha yüksektir. Benzer şekilde Amerika'da kuzey eyaletlerde daha yüksek olduğu, enlemsel farklılık gösterdiği görülmüştür (14). Göçmenler ile ilgili yapılan çalışmalarda kişinin çocukluk dönemini geçirdiği bölgenin risk düzeyini aldığını, çevresel faktörlerin erişkinlik öncesi dönemde etkili olduğu gözlenmiştir (15). Ancak MS gelişimini tetikleyen bu faktör henüz aydınlatılamamıştır.

D Vitamini ve Güneş Maruziyet

1, 25-dihidroxyvitamin D3 (1, 25 (OH) 2D3), D vitamininin aktif formudur. Ca ve kemik metabolizmasındaki rolü yanında, monosit, makrofaj, dendritik hücreler, T ve B hücrelerde 1, 25 (OH) 2D3 reseptörleri bulunur ve hem doğumsal hem de kazanılmış immunitede rol alır. D vitamini yüksekliği regülatuar T hücrelerinde aktivasyon yapması ve nöroprotektif olması nedeni ile MS'e karşı koruyucudur (16). Yapılan prospektif bir çalışmada serum D vitamin yüksekliği ile MS riskinin azaldığı görülmüştür (17). Coğrafik dağılıma bakıldığında ekvatora yakın bölgelerde MS'in daha az görülmesinin güneş ışığı maruziyetinin yüksek olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Sigara ve obezite

Yapılan çalışmalarda sigaranın antioksidan azaltması ve oksidasyonu artırarak immünite üzerinde etkileri nedeni MS riskini artırdığı gösterilmiştir. Bir çalışmada klinik izole sendrom (KİS)'den klinik kesin MS'e dönüşümde bir risk faktörü olduğu ancak progresyon üzerine etkisinin net olmadığı bildirilmiştir (18). Yine bir başka meta analizde sigara paket/yıl kullanımı ile MS gelişim riski arasında doz-cevap ilişkisi bulunmuş, farklı bir çalışmada da MS teşhisi konan hastalarda sekonder progresif MS (SPMS)'e dönüşme riskinin her bir sigara paket/yıl kullanımına karşı

%4,5 artış gösterdiği saptanmıştır (19, 20).

Genç erişkin dönemde Body Mass Index (BMI) yüksek ölçülen kişilerin erişkin dönemde MS riskinin yaklaşık 2 kat arttığı gösterilmiş, adölesan dönemdeki kız çocuklardaki obezitenin pediatrik MS ve klinik izole sendrom (KİS) riskini artırdığı görülmüştür (21, 22).

Enfeksiyonlar

Patojenlerin immün sistemi tetikleme mekanizmaları arasında; Bystander aktivasyon, adjuvant etki, moleküler benzerlik, süperantijen aktivasyonu, viral ajanlarla otoantijeni sunan hücrenin aktivasyonunun artırılması, epitop yayılması ve otoreaktif hücre yaşamının tetiklenmesi gibi birçok mekanizmanın yer aldığı düşünülmektedir (23). MS tetikleyici patojenler arasında ilk sırada EBV (ebstein barr virüs) yer almaktadır. Yapılan çalışmalarda primer EBV enfeksiyonu geçiren erişkinlerin seronegatif erişkinlere göre MS riskinin 10 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (24). Benzer şekilde diğer seroepidemiolojik ve patolojik kanıtlar erişkinde herpes virus ailesi fertleri ile (HSV, VZV, HHV-6, EBV, CMV) karşılaşmanın MS gelişim riskini artırdığını ortaya koymaktadır.

2.5 İMMÜNOPATOGENEZ

MS; santral sinir sisteminin inflamatuvar bir hastalığıdır. İnflamasyonda hedef miyelin olup, miyeline karşı gelişmiş humoral ve T hücre yanıtlarının varlığı otoimmün süreci desteklemektedir (25).

Uzun yıllardan bu yana MS T hücre aracılı bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Hastalık oluşumunda naif CD4+T hücrelerin esas rolde olduğu düşünülmüştür. İlk olarak antijen sunan hücre ile aktive edilen naif CD4+T hücreler, IL-12 varlığında TH-1 hücrelere, IL-4 varlığında TH-2 hücrelere ve IL-6 ya da IL-21 ve TGF- β ' ya yanıt olarak da TH-17 hücreye differansiye olurlar. TGF- β , TH-17 gelişimi için temel sitokindir. TH-17 hücreler ve regülör T hücreler hastalık patogenezi ve daha sonraki adımda inflamasyonun kontrolunda resiprokal yollar paylaşırlar. IL-1 ve IL-23, CCR6 ve IL-23 ekspresse eden TH-17'nin differansiasyonunu sağlarlar (26-29). Bu yollar yoluyla deneysel otoimmün

ensefalit oluşturulan hayvan modellerindeki bulgular ve MS hastalarının kan örnekleri incelendiğinde güçlü bir HLA-DR 15 ilişkisi saptanması miyelin reaktif CD+4 T hücrelerinin MS immünopatogenezinin temeli olduğunu göstermiştir (30).

T hücrelerinin yanı sıra B hücrelerinin de patogeneizde etkili olabileceği düşünülmüştür. B hücrelerinin MS patogenezinde aktif rol oynadığını gösteren bulgular; intratekal Ig üretimi ve sadece beyin omurilik sıvısı (BOS)'da bulunan spesifik OKB varlığı, MS lezyonlarında ve BOS örneklerinde saptanan B hücrelerinin somatik hipermutasyon göstermesi, antikorları temizleyen plazmaferez ve B lenfositlerini hedefleyen rituksimab gibi monoklonal antikor tedavilerinin MS bulgularını iyileştirmesi ve MS BOS'larının B hücre, plazmablast ve IgM düzeyleri ile klinik progresyon ve kontrast tutan lezyon sayısı arasında korelasyon olması şeklinde özetlenebilir (31). Bu nedenle hastalık patogenezinde B hücre üzerine araştırmalar artmaktadır.

Normal beyin dokusunda ve BOS'da çok az sayıda B hücrelerine rastlamak mümkündür. B lenfositler üzerinde sitokinlere spesifik reseptörler bulunur. Nörolojik hastalıklar sırasında, hastalığın etkilediği beyin bölümünde ilgili sitokinlerin kendi reseptörlerini taşıyan B lenfositleri uyarak inflamasyonun artmasına ve B lenfositlerin proliferasyonuna sebep olur. MS hastalarının BOS'larında bellek B hücreleri, plazmablastlar ve plazma hücreleri dahil olmak üzere farklı tiplerde B hücreleri bulunmuştur (32). Bellek B hücreleri, bir antijene ilk maruz kaldıktan sonra uzun süre devam eden hücreler iken, plazma B hücreleri, maruz kaldıktan hemen sonra yeni bir antijene yanıt olarak hızlı ve bol miktarda antikor üretiminden sorumlu olan hücrelerdir. BOS sitolojisi, B hücrelerinin yüksek oranlarının, MS hastalarında daha hızlı hastalık ilerlemesi ile, düşük oranların yavaş ilerlemeyle ilişkili olduğunu göstermektedir (33). MS hastalarında erken lezyonlara bakmaya çalışan bazı çalışmalar erken hastalıkta, lezyonların daha sonraki hastalıklarda lezyonlardan anlamlı derecede daha fazla B hücresi ve Ig G pozitif plazma hücresi gösterdiğini ortaya koymuştur (34). Hastalardaki B hücrelerinin analizi ayrıca, BOS'taki B hücre popülasyonları ile aktif lezyonlardaki B hücreleri arasında güçlü benzerlikler olduğunu göstermiştir (35). İki popülasyon arasındaki benzerlikler, beyinin parankiminde bulunan B hücrelerinin, en azından aktif MS hastalarında belirli aşamalarda ve zaman

noktalarında, BOS'ta bulunanlarla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Çalışmalar ayrıca MS'li hastaların meningeal boşluklarında lökosit birikimi olduğunu göstermiştir. Bunların, tersiyer lenfoid dokulara benzediği söylenmiştir, “ektopik foliküller” veya “folikül benzeri yapılar” olarak adlandırılırlar (36). Bu lökosit agregatlarının varlığının, bu hastalarda, özellikle kortikal nöronal kayıp gibi artan hastalık ciddiyeti ile korele olduğu gösterilmiştir (37). Meningeal koleksiyonlarından izole edilen hücrelerde B hücresi reseptörünün mutasyonlarının, başka bir yerde bulunan B hücreleriyle tutarlı olduğu bulunmuştur; bu yine MS'li hastalarda santral sinir sistemi (SSS) boyunca B hücrelerinin ilişkili olabileceğini göstermektedir (38). Ayrıca, hastaların SSS'indeki B hücrelerinin, SSS dışında bulunan periferik B hücreleri ile klonal olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, SSS içindeki B hücrelerinin popülasyonları ve SSS ile periferik dokular arasındaki iletişim hakkındaki soruları güçlendirir (39, 40).

Hücre içi yolaklar

Hücre içi sinyal iletiminin ana yolakları, bir sinyali iletmek veya arttırmak için uyarılan hedef enzimleri içerir. Bu enzimler aracılığı ile uyarımı hedeflediği gen diziliminde cevap oluşturur. Farklı uyaranlar farklı sinyal yolağı kullanırlar. Temel hücre içi sinyal yolakları cAMP ve cGMP yolakları, fosfolipaz C-Ca²⁺ yolağı, tirozin kinaz yolağı, NF-kB transkripsiyon yolağı, Ca²⁺- kalmodülin, MAP kinaz ve JAK-STAT yolağından oluşur (41).

Siklik AMP (siklik adenosin monofosfat-cAMP) yolağı, ATP'den adenilat siklaz enzimiyle cAMP oluşumu ile başlar. cAMP'nin hücre içi etkilerine cAMP bağımlı protein kinaz (protein kinaz A) aracılık eder. cAMP protein kinaz A'ya bağlandığında katalitik alt birimleri ayrılır ve her biri hedef proteinlerdeki serin kalıntıları fosforiller veya hücre çekirdeğine göç eder. Katalitik alt birim çekirdekte CREB (CRE-bağlayıcı protein) adlı CRE'ye (cAMP yanıt elemanı) bağlı transkripsiyon faktörünü fosforiller ve gen yanıtını değiştirir. CREB, hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve sağ kalımından sorumlu genlerin etkinliğini düzenleyen lüsün zipper transkripsiyon faktörüdür. CREB proteinleri Bcl-2 proteinlerini artırarak hücreyi apoptozdan korur (42).

cGMP yolağında guanilat siklaz yardımı ile GTP'den cGMP üretilir. Retinanın fotoreseptörleri ışık sinyallerini sinir impulslarına dönüştürmek için cGMP'yi kullanır, merkezi sinir sisteminde nitrik oksit (NO) duyarlı çözünebilir guanilat siklaz (sGC), cGMP sentezinden sorumludur. NO/cGMP sinyal yolağı öğrenme ve hafıza olaylarında çok önemli bir yere sahiptir (43).

PIP2 (fosfatidil inozitol 4,5 bifosfat) yolağında; PIP2'nin fosfolipaz C (PLC) enzimi ile hidrolizi sonrasında diasilgliserol (DAG) ve inozitol 1,4,5 trifosfat (IP3) adlı iki adet ikincil haberci oluşur. Bu iki haberci, iki farklı sinyal yolağı zincirini aktive eder; Protein kinaz C (PKC) ve kalsiyum (Ca^{++}) serbestleştirilmesi. DAG, protein kinaz C ailesi üyelerini (serin ve treonin kinazları) aktive eder. PKC, diğer hücre içi hedefleri, örneğin MAP Kinaz yolağını aktive eder ve gen ekspresyonunu ve hücre proliferasyonunu etkileyecek transkripsiyon faktörlerinde fosforillenmeye sebep olur (41, 44).

Tirozin fosfataz proteinleri N uçlarında bir SH2 domaini ve C uçlarında SHP1 ve SHP2 denen sitoplazmik tirozin fosfataz domainleri içerir ve birçok hücrel işleve katılır. SHP1 ve SHP2 tirozin fosfatazın inaktif durumda kalmasını sağlar. Aktive edildiğinde ise hücrel büyüme, progenitör hücre farklılaşması ve benzeri hücrenin yaşamsal aktivitelerini kontrol eder (45).

NF-kB (nükleer faktör kappa B), immün yanıtta yer alan, hücre proliferasyonuna ve apoptoza katılan yaygın bulunan enhancer bağlayıcı bir transkripsiyon faktörü olup 50 ve 65 kDa alt birimlerden (p50 ve p65) oluşur. p50 DNA'ya bağlanır, p65 ise transkripsiyonel aktivasyon yapar. p65, IκB denen inhibitör sitoplazmik protein ailesine bağlı halde bulunur. Bu şekilde NF-kB'nin DNA'ya bağlanmasını engeller. IκB'nin proteolizle yıkımı p65'in aktifleşmesi ile NF-kB'nin serbest kalarak aktivasyonuna sebep olur (46).

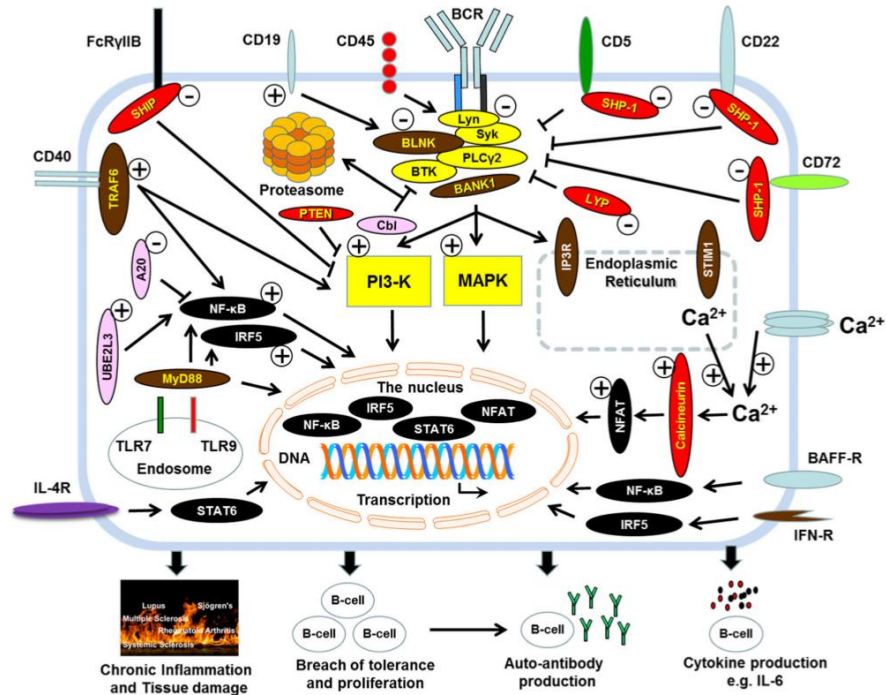
MAP Kinazlar ise büyüme faktörleriyle aktifleşen ve çekirdeğe transloke olan serin ve treonin protein kinazlardır (47). Aktive edildiklerinde MAPK'lar çekirdeğe gider ve transkripsiyon faktörlerinin DNA'ya bağlanmasını sağlarlar. MAPK ailesinde üç alt grup vardır: ERK'ler (alt tipleri 1, 2, 4) (ekstraselüler sinyalle düzenlenen kinaz), P38 (alt tipleri α , β , γ , δ ve 3) ve Jnk (alt tipleri 1, 2, 3) (cJun NH2-terminal kinaz).

ERK aktivasyonuna, iki protein kinaz aracılık eder: Raf ve ardından MEK (MAP kinaz veya ERK kinaz). Bir büyüme faktörünün reseptörünün uyarılması GTP-bağlayan ve Raf'la etkileşen protein Ras'ın aktivasyonuna neden olur. MEK'i fosforile ve aktive eder, o da serin ve treonin kalıntılarından fosforillemek suretiyle ERK'i aktive eder. ERK de çekirdekteki ve sitozoldeki hedef proteinleri fosforiller. P38, MAPK ve Jnk; mitojenlere ek olarak genotoksik, hipoksik, ozmotik veya oksidatif hücrel stres uyarılarıyla da aktive olur ve hücre büyümesinin aksine apoptozu da tetikleyebilir (41, 46, 48).

JAK-STAT yolağında STAT (transkripsiyonun sinyal ileticileri ve aktivatörleri) proteinleri stoplazmada inaktif halde bulunan, SH2 domainine sahip proteinlerdir. JAK kinazlara SH2 domaini aracılığı ile bağlanarak fosforillenirler. Fosforillenmiş STAT proteinleri dimerleşir ve çekirdeğe transloke olarak hedef genlerin transkripsiyonunu etkinleştirir (41). Bu yolak hematopoetik hücre gelişiminde rol oynar. JAK2 mutasyonlarında myeloproliferatif bozukluklar görülür. STAT3 ise yardımcı T hücrelerinin farklılaşmasında görev alır ve bozukluklarında enflamatuvar hastalıklar görülür (49, 50).

B lenfosit hücre içi yolağı

B lenfositler etkin bir bağışıklık sistemi için oldukça önemlidir. T hücrelerine antijen sunarlar, sitokinler salgırlar ve antikor üretirler. Yetersiz yanıt ya da otoaktif yanıt çeşitli immün sistem hastalıklarına neden olabileceğinden tüm bu aşamalar kritik kontrol noktaları ile düzenlenirler (Resim 1) (51).



Resim 1: B lenfosit hücre içi yollar -Taher'den (51).

B lenfosit reseptörü (BCR), diğer Toll like reseptörler (TLR'ler), kostimülatuar/inhibitör moleküller ve sitokin reseptörleri gibi tanıma reseptörleri dahil, BCR ve diğer yardımcı uyarıcılar yoluyla iletilen yüksek koordine edilmiş ve entegre hücre içi sinyalleşme, BCR'nin düzgün bağlanması ve çalışmasını sağlamaktadır (52).

BCR; Ig- α ve Ig- β (CD79a ve CD79b olarak da bilinirler) heterodimerleriyle birlikte BCR kompleksini oluşturur. Bu Ig- α ve Ig- β 'nin sitoplazmik domainlerinde ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activation motifs) bulunur. ITAM'lerin aktivasyonu, dalak tirozin kinaz (Syk) alımı ve fosforilasyonu için bir bağlanma bölgesi oluşturur. Bu bölgelerin fosforilasyonu ile Syk aktifleşerek lenfosit proliferasyonu kaskadını başlatır. Aynı zamanda diğer koreseptörleri aktive eder. Src tirozin kinaz ailesine ait Lyn ITIM' i fosforile ederek (immunoreceptor tyrosine-based inhibition motifs) ITAM aktivasyonunu regüle eder (53).

CD45, 507 (Y-507) konumundaki bir tirozini fosforilleyerek Lyn aktivasyonunu düzenleyen bir membran protein tirozin fosfatazdır. Lyn'nin katalitik

bölgesini ortaya çıkaran ve otofosforilasyonu teşvik eden bir proformasyonel değişime neden olur. Lyn'e ek olarak CD45, Janus kinazlar (JAK'lar) gibi diğer kinazların aktivasyonunu da düzenler ve böylece sitokin sinyalizasyonunu da etkiler. Lyn ilişkili kusurlarda aberran B lenfosit yanıtı ve otoimmün hastalıklar görülebilir. Benzer şekilde Lyn aktivasyonu ile inositol 1,4,5 trifosfat reseptörü aracılı kalsiyum salınımı ile BCR aktivasyonu sağlayan BANK1 regülasyonundaki bozukluklar da otoimmün hastalıklara neden olabilir. Dördüncü kromozomda kodlanan BANK1 geni B lenfositte spesifik bir iskelet proteinidir ve intraselüler alanda BCR aracılı kalsiyum mobilizasyonunda görev alır. Sistemik lupus eritematozus (SLE)'de bu genin mutasyonunun gösterildiği hastalar vardır. Ayrıca BANK1 polimorfizmi otoimmün hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. BLNK (B cell linker) geni de B lenfosit gelişiminde rol oynayan sitoplazmik bir adaptör görevindedir. ALL ve bazı AML türlerinde rolü olduğu gösterilmiştir (54, 55).

BCR kompleksine antijen bağlanması sonucu PLC aktivasyonu ile PIP2 parçalanması sonucu DAG ve IP3 oluşur. DAG, Ras/ Rap guanyl-releasing proteinin sisteinden zengin bölgesine bağlanır ve rat sarcoma (Ras), ras ilişkili protein (Rap) GTPaz, serine/ treonin protein kinaz C (PKC) ve protein kinaz D'yi (PKD) aktifleştirir. IP3 ise hücre içi kalsiyumu artırarak kalsinörin (protein fosfataz 2B) aktivasyonunu tetikler. Kalsinörin ise Nuclear factor of activated T cells (NFAT) olarak bilinen transkripsiyon faktör ailesinin hücre içinde yerleşimini regüle eder. Çekirdekte, NFAT'lar, IL-2, IL-4, IL-10, tümör-nekroz faktörü alfa (TNF α) ve interferon gama (IFN γ) dahil olmak üzere hedef genlerin transkripsiyonunu düzenlemek için diğer transkripsiyon faktörleri ile kompleksler oluşturur. CD21-aracılı Ca²⁺ sinyalizasyonu, otoantikor üretimine yol açan B lenfosit toleransının ihlalinde önemli bir rol oynar (56, 57).

Na⁺/K⁺ATPaz; sinir ve kas hücrelerinde aksiyon potansiyeline ulaşmak için gerekli elektrokimyasal gradiyenti sağlayan iyon geçişinin yapıldığı başlıca integral proteindir. Membran kanal proteinlerini kodlayan genlerden ATP1B3 geni Na⁺/K⁺ATPaz ailesinin bir beta zincir proteini subunitini kodlar (58).

TGFB1 geni Transforming Growth Factor beta (TGF- β) sitokinini kodlar ve dokularda fibrozise giden süreçlerle alakalıdır. Mutasyonunda kistik fibrozis gibi

hastalıklar ortaya çıkar (59). İleri demiyelinizasyon dönemlerinde, kronik plakların patogeneğinde rol alabilir. DGKB geni ikincil mesajcı DAG intraselüler konsantrasyonunu düzenleyen DAG kinazı kodlar. İnsülin direnci ve tip 2 Diyabetes Mellitus patogeneğinde önemlidir (60).

2.6 PATOGENEZ

Bir MS plağında hasarlanmış miyelin kılıf makrofajlar tarafından fagosite edilir ve lizozomlar tarafından yıkılır. Çeşitli immünglobulinler, kemotaktik ajanlar, kompleman ve diğer bağışıklık reseptörleri aracılı gerçekleşir. Farklı boyuttaki miyelin proteinleri farklı zamanlarda yıkılır. CNPaz, MOG (miyelin oligodendrosit glikoprotein), MAG (miyelin asosiye glikoprotein) gibi küçük proteinler daha çabuk yıkılırken PLP, MBP gibi büyük proteinlerin yıkımı 10 güne kadar uzayabilir ve geç aktif plaklar içerisinde izlenebilirler. İnaktif plaklarda ise tamamen nötralize edilmiş miyelin kılıfa ait lipid parçacıkları bulunur (61). Plakların sınıflandırılması temel olarak plağın aktif olup olmadığına, yaşına ve miyelinizasyon durumuna göre yapılır (61, 62).

Aktif plaklar; aksonların görece korunduğu, miyelin kılıfların yıkım ürünleri ile dolu makrofajların infiltre ettiği, perivasküler ve parenkimal T ve bir miktar B lenfositlerin de bulunduğu plaklardır. Oligodendrositlerin kısmi hasarı ve erken remiyelinizasyon alanları da izlenebilir. Reaktif astrositoz görülebilir (61). Kronik aktif plaklar ise merkezde gliozisin izlendiği, miyelin kılıf içeren makrofajların ise plak sınırlarında lokalize olduğu hiposellüler, inaktif plaklardır. Sönmekte olan (smoldering) plaklar ise plak sınırlarında az sayıda makrofaj içeren kronik plaklardır. Bu evreden sonra plaklar artık inaktive olur ve remiyelinizasyon gözlenmez. İnaktif plaklar miyelin kaybının çok olduğu hatta önemli miktarda akson ve oligodendrosit kaybının eşlik ettiği plaklardır. Remiyelinizasyonun izlendiği keskin hatlara sahip plaklar ise gölge plaklar olarak adlandırılır ve iyi prognoza işaret eder (61). Preaktif plaklar ise normal görünen beyaz cevherde izlenen aktive makrofajların toplandığı ve plak gelişimine öncü olduğu düşünülen alanlardır (63).

MS plaklarında demiyelinizasyonu inceleyen araştırmacılar tarafından her hastada demiyelinizasyonun farklı paternlerde geliştiği izlenmiş ve dört farklı patern tespit edilmiştir.

Patern 1: Bu paternde aktive olmuş makrofajların salgıladığı TNF alfa, nitrik oksit gibi toksik maddelere bağlı miyelin yıkımı gözlenmiştir. Makrofajlara bağlı demiyelinizasyon izlenir. Oligodendrositler ve remiyelinizasyon gözlenebilir. Kompleman ve immünglobulin birikimi gözlenmez.

Patern 2: Bu paterndeki lezyonlar MOG’a karşı duyarlanma gösterir ve miyelin hasarının izlendiği yerlerde immünglobulin ve kompleman birikimi eşlik eder.

Patern 3: bu paternde ise lezyonlar makrofaj, aktive mikrogliya ve T hücrelerinden zengin bir inflamasyon gözlenir. Bu paternde MAG ve oligodendrositlerin belirgin bir kaybı vardır. Buna karşın minimal remiyelinizasyon tabloya eşlik eder.

Patern 4: Patern 3’teki gibi hücreden zengin infiltrasyon izlenir. Ancak bu infiltrasyon alanında MAG kaybı, kompleman ve immünglobulin birikimi izlenmez. Lezyona komşu beyaz cevherde yer alan oligodendrositlerin apoptoz dışı ölümü izlenir. Az sayıda primer progresif MS’li hastada tanımlanmıştır ve oldukça nadir görülür (64).

2.7 KLİNİK BULGULAR VE SEMPTOMLAR

MS’de; beyin, spinal kord veya optik sinirin herhangi bir yerinde ortaya çıkabilmesi nedeniyle bu bölgelerin tutulumuyla ilişkili her türlü semptom görülebilir.

MS ataklarla seyreder. Ataklar genellikle 24 saatten fazla süren yeni bir nörolojik semptomun ortaya çıkması olarak tanımlanır ve bir önceki atakla arasında en az bir ay olması gerekir (65, 66). Atak belirtileri olan semptomlar saatler, günler içerisinde artar ve tipik olarak da 2-6 hafta sürer ve sonrasında düzelir. Atakların %40’ında kalıcı sekeller ortaya çıkabilir (67).

Motor bulgular;

Kortiko–spinal tutulum en sık omurilikte yan kordonun etkilenmesi ile olur. Ancak kortiko-spinal yol piramid, bazis pontis, serebral pedinkül, internal kapsül ve derin hemisferik ak madde de tutulabilir (68). Klinik olarak sıklıkla ekstremitelerin distalinde güçsüzlük şikâyeti ile bulgu verir. Alt ekstremiteler daha çok etkilenir. Derin tendon refleksleri artmış olarak bulunur. Kısaca hastalarda paraparezi/pleji, hemiparezi/pleji, kuadriparezi/pleji, spastisite, ağrılı spazm ve kramplar, klonus, huzursuz bacak sendromu ve düşük ayak görülebilir (69).

Duyusal bulgular;

MS hastalarında en sık rastlanan semptomlar duysal semptomlardır. Ekstremit distallerinde uyuşma, karıncalanma, yanma, batma şeklinde parestezik yakınmalar sık görülür. Duyu belirtileri başlangıçta %21-55 iken kronik hastalarda %52-70 oranında görülür. Genelde sübjektif olduklarından geç fark edilip uzun süre devam edebilir.

Kalıcı duyu kayıpları sıklıkla alt ekstremitelerde derin duyuğun etkilenimi; vibrasyonda azalma ve pozisyon duyu kayıpları şeklinde olur ve objektif olarak muayenede saptanabilir.

Servikal kord plaklarına bağı hastalarda Lhermitte bulgusu izlenebilir. Boynun ani öne fleksiyonunda omurilikte, kol ve bacaklarda ani elektriklenme, çarpılma hissidir. Lhermitte bulgusu MS'e özel değildir. Servikal bölgedeki inflamasyon, disk ve tümör basılarında da görülür (68-70).

Görsel semptomlar;

Optik nevrit MS'in en eski semptomlarından biridir. İlk atak olarak görölme sıklığı oldukça yüksektir. Görme keskinliği ve kontrast duyarlılığının yanı sıra görme alanı bozuklukları da izlenebilir. Genellikle 6 ila 12 hafta sürer. MS'li hastaların yaklaşık yarısında ilk atağı takip eden 10 yıl boyunca optik nevrit nüksü izlenebilir (71).

MS'li insanlar yaşlandıkça renk ayırımında bozulma daha fazla görülür. MS ayrıca hemianopsiye neden olabilir; iyileşme derecesi de kapsamına bağı olarak değişir.

MS ile en sık ilişkilendirilen okülomotor tutulum ise internükleer oftalmoplejidir. Çift görme şikayetine neden olur.

MS'li bireylerde karşılaşılan diğer semptomlar; okuma güçlüğü, osilopsi (sabit cisimler hareket ediyor gibi görünmektedir) ve oküler dismetridir (72).

Kognitif ve Psikiyatrik Bulgular;

Depresyon ve bipolar bozukluk sık görülür. İntihar girişimi normal popülasyondan daha fazladır. Kognitif yıkım hastalık başlangıcından itibaren başlar, hastalık ilerledikçe kognitif yıkım artar. Kognitif yıkım genelde beyin atrofisi ile paralel seyreder (68, 70).

Yorgunluk ve Uyku Bozuklukları;

Yorgunluk en sık görülen belirtilerden biridir. Hastaların %78 sinde görülür. Uyku bozuklukları normal popülasyona göre 3 kat fazladır. Uyku bozuklukları depresyonla ilişkilidir. Nokturnal spazmlar uyku sorunları yapabilir. Nadiren narkolepsi olguları bildirilmiştir (68, 70).

Mesane, Bağırsak ve Seksüel Bozukluklar;

Hastalık seyrinde miksiyon ve defakasyon bozuklukları %78 oranında görülür. Hastalar sık idrara çıkma, yetiştirememe, idrar kaçırmadan yakınırlar. Detrisitol-eksternal sfinkter dissinerjisi idrar retansiyonu yapar. Seksüel semptomlar yaygındır. Erkeklerde erektil işlev bozukluğu, ejakülasyon sorunları olabilir. Her iki cinste libido azalabilir, kadınlarda orgazm olamama ve lubrikasyon sorunu olabilir (68, 70).

Paroksizmal Bulgular;

Tonik spazm, distonik postur, paroksizmal dizatri, hemifasiyal spazm, trigeminal nevralji görülebilir. Epilepsi %5-8 oranında görülür (68, 70).

2.8 KLİNİK MS TİPLERİ

MS klinik tipleri Lublin ve arkadaşları tarafından 2013 yılında klinik izole sendrom (KİS), relapsing (atakl) MS ve progresif (kötüleşen) MS olarak üç başlık altında tanımlanmıştır. Bu temel seyirler içerisinde hastalık aktivitesinin (atak

gelişmesi, MRG’de lezyon aktivitesi) ya da hastalık ilerlemesi/özürlülüğün giderek artması hastalığın alt seyirlerini belirlemede önem kazanmıştır. Yeni tanımlara göre ise progresif relapsing terimi artık kullanılmamaktadır, bu hastalar progresif-aktif hastalar olarak nitelendirilmişlerdir. KİS, MS fenotipleri arasına sokulmuştur. Radyolojik izole sendrom klinik belirti ve bulgulara sahip olmayan ancak kranial görüntülemelerde demiyelinizan karakterde lezyonlara sahip olan hastaları belirtmek için kullanılmaktadır. Son sınıflamada ise MS fenotipleri arasında sayılmamıştır.

- KİS: İzole optik nöropati, spinal tutulum, beyin sapı sendromu, daha az sıklıkla hemisferik tutulum şeklinde klinik bulgu vererek ortaya çıkan, kranial görüntülemelerde ise demiyelinizan aktif ya da sessiz lezyonların gözlendiği ilk nörolojik tablo KİS olarak isimlendirilmiştir.

- Ataklarla seyreden MS (RRMS): tam ya da tama yakın düzelme görülen ataklarla seyreden ve ataklar arasında hastalıkta ilerlemenin gözlenmediği MS alt tipidir.

- Progresif seyreden MS (PRMS): Atak ve iyileşmeler ile giden ortalama 5-6 yıllık erken dönem sonrası atak sayısının azaldığı, ancak ataklar sonrası düzelmenin az olduğu, artık atakların sekel bıraktığı ve özürlülüğün giderek arttığı MS alt tipidir. Başlangıçtan itibaren ataklar yaşansa da sürekli bir özürlülük artışı gözlenebilir veya iyileşme kaydedilmeden, başlangıçtan itibaren hastalığın kötüleşmesi gözlenebilir.

-Benign MS; nadir atakların izlendiği, ataklar sonrası sekel kalmayan ve MRG’de düşük lezyon yükünün saptandığı retrospektif olarak tanı konan ms alt tipidir. İlk ataktan yaklaşık 15 yıl sonra “Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği” (EDSS) skorları ≤ 3 olan hastalar benign MS olarak kabul edilir.

Aktif hastalık; klinik olarak tam düzelen ya da özürlülük bırakan atakların olduğu ve/veya manyetik rezonans görüntülemelerde (MRG) T1 incelemede kontrast tutan ve/veya T2 incelemelerde hiperintens yeni lezyon gelişmesi olarak tanımlanmaktadır (73).

2.9 PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Birçok klinik ve demografik faktörün prognoz üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (Tablo 1).

Tablo 3: MS'te Prognostik faktörler

İYİ PROGNOZ	KÖTÜ PROGNOZ
Beyaz ırk	Afro-Amerikan ya da beyaz ırk dışı ırklar
Monofokal başlangıç	Multifokal başlangıç
Optik nörit ya da izole duysal tutulum ile başlangıç	Motor, serebellar ya da sfinkter tutulumu ile başlangıç
İlk 2-5 yıl içinde düşük relaps sayısı	İlk 2-5 yıl içinde yüksek relaps sıklığı
İkinci atağa kadar geçen sürenin uzun olması	Ataklar arası sürenin kısa olması
Beşinci yılda düşük EDSS	Beşinci yılda yüksek EDSS
MRG'de düşük lezyon yoğunluğu	Yüksek MRG yükü. ≥ 2 kontrast tutan lezyon, ≥ 9 T2 lezyon varlığı
OKB negatifliği	OKB pozitifliği

2.10 TANI KRİTERLERİ

MS tanısı koyabilmek için, SSS lezyonlarının zamanda ve alanda yayılımının gösterilmesi ve benzer kliniğe sahip diğer patolojilerin klinik ve/veya inceleme yöntemleri ile dışlanması gerekmektedir.

Bazı olgularda tanı bazen, klinik ve radyolojik takip sonunda kesinleştirilir. Daha önce radyolojik izole sendrom olarak MS alt tipi olarak kabul edilen olgular son yayınlanan kılavuzda MS olarak kabul edilmemekte ancak 1/3'ü 5 yılda MS'e dönüştüğü için bu hastalarda klinik ve radyolojik takip önerilmektedir.

Kesin MS tanısını koymayı sağlayacak patognomonik bir klinik veya laboratuvar bulgu olmadığı için ilk kez 1965 yılında Schumacher paneli ile kesin MS tanı kriterleri belirlenmiştir. Tanıda asıl olan SSS'deki hastalığın klinik olarak zamanda ve alanda yayılımının gösterilmesidir. 1983 yılında geliştirilen Poser tanı kriterleri Schumacher kriterlerinin yerini almış ve uzun yıllar MS tanısında kullanılmıştır (Tablo 2). Poser kriterlerinde laboratuvar bulguları da tanı kriterleri arasına alınmıştır. Beyin omurilik sıvısında (BOS) oligoklonal band (OKB) varlığı, MRG ve VEP, SEP gibi uyarılmış potansiyeller de tanı kriterleri arasına alınmıştır (74).

Tablo 4: Poser kriterlerine göre MS klasifikasyonu (1983)

KESİN MS	OLASI MS
Klinik olarak kesin MS	Klinik olarak olası MS
A1: İki atak, iki ayrı lezyona ait muayene bulgusu. A2: İki atak, bir lezyona ait muayene bulgusu ve başka bir lezyona ait paraklinik bulgu Laboratuvar destekli kesin MS B1: İki atak, bir lezyona ait muayene bulgusu veya paraklinik bulgu ve bir BOS bulgusu B2: Bir atak, iki ayrı lezyona ait muayene bulgusu ve BOS bulgusu B3: Bir atak, bir lezyona ait muayene bulgusu, bir başka lezyona ait paraklinik bulgu ve BOS bulgusu	C1: İki atak, bir lezyona ait muayene bulgusu. C2: Bir atak, iki ayrı lezyona ait muayene bulgusu C3: Bir atak, bir lezyona ait muayene bulgusu ve başka bir lezyona ait paraklinik bulgu Laboratuvar destekli olası MS D1: İki atak ve BOS bulgusu

Not: Paraklinik bulgu: MRG veya nörofizyolojik testlerle tespit edilen anormal bulgu

BOS bulgusu: Ig G indeksi artışı veya Oligoklonal bant varlığı

Yıllar içerisinde bu oluşturulan kriterler üzerinde değişiklikler yapılmış en son 2017 yılında revize edilen Mc Donald kriterleri yayınlanmıştır (Tablo 3) (75).

Tablo 3: Mc Donald kriterleri 2017 (thompson ve arkadaşları)

Atak	Objektif klinik bulgulu lezyon sayısı	MS tanısı için gerekli ek veri
≥ 2 atak	≥ 2	Yok ^a
≥ 2 atak	1+ öyküde başka bir alandaki lezyona ait bir atak ^b	Yok ^a
≥ 2 atak	1	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ^c ile mekanda yayılımın gösterilmesi
1 atak	≥ 2	Ek bir klinik atak veya MRG ^d ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB varlığı
1 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ^c ile mekanda yayılımın gösterilmesi ve ek bir klinik atak veya MRG ^d ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB varlığı
Sinsi progresyon	1 yıl klinik progresyon (retrospektif veya prospektif, ataktan bağımsız olarak)	Aşağıdakilerin 2'si • MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal veya infratentoryal) alanlarda ≥ 1 lezyon • Spinal kordda ≥ 2 lezyon • BOS-spesifik OKB ^e varlığı
^a : Mekanda ve zamanda yayılımı göstermek için ek bir teste gerek yoktur. Ancak beyin MRG tüm hastalara yapılmalıdır. Tanıyı destekleyecek yetersiz klinik ve MR bulguları olanlarda, tipik KİS olmayanlarda, atipik özellikleri olan hastalarda ek olarak spinal kord MRG ve BOS tetkiki yapılmalıdır. Bu tetkikler yapılamadıysa ya da negatifse MS tanısı koymadan önce dikkat edilmeli ve alternatif tanılar göz önünde bulundurulmalıdır.		

^b: Atak için objektif nörolojik bulgular temelinde konulmuş klinik tanı en güvenilirdir. Öyküdeki atağa ait dökümanate edilmiş objektif nörolojik bulgular yoksa, öykü enflamatuvar demyelinizan olaya ait tipik semptom ve klinik gelişim özelliklerini içermelidir. Ancak en az bir atak objektif bulgularla desteklenmelidir. Objektif kanıtların yokluğunda dikkatli olunmalıdır.

^c: MRG'de alanda yayılım; MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentoryal ve spinal kord) 4 alanın ≥ 2 'sinde ≥ 1 lezyon olması.

^d: MRG'de zamanda yayılım; herhangi bir zamanda çekilen MRG'de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların aynı anda bulunması veya takip MRG'sinde ilk MRG (çekildiği zamandan bağımsız olarak) referans alındığında yeni bir T2 hiperintens lezyonun ya da kontrast tutan lezyonun olması.

^e: BOS-spesifik OKB varlığı zamanda yayılımı göstermez ama tanıda onun yerine geçer.

MS: Multipl skleroz, SSS: Santral sinir sistemi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, BOS: Beyin omurilik sıvısı, OKB: Oligoklonal band

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 (73).

2.11 AYIRICI TANI

Merkezi sinir sisteminin farklı alanlarına ilişkin işlev kaybına yol açan, spontan olarak düzelebilen az sayıda nörolojik hastalık vardır. Bununla birlikte MS'in çarpıcı heterojenitesi yüzünden özellikle hastalığın ilk aktif yıllarında birçok hastalık multipl skleroza benzeyebilir (Tablo 4) (76).

Tablo 4: MS ile ayırıcı tanıya giren hastalıklar

İnflamatuar hastalıklar
Granümatöz anjiitis
Sistemik lupus eritematozus
Sjögren hastalığı
Behçet hastalığı

Poliarteritis nodosa Paraneoplastik ensafalomiyelopatiler Akut disemine ensefalomiyelopati Postinfeksiyöz ensefalomiyelitler
İnfeksiyöz hastalıklar
Lyme hastalığı İnsan T-hücre lenfotropik virus tip 1 enfeksiyonu (HTLV-I) HIV enfeksiyonu Progresif multifokal lökoensefalopati Nörosifiliz
Granülomatöz hastalıklar
Sarkoidoz Wegener granülomatozu Lenfomatoid granülomatozis
Genetik miyelin hastalıkları
Metakromatik lökodistrofi Adrenolökodistrofi
Diğer
Spinocerebellar bozukluklar Kraniyovertebral anomaliler Vitamin B12 eksikliği

2.12 TEDAVİ

Multipl sklerozda bilinen tam iyileştirici ve önleyici bir tedavi yoktur. Günümüzde uygulanan tedaviler atak sıklığını azaltmaya, ataklardan kaynaklanan özürlülüğü ve ilerleyici kötüleşmeyi engellemeye yöneliktir. Bu amaçlarla yapılan tedavi 3 başlık altında incelenebilir.

Atak Tedavisi

Akut atak, 24 saatten uzun süren, beyaz cevheri etkileyen fokal klinik bulgu veren tablolardır. Tipik olarak birkaç gün boyunca progresyon göstermeye devam eder, bir haftadan önce maksimuma ulaşır, daha sonra ortalama 30 günde yavaşça azalır. Atak tanısı kesin konulmadan önce hastada araya giren enfeksiyon tablosu varsa ayırddedilmelidir.

Atak tedavisinde kortikosteroid kullanılır. Anti-inflamatuar ve immunsupresif etkileri olup MS de klinik relaps süresini kısaltırlar.

Her atak tedavi gerektirmeyebilir. Buna hastanın klinik durumuna göre karar verilir. Atak tedavisinde doz miktarı ve süresi tartışmalı olmakla birlikte yüksek doz metilprednizolon tedavide etkilidir. Kortikosteroid tedavisine alternatif olarak plazmaferez ve intravenöz immünglobulin de kullanılabilir (77).

Koruyucu tedaviler

Atakların tedavisinde kortikosteroid kullanılırken, yeni atakların olmasını ve hastalığın progresyonunu önlemek amaçlı koruyucu tedaviler verilir. MS’da demyelinizasyon, aksonal kayıp ve kortikal atrofinin hastalığın erken evrelerinden itibaren ortaya çıktığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. İmmun modülatuar tedaviler (IMT) hastalık seyrini yavaşlatan, özürllülüğü geciktiren tedavilerdir (78, 79).

Yapılan kontrollü çalışmalar IMT’lerin özellikle ataklarla seyreden MS olgularında etkili olduğunu, atak sayısını, MR lezyon oranını azalttığını ve olasılıkla da özürllülüğü geciktirdiğini göstermiştir (77). Bu nedenle IMT’nin MS olgularında erken dönemde başlanması görüşü giderek ağırlık kazanmıştır (80).

İnterferon beta (İFN β)

İFN β antiinflamatuvar sitokinleri (İl-10 ve İl-4) artırarak, proinflamatuvar sitokinleri (İFN γ , TNF α) baskılayarak etki eder (81). İFN β ayrıca; mononükleer fagositler tarafından serbest oksijen radikallerinin üretilmesini bloke eder, MHC sınıf II moleküllerinin üretimini baskılar (82).

İFN- β 1a: Doğal insan İFN- β yapısına benzer. Haftada üç gün subkutan 6 milyon ünite (22 μ g) veya 12 milyon ünite (44 μ g) uygulanabilir.

İFN- β 1a: Genetik olarak insan geni ile yapılandırılan glikolizerekombinant

peptiddir. Haftada bir gün 30 µg (6 milyon ünite) intramuskuler (IM) olarak uygulanır.

IFN-β 1b: ABD’de FDA tarafından onaylanan ilk ilaçtır. Günaşırı 0,25mg (8 milyon ünite) subkutan (SC) olarak uygulanır.

Glatiramer asetat

Glatiramer Asetat (GA) dört aminoasitten oluşan (L-glutamik asit, L-lisin, L-alanin, L-tirozin) bir polipeptittir. Antijene spesifik supressor T hücrelerinin indüksiyonu, antijen sunumunun inhibisyonu, Th1’den Th2’ye geçişi sağlayarak etki gösterir (83, 84).

Teriflunomid

Teriflunomid leflunomidin (HWA 486) aktif metabolitidir. İnflamasyonu azaltan leflunomid, uzun yıllardan beri romatoid ve psöriatik artritte kullanılmaktadır. İlaç biyolojik etkisini %95 oranında teriflunomide dönüşerek ortaya çıkarmaktadır. Teriflunomid dihidroorotat dehidrogenazı (DHODH) geri dönüşür şekilde inhibe ederek, primidin sentezini bozmaktadır. Bu sayede temel olarak hücre proliferasyonunu engellemektedir (85). Bir çalışmada teriflunomidin (A77 1726) in vivo ortamda antijen sunucu hücreler ve T hücreleri arasındaki ilişkiyi bozarak, yeni bir mekanizma ile immünosupresif etkisinin olduğunu bulmuşlardır (86).

Fingolimod

Fingolimod etkisini S1P1 (sfingozin-1-fosfat reseptör-1) reseptörü üzerinden T hücrelerinin lenfoid dokulardan ayrılıp perifere çıkmasını engelleyerek göstermektedir. Fingolimod bu şekilde total T lenfosit sayısını azaltmadan işlevsel immünmodülasyon yapmaktadır (87).

Dimetilfumarat (DMF)

Dimetilfumarat 60 yılı aşkın süredir psöriasis tedavisinde kullanılmaktadır. Bağışıklık sistemini baskılayarak etkisini gösterir. Tedavi alan hastaların kontrast tutan lezyon sayısı ve yeni T2 lezyon yükü gibi radyolojik parametrelerinde de tedavi lehine belirgin farklılıklar vardır (88).

Natalizumab

Natalizumab, nötrofiller dışında tüm lökositlerin yüzeylerinde bulunan integrin VLA-4 adezyon kompleksini bloke edip lökositlerin adezyonu ve aktive T hücre, B hücre ve monositlerin kan beyin bariyerini geçişini engelleyen, humanize monoklonal antikordur. Bir ve ikinci yıldan sonra nüks sıklığı yaklaşık 2/3 azalmış olup natalizumab hastalık ilerlemesini anlamlı derecede geciktirmiştir (89). Progresif multifokal lökoensefalopati görülmesi nedeniyle daha önce kullanımı durdurulmasına rağmen sonradan tekrar kullanılmaya başlanmıştır (90).

Alemtuzumab

Alemtuzumab T ve B lenfositler üzerinde yoğun olarak bulunan CD52 proteinini seçici olarak hedef alan humanize bir monoklonal antikordur. IV alemtuzumab ile yaygın ve kalıcı lenfosit deplesyonu ardından B hücre ve sonunda T hücrelerinde yeniden çoğalma meydana gelir. B lenfositlerinde yeniden çoğalma immün aracılı yan etkilerin temelini oluşturduğu düşünülür. Doğal immünite hücreleri üzerinde geçici minimal etkisi vardır (91). 5 yıllık uzun dönem verileri, alemtuzumab ile yüksek oranda hastada, hastalık aktivitesinin (radyolojik ve klinik) görülmediğini göstermiştir (92).

Daclizumab

IL-2 reseptörünün alfa alt ünitesine (CD25) bağlanarak aktif T hücrelerinin etkinliğini azaltarak etkisini gösteren humanize monoklonal antikordur (91).

Rituksimab

B hücreleri üzerinde bulunan CD20 molekülüne karşı reaksiyon göstererek etkisini oluşturan kimerik bir monoklonal antikordur ve B hücrelerinin hem periferel kanda hem BOS'ta selektif olarak miktarını azaltır (91).

Ocrelizumab

Ocrelizumab B hücrelerinin CD20 molekülüne bağlanıp apoptozuna yol açarak dolaşımdaki B hücrelerini azaltmasıyla MS'te etkisini gösteren rekombinant

olarak elde edilmiş humanize bir monoklonal antikordur.

Plazmaferez ve intravenöz immünglobulin G (IVIG)

Hastanın plazmasının çıkarılması ve yerine kolloid kristaloidler gibi diğer sıvıların kullanılması esasına dayanır. Plazmaferez tedavisinde plazmadan antikor, immün kompleks, kriyoglobulin gibi moleküllerin uzaklaştırılması ve hasarın azaltılması hedeflenir. Steroide yanıtı olmayan, akut, ağır santral sinir sistemi demiyelinizan ataklarında plazma değişiminin hastaların %44'ünde klinik olarak belirgin iyileşme sağladığı gösterilmiştir (93).

Çalışmaların meta-analizinde yıllık atak hızında IVIG tedavisi plasebodan farklı bulunmamıştır (94).

Semptomatik tedavi

Multiple Skleroz hastalarında sık izlenen kronik belirtilerin varlığında kullanılan semptomatik tedaviler akut veya uzun vadeli tedavinin bir parçasıdır.

Spastisite: Baklofen, tizanidine, dantrolen, benzodiazepin ve botulinum toksini kullanılabilir. İlaç tedavisi başarısızsa dorsal rizotomi, myelotomi gibi cerrahi prosedürler uygulanabilir.

Tremor: İzoniazid (pridoksin ile), primidon, karbamazepin ve gabapentin gibi ajanlar kullanılmaktadır. Klonazepam ve propranolol da kullanılabilir. Tek taraflı ciddi tremorda ventrolateral talamotomi ve talamik stimülasyon yapılabilir.

Yorgunluk: Amantadin, metilfenidat, modafinil kullanılabilir.

Ağrı: Karbamazepin, difenilhidantoin, gabapentin ve trisiklik antidepresan gibi ajanlar kullanılabilir.

Nöbetler ve diğer paroksizmal semptomlar: Karbamazepin, valproat ve gabapentin gibi antikonvülzan ajanlar önerilir.

Konstipasyon: Diyet tedavisi ve laksatif ajanlar önerilir.

Mesane fonksiyon bozuklukları: Sık idrara çıkıyorsa, propantelin ve oksibutinin gibi antikolinergik ajanlar; enürezis varsa imipramin; üriner retansiyon varsa betanekol klorid (kolinerjik) kullanılabilir. Bu tedaviler etkisiz olursa kateterizasyon yapılabilir.

Cinsel işlev bozukluğunda: sildenafil önerilir.

Depresyon: Psikiyatristlerle birlikte tedavi edilmesi gerekir. Anksiyeteli durumunda benzodiazepinlerle birlikte kombine edilerek antidepresan ajanlar önerilebilir. SSRI'lar ve amitriptilin kullanılabilir (95).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Grubu

Bu çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniğinde takip edilen 26 MS hastası dahil edildi. Hastalar 2010 yılında revize edilen McDonald tanı kriterlerine göre seçildi.

Etik Kurul onaylı (12.03.2018 tarihli ve HNEAH-KAEK2018 /KK/31 onaylı) bu çalışmada donörlerin onayları alınarak çalışmaya ait gönüllü olur formu okutuldu ve imzaları alındı. Olguların demografik verileri, son genişletilmiş özürüllük durumu skalası 'Expanded Disability Status Scale' (EDSS) skorları, yıllık atak sayısı, progresyon indeksi, toplam atak sayısı, ilk atağın cinsi (optik sinir, medulla spinalis, diğer) ve oligoklonal bant (OKB) bilgileri kaydedildi. Hastanın bilişsel fonksiyonlarının değerlendirilmesi için Kısa Tekrarlanabilir Nöropsikolojik Batarya [Brief Repeatable Battery – Neuropsychology (BRB-N)] uygulandı. BRB-N; *Seçici Hatırlama Testi (SRT)*, *10/36 Spatial Recall Test*, *Sembol Sayı Modalitesi Testi (SDMT)*, *Paced Auditory Serial Additional Test (PASAT)* testlerini kapsamaktadır. Değerlendirmede BRB-N'ye ek olarak; *Stroop Testi*, *Kontrollü Sözcük Çağırışım Testi (COWAT)*, *9 Delik Testi*, *8 metre Yürüme* testleri uygulandı. Periferik kan örneklerinde B lenfosit hücre içi yolağı faktörleri ekspresyon çalışmaları Microarray PCR yöntemi ile bakıldı. Bulgular gruplar arasında istatistiksel yöntemlerle karşılaştırıldı.

3.2 İmmünofenotiplendirme Çalışmaları

Genel periferik kan hücre grupları (T, NK ve B hücreleri) ile B lenfosit alt grupları (naif, hafıza, plasmablast, plasma, ve düzenleyici B lenfositleri gibi) akım sitometrisi ile analiz edildi. Dondurulan PKMH'ler 37°C'de çözündürüldü ve bir defa RPMI-1640 ile yıkandıktan sonra tripan mavisi ışık mikroskopunda sayıldı ve canlılıkları belirlendi. Hücreler akım sitometri tüplerine 500,000 ve 1 milyon PKMH olacak şekilde 100µl boyama tamponu (PBS) içinde eklendi ve floresan işaretli monoklonal antikorlarla 30 dakika +4°C'de, karanlıkta inkübe edildi. İlk tüpte genel hücre gruplarının ayrımı için anti-insan CD3-FITC, CD16/CD56-PE, CD45-PerCP, CD19-APC (BD Trucount tüp katalog: 340334; BD Trucount mix: 342446BD Multitest™) antikorları kullanıldı. Diğer tüpte ise B hücre alt gruplarını belirlemek amacıyla anti-insan CD19-APC, CD27-FITC, CD24-PerCP, CD38-Alexa Fluor 700, CD138-PE, IgD-APC/Cy7 (Biolegend) antikorları kullanıldı. İnkübasyonun ardından hücreler PBS ile 1500 rpm'de 5 dak +4°C'de santrifüj yapılarak yıkandı ve üzerine eklenen okuma tamponu (150 µl PBS ve 150 µl %2 paraformaldehid) içinde 6 renkli akım sitometrisi (BD FACSAria II) cihazı ile değerlendirildi.

Akım sitometre için işaretlemesi yapılan hücrelerden arta kalanlarından RNA izole edildi. Bunun için, hücrelerin üzerine RNA lizis tamponu (RLT) eklendi. (<5x10⁶ hücre için 350 µl ve 5x10⁶-10⁷ hücre için 600 µl). Hücrelerin tampon içinde homojenizasyonu için 2 dakika vorteks uygulandı. Genomik DNA'yı (gDNA) uzaklaştırmak üzere RLT tamponu içindeki lizat oda ısısında gDNA kolonuna aktarıldı ve 12,000 rpm'de 30 saniye santrifüj edildi. Elde edilen sıvı miktarı kadar %70'lik etanol eklendi ve tekrar santrifüj edildi. Kolonun altına geçen sıvı atılıp ve kolon sıra ile 700 µl RW1 ve iki defa da 500 µl RPE ile yıkandı. Bu yıkamalar arasında 12,000 rpm'de 15 saniye santrifüj yapıp ve kolonun altına geçen sıvı atıldı. Son olarak kolona 30-50 µl RNaz ile muamele edilmiş steril distile su eklenip 12,000 rpm'de 1 dakika santrifüj edilerek RNA'nın kolondan ependorfa geçirilmesi sağlandı. RNA kalitesi ve miktarı spektrofotometrik olarak değerlendirildi ve örnekler -80°C'de saklandı.

3.3 İstatistiksel Analiz

Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov normalite testi ile değerlendirildi. Normal olmayan dağılım nedeniyle parametrik verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Spearman'ın korelasyon testi ile korelasyon çalışmaları yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Olguların Demografik Özellikleri

Araştırma kapsamına 20 RRMS ve 6 SPMS hastası dahil edilmiştir. Dahil edilen hastaların klinik ve demografik verileri Tablo 5'te özetlenmiştir. Hastalar arasında ilk atak optik nevrit olanların sayısı 10 iken kontrol grubunda supratentorial atak geçiren 8, beyin sapı atağı 6 ve spinal atak geçiren 2 hasta yer almaktadır. 8 hastada ise hastalığın başlangıcında görülmemesine karşın ilerleyen zamanlarda ON atağı izlenmiştir. Dahil edilen MS hastalarında genel ortalama ON atak sayısı 1.9 ± 1.8 (0-6 atak).

Tablo 5: MS hastalarının klinik ve demografik verileri

Yaş	41.4 ± 9.1
Cinsiyet (K/E)	20/6
MS tipi	20 RRMS, 6 SPMS
Hastalık başlama yaşı	26.7 ± 8.5
Hastalık süresi (yıl)	13.5 ± 4.2
EDSS	3.0 ± 1.3
Progresyon endeksi	0.2 ± 0.1
Atak sayısı	7.7 ± 3.9
Yıllık atak sayısı	0.6 ± 0.3
Genel ortalama ON atak sayısı	1.9 ± 1.8
İlk atak tipi (hasta sayısı)	

ON	10
Supratentorial	8
Beyin sapı	6
Spinal	2

Parametrik değerler ortalama $\pm$ standard deviasyon şeklinde verilmiştir.

K, kadın; E, erkek; RRMS, relapsing remitting multipl skleroz; SPMS, sekonder progresif multipl skleroz; EDSS, expanded disability status scale; ON, optik nevrit.

4.2 İstatistiksel verilerin değerlendirilmesi

İlk atak bugularının MS hastalarının klinik gidişatı ve kognitif disfonksiyonu üzerine etkisi olup olmadığını görmek amacıyla hastalar ilk atağı ON olanlar ve olmayanlar olarak ayrıldı.

İki grup arasında; yaş, cinsiyet, MS tipi, hastalık başlama yaşı, hastalık süresi, EDSS, progresyon indeksi, toplam atak sayısı ve yıllık atak sayısı açısından fark yoktu.

İlk atağı ON olan hastaların hastalık süresi boyunca diğer hastalara göre belirgin olarak daha fazla sayıda ON atağı geçirdiği gözlenmiştir (Tablo 6).

Tablo 6: İlk atağı ON olan ve olmayan MS hastalarının karşılaştırılması

	İlk atak ON+ (n = 10)	İlk atak ON- (n = 16)	p değeri
Yaş	41.1 $\pm$ 8.2	41.6 $\pm$ 9.9	0.499
Cinsiyet (K/E)	7/3	13/3	0.508
MS tipi (RRMS/SPMS)	8/2	12/4	0.768
Hastalık başlama yaşı	28.3 $\pm$ 6.3	25.8 $\pm$ 9.7	0.213
Hastalık süresi (yıl)	12.3 $\pm$ 3.6	14.3 $\pm$ 4.4	0.109
EDSS	2.7 $\pm$ 1.1	3.3 $\pm$ 1.4	0.128
Progresyon indeksi	0.2 $\pm$ 0.1	0.3 $\pm$ 0.2	0.285
Atak sayısı	7.0 $\pm$ 2.4	8.2 $\pm$ 4.6	0.378

Yıllık atak sayısı	0.6 ± 0.2	0.6 ± 0.4	0.470
ON atak sayısı	3.1 ± 1.7	1.3 ± 1.7	0.006
Nöropsikolojik ve motor performans testleri			
Sözel bellek Testi	8.4 ± 1.2	7.6 ± 1.6	0.069
Görsel mekansal bellek Testi,	4.6 ± 1.4	4.6 ± 1.9	0.477
Dikkati Sürdürme Ve Bilgiyi İşleme Hızı Değerlendirmesi	43.5 ± 8.4	33.4 ± 13.4	0.014
Symbol Digit Modalities Test	39.0 ± 11.8	31.4 ± 16.4	0.092
Verbal Akıcılık Ve Kategori Ayırımı Değerlendirmesi Testi	56.4 ± 17.6	47.8 ± 22.8	0.145
Stroop Testi (dakika)	55.2 ± 36.9	24.5 ± 21.9	0.431
9-delikli el beceri Testi (saniye)	21.8 ± 5.9	23.3 ± 4.9	0.369
8 metre yürüme testi (saniye)	7.3 ± 1.8	9.3 ± 5.9	0.108

Parametrik değerler ortalama ± standart deviasyon şeklinde verilmiştir.

K, kadın; E, erkek; RRMS, relapsing remitting multipl skleroz; SPMS, sekonder progresif multipl skleroz; EDSS, expanded disability status scale; kalın fontlu numaralar istatistiksel olarak anlamlı p değerlerini göstermektedir.

Hastalık süresi boyunca hiç ON geçirmeyen ve en az bir kez ON atağı geçiren hastaların yaş, cinsiyet, MS tipi, hastalık başlama yaşı, atak sayısı ve yıllık atak sayısı benzerdi.

ON atakları olan hastaların hastalık süresi daha uzun olmasına rağmen, hiç optik nevrit atağı geçirmeyen hastalara göre daha düşük EDSS skoru ve progresyon indeksi değerlerine sahipti. Bu farklılık sadece progresyon indeksi değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (Tablo 7)

Tablo 7: Hastalık süresi boyunca hiç ON geçirmeyen ve en az bir kez ON atağı geçiren hastaların karşılaştırılması

	En az bir kez ON atağı olan	ON olmayan atağı	p değeri

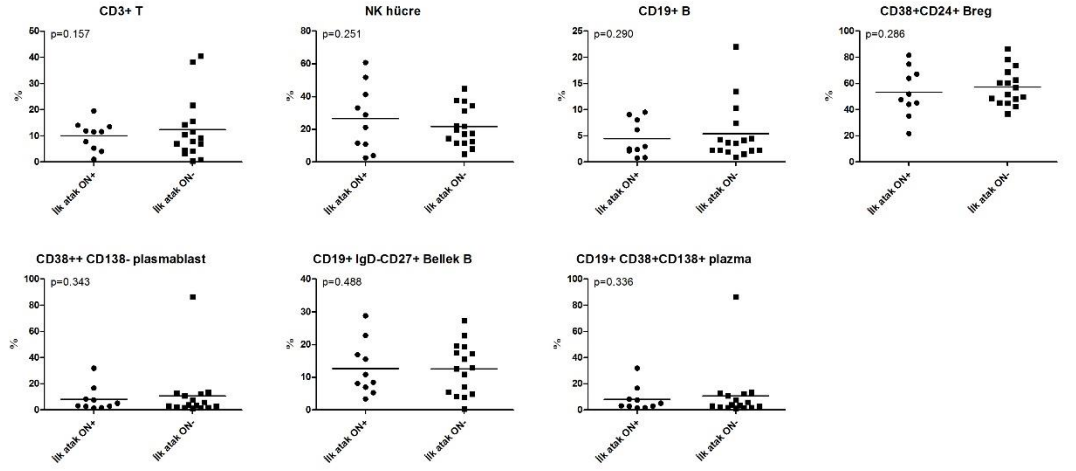
	(n = 18)	(n = 8)	
Yaş	39.9 ± 8.8	44.8 ± 9.5	0.120
Cinsiyet (K/E)	15/3	5/3	0.24 5
MS tipi (RRMS/SPMS)	15/3	5/3	0.245
Hastalık başlama yaşı	25.1 ± 7.5	30.5 ± 10.0	0.098
Hastalık süresi (yıl)	14.4 ± 4.6	11.6 ± 2.4	0.027
EDSS	2.8 ± 0.9	3.7 ± 1.9	0.113
Progresyon indeksi	0.2 ± 0.1	0.3 ± 0.2	0.047
Atak sayısı	8.5 ± 3.0	6.0 ± 5.3	0.120
Yıllık atak sayısı	0.6 ± 0.2	0.5 ± 0.5	0.370
Nöropsikolojik ve motor performans testleri			
Sözel bellek Testi	8.2 ± 1.5	7.3 ± 1.4	0.087
Görsel mekansal bellek Test,	4.9 ± 1.8	4.1 ± 1.4	0.139
Dikkati Sürdürme Ve Bilgiyi İşleme Hızı Değerlendirmesi	41.0 ± 11.2	29.0 ± 12.2	0.017
Symbol Digit Modalities Test	39.2 ± 11.6	23.4 ± 16.7	0.017
Verbal Akıcılık Ve Kategori Ayrımı Değerlendirmesi Testi	56.6 ± 18.1	38.8 ± 23.0	0.039
Stroop Testi (dakika)	55.4 ± 30.5	64.8 ± 24.5	0.235
9-delikli el beceri Testi (saniye)	22.0 ± 6.2	25.8 ± 5.4	0.107
8 metre yürüme testi (saniye)	7.2 ± 1.9	12.8 ± 9.0	0.095

Parametrik değerler ortalama ± standart deviasyon şeklinde verilmiştir.

K, kadın; E, erkek; RRMS, relapsing remitting multipl skleroz; SPMS, sekonder progresif multipl skleroz; EDSS, expanded disability status scale; kalın fontlu numaralar istatistiksel olarak anlamlı p değerlerini göstermektedir.

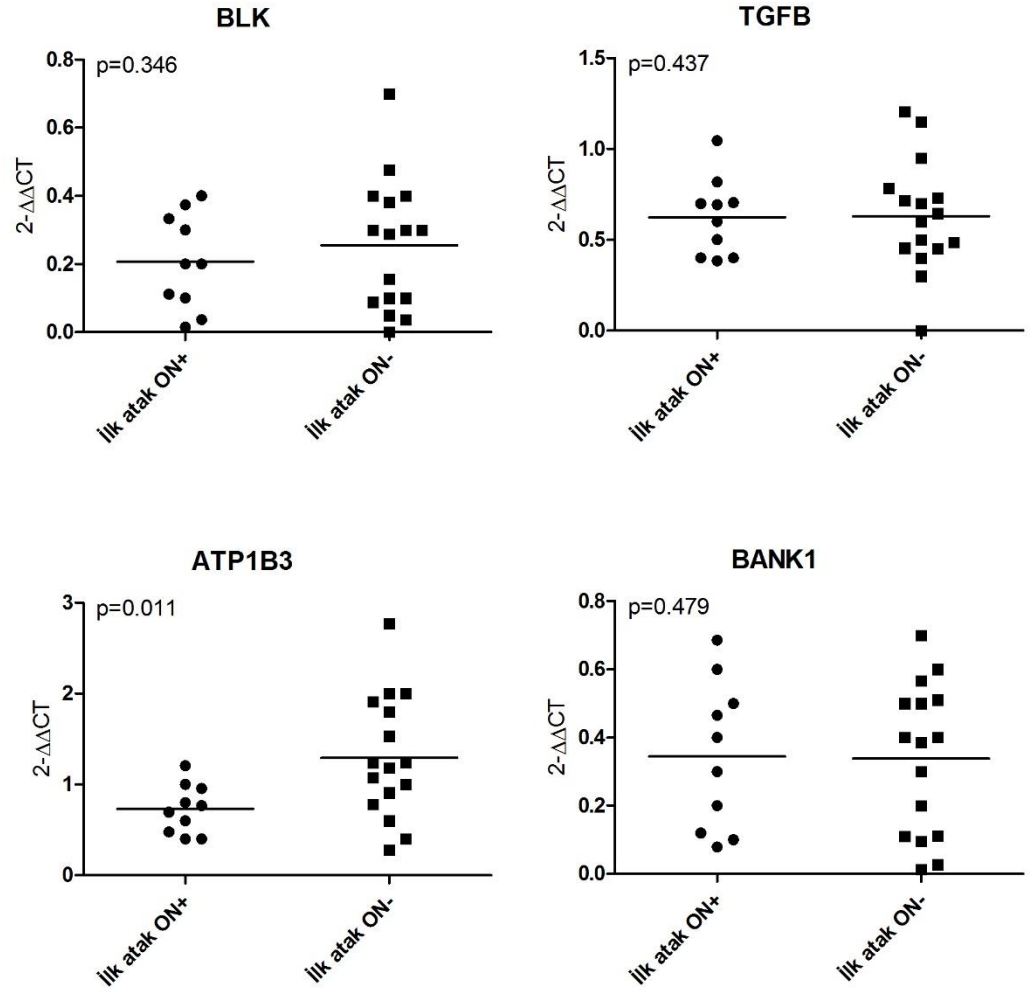
4.3 Akım sitometri ve PCR sonuçları

MS hastalarının periferik kan hücre immüfenotipleme çalışmalarında incelemesi yapılan T hücre, B hücresi, NK hücresi, düzenleyici B hücresi (Breg), plazmablast, plazma hücresi ve bellek B hücresi grupları bakımından ilk atağı ON olan ve olmayan hasta grupları arasında anlamlı fark saptanmadı (Resim 2).



Resim 2: İlk atak ON olan ve olmayan hastaların periferik kan hücreleri fenotiplendirilme sonrası karşılaştırılması (p değerleri sol üst köşede belirtilmiştir).

İkinci aşamada B lenfosit proliferasyonu için önemli rol oynadığı bilinen B hücre genlerinin ekspresyon düzeyleri PCR yöntemiyle ölçüldü. Bunlardan BLK, BANK1 ve TGF β (TGF-beta) genlerinin mRNA ekspresyon düzeyleri açısından iki grup arasında fark yoktu. ATP1B3 gen ekspresyonu ise ilk atağı ON olan olgularda anlamlı derecede düşük saptandı (p=0.011) (Resim 3).



Resim 3: İlk atağı ON olan ve olmayan hastaların B hücre genlerinin ekspresyon düzeyleri karşılaştırılması (p değerleri sol üst köşede belirtilmiştir).

Korelasyon analizinde BLK ekspresyon düzeyi ile 8-metre yürüme zamanı arasında pozitif korelasyon saptandı ($p=0.009$, $R=0.644$).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda periferik kan B hücre alt gruplarının oranları ile MS'in klinik, bilişsel ve uyku parametreleri arasında korelasyon saptanmadı. Ayrıca ON başlangıçlı olan ve olmayan MS olgularının periferik kan hücre alt gruplarının oranları arasında anlamlı farklılık yoktu. Bu bulgu periferik kan örneklerinde yapılan

immünofenotipleme çalışmalarının bağışıklık sistemi ile özürlülük gelişimi arasındaki fizyopatolojik ilişkileri yeterince yansıtmadığını düşündürdü.

B hücrelerine özgü gen ekspresyon düzeylerinden sadece B hücresi proliferasyonu yönünde çalışan BLK gen ekspresyon düzeyi ile süreli 8-metre yürüme zamanı arasında ilişki saptandı. Başka bir deyişle BLK ekspresyon düzeyi arttıkça hastaların aynı mesafeyi yürüme süreleri uzuyordu. Bu bulgu BLK gen ekspresyon düzeyi ölçümünün bir fiziksel özürlülük belirteci olarak kullanılabileceğini düşündürdü. ON başlangıçlı olan ve olmayan olguların ekspresyon düzeyleri karşılaştırıldığında sadece ATP1B3 gen ekspresyonunun ON başlangıçlı olgularda anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi. Bu gen Na-K ATPaz proteinini kodlayan genlerden biridir ve lenfosit işlevlerinde de görev aldığı bildirilmiştir (96). Antijen sunumundan sonra T ve B lenfositlerin klonal genişleme geçirmeleri için gerekli olan hücre içi Na düzeyi artışı sağlayan proteinlerdendir ve bu proteinin baskılanması B lenfosit ekspansiyonunu engellemektedir (97-99). Ayrıca ATP1B3'ün lenfositlerden interferon-alfa üretimini arttırdığı da gösterilmiştir (100). B lenfosit genişlemesi yönünde çalışan bu genin ON başlangıçlı MS olgularında düşük düzeyde ifade edilmesi bu klinik MS grubunun daha iyi gidişli olmasını sağlayan faktörlerden biri olabilir. Bu bulgu ATP1B3 ekspresyon düzeyinin de bir prognoz biyobelirteci olarak MS olgularında kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Bulgularımız ATP1B3 ve BLK genlerinin özürlülük gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Daha fazla sayıda MS hastasının dahil edildiği gelecek çalışmalarla bu varsayımın doğrulanması gerekmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Bar-Or A, Oliveira EML, Anderson D ve ark. Molecular pathogenesis of multiplesclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, 1999. 100(1): p. 252-259.
2. Olivierd'Angers C. *Traité de la Moelle Épinière et de ses Maladies*. 1827. Paris: ChezCrevot.
3. Kumral K, Oktar N. Ege Üniversitesi Nöroloji Bilimler Dergisi MS Özel sayısı. Cilt 11: p. 3-4.
4. Oksenberg JR, Barcellos LF. The complex genetica etiology of multiple sclerosis. *Journal of Neurovirology*, 2000. 6(2): p. S10.
5. Kurtzke J, Delasnerie-Lauprêtre N, Wallin M. Multiple sclerosis in North African migrants to France. *Acta Neurologica Scandinavica*, 1998. 98(5): p. 302-309.
6. Boru UT, Tasdemir M, Güler N ve ark. Prevalence of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, Istanbul, Turkey. *Neuroepidemiology*, 2006. 27(1): p. 17-21.
7. Willer CJ, Dymment DA, Risch NJ ve ark. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003. 100(22):12877–82. PubMed PMID: 14569025. Pubmed Central PMCID: 240712.
8. Hollenbach JA, Oksenberg JR. The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review. *J Autoimmunology*, 2015. 64:13–25. PubMed PMID: 26142251. Pubmed Central PMCID: 4687745.
9. Fogdell A. The multiple sclerosis and narcolepsy associated HLA class II haplotype includes the DRB5* 0101 allele. *HLA*, 1995. 46(4): p. 333-336.
10. Chao MJ. HLA class I allelestag HLA-DRB1* 1501 haplotypes for differential risk in multiple sclerosis susceptibility. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2008. 105(35): p. 13069-13074.
11. Eraksoy M, Demir GA. Merkezi sinir sisteminin miyelin hastalıkları. Öge AE, Baykan B (Ed), s. 603-630. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2011.
12. Carbajal KS, Mironova Y, Ulrich-Lewis JT. Th Cell Diversity in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis and Multiple Sclerosis. *Journal of Immunology*, 2015. 195(6):2552–9. PubMed PMID: 26238492. Pubmed Central PMCID: 4561206.
13. Baranzini SE, Mudge J, vanVelkinburgh JC ve ark. Genome, epigenome and RNA sequences of monozygotic twins discordant for multiple sclerosis. *Nature*, 2010. 464(7293):1351–6. PubMed PMID: 20428171. Pubmed Central PMCID: 2862593.
14. Kurtzke JF. An epidemiologic approach to multiple sclerosis. *Archive of Neurology*, 1966. 14(2):213–22. PubMed PMID: 4952448.
15. Kurtzke JF. Multiple sclerosis among immigrants. *British Medical Journal*, 1976. pp 1527–1528
16. Koch MW, Metz LM, Agrawal SM ve ark. Environmental factors and the irregulation of immunity in multipl sclerosis. *Journal of Neurological Sciences*, 2013. 324:10-16

17. Munger KL, Levin LI, Hollis BW ve ark. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006. 296(23):2832–8. PubMed PMID: 17179460.
18. D'hooghe M, Nagels G, Bissay V ve ark. Modifiable factors influencing relapses and disability in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*, 2010.
19. Poorolajal J, Bahrami M, Karami M ve ark. Effect of smoking on multiple sclerosis: a meta-analysis. *Journal of Public Health (Bangkok)*, 2016. PubMed PMID: 27160862.
20. Ramanujam R, Hedstrom AK, Manouchehrinia A ve ark. Effect of Smoking Cessation on Multiple Sclerosis Prognosis. *JAMA Neurology*, 2015. 72(10):1117–23. PubMed PMID: 26348720.
21. Hedstrom AK, Olsson T, Alfredsson L. High body mass index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis in both men and women. *Multiple Sclerosis*, 2012. 18(9):1334–6. PubMed PMID: 22328681.
22. Langer-Gould A, Brara SM, Beaber BE ve ark. Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology* 2013. 80(6):548–52. PubMed PMID: 23365063. Pubmed Central PMCID: 3589288.
23. Kakalacheva K, Münz C, Lünemann JD. Viral triggers of multiple sclerosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 2011. 1812(2): p. 132-140.
24. Levin LI, Munger KL, O'Reilly EJ ve ark. Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 2010. 67(6):824–30. PubMed PMID: 20517945. Pubmed Central PMCID: 3089959
25. Smolders J, Hupperts R, Barkhof F ve ark. Efficacy of vitamin D 3 as add-on therapy in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis receiving subcutaneous interferon beta-1a: A Phase II, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of the neurology sciences*, 2011. 311(1): p. 44-49.
26. El-behi M, Rostami A, Ciric B. Current views on the roles of Th1 and Th17 cells in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 2010. 5(2): p. 189-197.
27. McGeachy MJ, Cua DJ. Th17 cell differentiation: the long and winding road. *Immunity*, 2008. 28(4): p. 445-453.
28. Bettelli E, Carrier Y, Gao W ve ark. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*, 2006. 441(7090): p. 235-238.
29. Weaver CT, Harrington LE, Mangan PR ve ark. Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties. *Immunity*, 2006. 24(6): p. 677-688.
30. Jelcic I, Al Nimer F, Wang J. Memory B Cells Activate Brain-Homing, Autoreactive CD4+ T Cells in Multiple Sclerosis. *Cell*, 2018. 175, 85–100. Published by Elsevier Inc.
31. Meinl E, Krumbholz M, Hohlfeld R ve ark. B lineage cells in the inflammatory central nervous system environment: migration, maintenance, local antibody production, and therapeutic modulation. *Annals of neurology*, 2006. 59(6): p. 880-892.
32. Ozawa K, Suchanek G, Breitschopf H ve ark. Patterns of oligodendroglia pathology in multiple sclerosis. *Brain*, 1994. 117(6): p. 1311-1322.

33. Cepok S, Jacobsen M, Schock S ve ark. Patterns of cerebrospinal fluid pathology correlate with disease progression in multiple sclerosis. *Brain*, 2001. p124(Pt 11):2169-2176.
34. Henderson AP, Barnett MH, Parratt JD ve ark. Multiple sclerosis: distribution of inflammatory cells in newly forming lesions. *Annual of Neurology*, 2009. 66(6):739-753.
35. Obermeier B, Lovato L, Mentele R ve ark. Related B cell clones that populate the CSF and CNS of patients with multiple sclerosis produce CSF immunoglobulin. *Journal of Neuroimmunology* 2011. 233(1-2):245-248.
36. Pikor NB, Prat A, Bar-Or A ve ark. Meningeal tertiary lymphoid tissues and multiple sclerosis: a gathering place for diverse types of immune cells during cns autoimmunity. *Front Immunology*, 2015. p:6:657.
37. Howell OW, Reeves CA, Nicholas R ve ark. Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. *Brain*, 2011.134 (Pt 9):2755-2771.
38. Lovato L, Willis SN, Rodig SJ ve ark. Related B cell clones populate the meninges and parenchyma of patients with multiple sclerosis. *Brain*, 2011.134(Pt 2):534-541.
39. Palanichamy A, Apeltsin L, Kuo TC ve ark. Immunoglobulin class-switched B cells form an active immune axis between CNS and periphery in multiple sclerosis. *Science Translational Medicine*, 2014. 6(248):248ra106.
40. Stern JN, Yaari G, Vander Heiden JA ve ark. B cells populating the multiple sclerosis brain mature in the draining cervical lymph nodes. *Science Translational Medicine*, 2014. 6(248):248ra107.
41. Kierszenbaum AL. *Histology and Cell Biology an Introduction to Pathology*. Second edition. Canada: Elsevier, 2007. p: 85-104.
42. Jean D, Harbison M, McConkey DJ. CREB and its associated proteins act as survival factors for human melanoma cells. *The Journal of Biological Chemistry*, 1998. 273 (38), Issue of September 18: 24884-24890
43. Domek-Opaciska KU, Strosznajder JB. Cyclic GMP and Nitric oxide synthase in aging and Alzheimer's disease. *Molecular Neurobiology*, 2010. 41 (2-3): 129
44. Filippakopoulos P, Müller S, Knapp S. SH2 domains: Modulators of nonreceptor tyrosine kinase activity. *Current Opinion in Structural Biology*, 2009. 19(6):643-649.
45. Lappalainen I, Thusberg J, Shen B ve ark. Genome wide analysis of pathogenic SH2 domain mutations. *Proteins*, 2008. 72(2): 779-792.
46. Bakkar N, Guttridge DC. NF-kappa B signaling: A tale of two pathways in skeletal myogenesis. *Physiological Reviews*, 2010 April. 90(2): 495-511
47. Kim EK, Choi EJ. Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2010. 1802: 396-405
48. Pertuit M, Barlier A, Enjalbert A ve ark. Signalling pathway alterations in pituitary adenomas: involvement of Gs alpha, cAMP and mitogen-activated protein kinases. *Journal of Neuroendocrinology*, 2009. 21(11): 869-877.
49. Hankey PA. Regulation of haematopoietic cell development and function by STAT3. *Frontiers in Bioscience: A Journal and Virtual Library*, 2009. 1 (14): 5273-5290.

50. Egwuagu CE. STAT3 in CD4+ T helper cell differentiation and inflammatory diseases. *Cytokine*, 2009. 47 (3): 149-156.
51. Taher TE, Bystrom J, Ong VH ve ark. Intracellular B Lymphocyte Signalling and the Regulation of Humoral Immunity and Autoimmunity. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 2017. 53:237–264 DOI 10.1007/s12016-017-8609-4
52. Srinivasan L, Sasaki Y, Calado DP ve ark. PI3 kinase signals BCR-dependent mature B cell survival. *Cell*, 2009.139(3):573–586. doi:10.1016/j.cell.2009.08.041
53. Wang LD, Clark MR. B-cell antigen-receptor signalling in lymphocyte development. *Immunology*, 2003. 110(4):411–420
54. Hermiston ML, Xu Z, Weiss. ACD45: a critical regulator of signaling thresholds in immune cells. *Annual Reviews of Immunology*, 2003.21:107– 137.doi: 10.1146/annurev.immunol.21.120601.140946
55. Irie-Sasaki J, Sasaki T, Matsumoto W ve ark. CD45 is a JAK phosphatase and negatively regulates cytokine receptor signalling. *Nature*, 2001. 409(6818):349–354. doi:10. 1038/ 35053086
56. Yarkoni Y, Getahun A, Cambier JC. Molecular underpinning of B-cell anergy. *Immunological Reviews*, 2010. 237(1):249–263. doi:10. 1111/j.1600-065X.2010.00936.x.
57. Gauld SB, Benschop RJ, Merrell KT ve ark. Maintenance of B cell anergy requires constant antigen receptor occupancy and signaling. *Nature Immunology*, 2005. 16(11):1160–1167. doi:10. 1038/n1256
58. Pubmed. “Gene” erişim 06 Nisan 2019 <http://ncbi.nlm.nih.gov/gene/483>
59. Ong T, Marshall SG, Karczeski BA ve ark. Cystic fibrosis and congenital absence of vas deferens. Adam MP, Ardinger HH (Ed) *GeneReviews* [İnternet] içinde (s 1993-2018) Seattle: University of Washington, 2017
60. Pubmed. “Gene” erişim 06 Nisan 2019 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1607>
61. Popescu BF, Lucchinetti CF. Pathology of demyelinating diseases. *Annual Reviews of Pathology*, 2012. 7:185-217.
62. Reynolds R, Roncaroli F, Nicholas R ve ark. The neuropathological basis of clinical progression in multiple sclerosis. *Acta Neuropathology*, 2011. 122:155-170.
63. van der Valk P, Amor S. Preactive lesions in multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, 2009. 22:207-213.
64. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J ve ark. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Annual Neurology*, 2000. 47:707-717.
65. Hafler DA. Multiple Sclerosis. *The Journal of Clinical Investigation*, 2004. p. 788-794.
66. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*, 2008. 372(9648): p. 1502-17.
67. Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology*, 2003. 61(11): p. 1528-32.
68. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. Multiple sclerosis in clinical practice, 2003. Martin Dunitz.
69. AE, M., Clinical features, in Cook SD, ed.*Handbook of multiple sclerosis*, M. Dekker, Editor. 2001, New York. p. 67,96,231-232.

70. McDonald I, Compston A. The symptoms and signs of multiple sclerosis. *McAlpine's multiple sclerosis*, 2006. 4: p. 327-33.
71. Optic Neuritis Study Group. Visual function more than 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *American Journal of Ophthalmology*, 2004. 137(1): 77-83.
72. Gizzi M, Kastner B. Vision problems associated with multiple sclerosis. In Silverstone, B., M. A. Lang, B. P. Rosenthal, and E. E. Faye (Eds) *The Lighthouse Handbook on Vision Impairment and Vision Rehabilitation 2000*. Oxford University Press: New York.
73. Ünal A, Mavioglu H, Altunrende B ve ark. Multiple Skleroz'da Tanı ve Ayırıcı Tanı in Multiple Skleroz Tanı ve Tedavi Klavuzu 2018, T.N. Derneği, Editor. 2018, GalenosYayınevi: İstanbul. p. 9-29
74. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L ve ark. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Annual Neurology*, 1983. 13:227-31.
75. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F ve ark. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurology*, 2018. 17:162-73.
76. Eraksoy M, Akman -Demir G. Merkezi sinir sisteminin miyelin hastalıkları. A. Emre ÖGE (editör). *İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. Nöroloji*. İstanbul: Nobel Kitabevi, 2004: p. 505-535.156
77. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr ve ark. Disease modifying therapies in multiple sclerosis. *Neurology*, 2002. 58(2): p. 169-178.
78. Kieseier BC, Wiendl H, Leussink V ve ark. Immunomodulatory treatment strategies in multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 2008. 255(6): p. 15-21.
79. Karussis D, Biermann LD, Bohlega S ve ark. A recommended treatment algorithm in relapsing multiple sclerosis: report of an international consensus meeting. *European journal of neurology*, 2006. 13(1): p. 61-71. 175, 176
80. Uludüz D, Saip S, Siva A. Multipl skleroz'da uzun süreli koruyucu tedaviler. *Noropsikiyatri Arsivi*, 2008. 1(45): p. 26-36.
81. Rothuizen LE, Buclin T, Spertini F. Influence of interferon β -1a dose frequency on PBMC cytokine secretion and biological effect markers. *Journal of neuroimmunology*, 1999. 99(1): p. 131-141.
82. Dhib-Jalbut S. Mechanisms of action of interferons and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Neurology*, 2002. 58(8 suppl 4): p. S3-S9.
83. Teitelbaum, D Aharoni R, Sela M ve ark. Cross-reactions and specificities of monoclonal antibodies against myelin basic protein and against the synthetic copolymer 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1991. 88(21): p. 9528-9532.
84. Neuhaus O, Hohlfeld R, Zamvil SS. Mechanisms of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Neurology*, 2001. 56(6): p. 702-708.
85. Cherwinski HM, McCarley D, Schatzman R ve ark. The immunosuppressant leflunomide inhibits lymphocyte progression through cell cycle by a novel mechanism. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1995. 272(1): p. 460-468.
86. Zeyda M, Poglitsch M, Geyeregger R ve ark. Disruption of the interaction of T cells with antigen presenting cells by the active leflunomide metabolite teriflunomide: Involvement of impaired

integrin activation and immunologic synapse formation. *Arthritis & Rheumatology*, 2005. 52(9): p. 2730-2739.

87. Kürtüncü M. Multiple Skleroz: Oral Tedaviler, in *Temel ve Klinik Nöroimmünoloji*, R. Karabudak, Editor. 2013, Ada yayıncılık: Ankara. p. 385-397.

88. Gold R, Kappos L, Arnold DL ve ark. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 2012. 367(12): p. 1098-1107.

89. Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S ve ark. Acute axonal injury in multiple sclerosis. *Brain*, 2000. 123(6): p. 1174-1183.

90. Deshpande R, Kremenchutzky M, Rice GP. The natural history of multiple sclerosis. *Advances in Neurology*, 2006. 14: p. 1-16.

91. Özcan E, Yüceyar N. Multiple Skleroz'da Monoklonal Antikorlar, in *Multiple Skleroz Tanı ve Tedavi Klavuzu 2016*, T.N. Derneği, Editor. 2016, GalenosYayınevi: İstanbul. p. 35-45.

92. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL ve ark. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet*, 2012. 380(9856): p. 1819-1828.

93. Keegan M, Pineda AA, McClelland RL ve ark. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology*, 2002. 58(1): p. 143-146.

94. Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L ve ark. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network metaanalysis. *The Cochrane Library*, 2013.

95. Eraksoy M, Demir GA. Merkezi sinir sisteminin miyelin hastalıkları, in *Temel ve Klinik Bilimler ders kitapları, Nöroloji*, A.E. Öge and B. Baykan, Editors. 2011, Nobel Tıp Kitapevi: İstanbul. p. 603-628.

96. Chiampanichayakul S, Khunkaewla P, Pata S ve ark. Na, K ATPase beta3 subunit (CD298): association with alpha subunit and expression on peripheral blood cells. *Tissue Antigens*. 2006. 68:509-17.

97. Rosoff PM, Cantley LC. Increasing the intracellular Na⁺ concentration induces differentiation in a pre-B lymphocyte cell line. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1983. 80(24):7547-50.

98. Chruewkamlow N, Pata S, Mahasongkram K ve ark. β 3 subunit of Na, K ATPase regulates T cell activation with no involvement of Na, K ATPase activity. *Immunobiology*. 2015. 220(5):634-40.

99. da Silva JM, das Neves Azevedo A, dos Santos Barbosa RP ve ark. Dynamics of murine B lymphocytes is modulated by in vivo treatment with steroid ouabain. *Immunobiology*. 2016. 221(2):368-76.

100. Lu Y, Hou H, Wang F ve ark. ATP1B3: a virus-induced host factor against EV71 replication by up-regulating the production of type-I interferons. *Virology*. 2016. 496:28-34.

7. ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Zekiye ÜLGER

Doğum yeri ve tarihi: ADANA- 27.04.1987

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Bekar

Askerlik durumu: Yok

İletişim adresi ve telefonu: Haydarpaşa Numune EAH Nöroloji Kliniği
Selimiye mah. Tıbbiye cad. No: 40 Üsküdar/ İstanbul (0216) 542 32 32 (1426-1242)

Yabancı dili: İngilizce

II. Eğitimi

- Haydarpaşa Numune Eah Nöroloji Kliniği Asistan Doktor (2015-2019)
- Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (2004-2010)
- Özel Perihan Üçgül Lisesi (2001-2004)
- Nigahi Soykan İlköğretim Okulu (1993-2001)

III. Ünvanları

- Pratisyen doktor
- Asistan doktor

IV. Mesleki deneyimi

- Bezmialem Vakıf Üniversitesi Halk Sağlığı ABD Asistan Doktor (2014-2015)
- Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD Asistan doktor (2013-2014)
- Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum ABD Asistan doktor (2011-2012)
- Kozan Devlet Hastanesi Acil Servis Pratisyen doktor (2010-2011)

V. Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

- Türk Nöroloji Derneği (2015)

VI. Bilimsel İlgi Alanları

- Sözel Bildiri: Epilepsi Hastalarında Görülen Sistemik Ve Nörolojik Otoimmün Hastalıklar (5. Epilepsi Sempozyumu)
- E-poster: Area Postrema Sendromu İle Başvuran Bir NMO Olgusu (54. Ulusal Nöroloji Kongresi)
- E-Poster: Polinöropati İle Seyreden Wernicke Ensefalopati Olgusu (53. Ulusal Nöroloji Kongresi)
- E-Poster: Non Paraneoplastik Seronegatif Limbik Ensefalit Olgu Sunumu (52. Ulusal Nöroloji Kongresi)

VII. Bilimsel Etkinlikleri

VIII. Diğer Bilgiler



8. EKLER

EK 1: Tez Konusu Onay Formu

EK 2: Etik Kurul Kararı

EK 3: Uygulanan Kognitif Testler



EK 1: Tez Konusu Onay Formu

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Zekiye Ülger 05068110799 drzekiyeulger@gmail.com
Uzmanlık Dalı:	Nöroloji
Eğitim Kurumu:	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune EAH
Uzmanlık Eğitime Başlama Tarihi:	24.04.2015
Uzmanlık Eğitimi Bitirme Tarihi:	07.06.2019
Tez Danışmanının Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Doç. Dr. Recai Türkoğlu 05325108455 recaiturkoglu@hotmail.com

1-Tez Başlığı/Konusu: Multipl skleroz alt tiplerinde B lenfositte ait hücre içi yolağı faktörlerinin ekspresyon düzeyleri ve prognoza etkileri
2-Araştırma sorusu: MS alt tiplerinde b lenfositte ait hücre içi yolağı faktörlerinin ekspresyon düzeyleri arasında fark var mıdır? Varsa prognoza etkileri ve prediktif değerleri nedir?
3-Araştırmanın amacı: Bu projede MS patogenezi açıklamaya yardımcı olacak ve biyobelirteç olarak kullanılabilecek faktörlerin tespit edilmesi, Multipl skleroz alt tiplerinde B lenfositte ait hücre içi yolağı faktörlerinin ekspresyon düzeyleri ve prognoza etkilerinin tespit edilmesi amaçlanmıştır. Bu doğrultuda farklı özüllülük düzeylerindeki MS olguları arasında b lenfosit düzeyleri, hücre içi yolağı faktörlerinin ekspresyon düzeyleri ile ilişkisinin belirlenmesi, MS alt tiplerinde b lenfosit hücre içi yolağı

faktörlerinin ekspresyon düzeyleri ve prognoza etkilerinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

4-Araştırma materyalleri, popülasyonu:

Bu çalışmada, 40 MS hastası (20 benign ve hastalık süresi benzer 20 benign olmayan) olgularının periferik kan örneklerinde Ekspresyon çalışmaları ile B lenfosit hücre içi yolaklarında rol alan faktörlerin ekspresyon düzeyleri ölçülecektir, alt gruplar arasındaki farklar incelenecek ve prognoza etkileri tespit edilecektir.

Hasta gruplarının belirlenmesinde günümüzde MS tanısında altın standart olarak kabul edilen 2017 yılında revize edilmiş McDonald kriterleri kullanılacaktır. Benign MS, 10 yıldan uzun hastalık süresine rağmen EDSS ≤ 3 olan olgulardan seçilecektir. Benign olmayan MS, 10 yıldan uzun hastalık süresine rağmen EDSS > 3 olan olgulardan seçilecektir.

5-Dahil etme ve hariç tutma kriterleri:

Araştırmaya dahil olma kriterleri:

1. Tüm RRMS olgularının McDonald kriterlerini doldurmaları gerekmektedir (26).
2. 20-60 yaş aralığında olmak,
3. Başka bir nörolojik ve psikiyatrik bozukluk tanısının olmaması,
4. Okur-yazar olmak,
5. Normal zeka düzeyinde olmak (WAIS testinin normal sınırlar içinde olması),
6. Bilgilendirilmiş onam formunu imzalamış olmak.

Araştırmaya dahil olmama kriterleri:

1. McDonald kriterlerini doldurmamak
2. Primer progresif seyirli MS olguları,
3. 20-60 yaş aralığında olmamak,
4. Okuma-yazma bilmemek,
5. Normal zeka düzeyinde olmamak (WAIS testinin normal sınırların altında olması),
6. Steroid tedavisi alıyor olmak,
7. Araştırmayı kabul etmemek.

6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri: 20 benign ve 20 benign olmayan MS hastasının periferik kan örneklerinde b lenfosit alt grupları hücre içi yolağı faktörlerinin düzeyinin belirlenmesi
7-Araştırmanın türü ve tasarımı: Klinik, kognitif ve biyobelirteç parametrelerinin araştırılacağı kontrollü randomize tanımlayıcı bir araştırmadır.
8- Araştırma hipotezi: MS alt tiplerinde b lenfositte ait hücre içi yolağı faktörlerinin ekspresyon düzeyleri arasında hastalığın prognozunu gösteren anlamlı farklılıklar vardır.
9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi: Haydarpaşa Numune EAH Nöroloji Kliniği'ne başvuran ve araştırmaya katılmayı kabul eden randomize seçilen 20 benign MS hastası, 20 benign olmayan MS hastası dahil edilecektir.
10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler: Klinik değerlendirme ve microarray yöntemi ile b lenfosit çalışmalarından elde edilen parametrik değerler benign MS, diğer MS ve sağlıklı grupları arasında ANOVA yöntemiyle karşılaştırılacaktır. Elde edilen değerler arasında korelasyon olup olmadığı Pearson korelasyon testi ile değerlendirilecektir. Bu istatistiksel işlem benign MS, diğer MS ve sağlıklı kontrol olguları için ayrı ayrı yapılacaktır. $p<0.05$ anlamlı kabul edilecektir.
11-Araştırmanın orijinallliği ve bilime katkısının açıklaması: Multiple Skleroz immünpatogenezinde hücrel otoimmünitenin en önemli olası nedensel mekanizma olduğu düşünülse de, yakın zaman önce yapılmış çalışmalar humoral immünitenin de önemli rol oynadığını göstermektedir. B hücrelerinin MS patogenezinde önemli bir rol oynadığını düşündüren en önemli bulgu, hem kronik MS plaklarında hem de akut MS lezyonlarında plazma hücrelerinin, miyeline spesifik antikorların ve muhtemelen bu antikorlar tarafından etkinleştirilmiş kompleman faktörlerinin yıkım ürünlerinin varlığıdır. Ayrıca, IgG ve kompleman birikimlerinin özellikle aktif miyelin yıkımının olduğu lezyon bölgelerinde saptanması antikorların lezyon oluşumunda etkin rol oynadığı yönündeki varsayımları desteklemektedir. B hücrelerinin MS patogenezinde aktif rol oynadığını gösteren diğer bulgular; intratekal Ig üretimi ve sadece BOS'da bulunan oligoklonal bantların varlığı, MS lezyonlarında

ve BOS örneklerinde saptanan B hücrelerinin somatik hipermutasyon göstermesi, antikorları temizleyen plazmaferez ve B lenfositlerini hedefleyen rituksimab gibi monoklonal antikor tedavilerinin MS bulgularını iyileştirmesi ve MS BOS'larının B hücre, plazmablast ve IgM düzeyleri ile klinik progresyon ve kontrast tutan lezyon sayısı arasında korelasyon olmasıdır. Bu araştırma ile ms alt tipleri arasında b lenfosit hücre içi yolağı faktörleri ekspresyon düzeyleri arasında fark olup olmadığı ve prognoza etkisi gösterilmesi amaçlanmıştır. Elde edilecek sonuçlar MS patogenezinin aydınlatılması, MS hastalarında prognozun öngörülmesi ve MS tedavisinde yeni hedefler belirlenmesine yardımcı olacaktır.

12-Açıklamak istediğiniz diğer konular:

Tez danışmanı
Doç. Dr. Recai Türkoğlu
Kontrol edilmiştir ve
uygundur.
İmza

**Form bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.*

**Tez konusu onay formu tez danışmanı ve istatistik uzmanından danışmanlık alınarak uzmanlık öğrencisi tarafından doldurulduktan sonra eğitim kurumun yönetiminden uygunluk alınır. Daha sonra form anabilim dalı tez konusu değerlendirme editörüne gönderilir. Editör formu tez konusu değerlendirme hakemlerine gönderir. Hakemlerin ve editör düzeltme isteği durumunda uzmanlık öğrencisi ve tez danışmanına iade, olumlu görüşü durumunda onay için anabilim dalı başkanlığına gönderir. Anabilim dalı akademik kurulu görüşünü gerekçeleriyle beraber oluşturur ve Dekanlığa gönderir. Dekanlık sonucu uzmanlık öğrencisi ve tez danışmanına bildirir. (Kuruluş aşamasında form EBYS ile Dekanlığa gönderilmelidir.)*

3. madde: Araştırmanın amacı ya da amaçları yazıldıktan sonra, amacın tanımlama, karşılaştırma, ilişkilendirme, uyum belirlemek gibi nitelermelerini belirtir.

4. madde: Araştırma materyalleri ve popülasyon tarif edilmelidir. Hastalığın tanımı, hastaların ve kontrollerin özellikleri, deney hayvanları kullanılacaksa nitelikleri tanımlanmalıdır. Bu maddede ayrıca araştırma materyallerinin nereden sağlanacağı (gönüllü hastalar veya sağlıklı insanlar, arşiv verileri, deney ortamı vb) yazılmalıdır.

6. madde: Sağ kalım, komplikasyon, laboratuvar bulgusu, hastanın geri bildirimleri veya bulguları gibi değişkenler yazılmalıdır.

7. madde: Araştırmanın türü belirtilip tasarımı yazılmalıdır. Örneğin deneysel hayvan çalışması, ilaç çalışması, deneysel ilaç dışı çalışma, randomizasyon olup olmadığı ve niteliği, kontrolü olup olmadığı, retrospektif veya prospektifliği, kesitsel, khort çalışma gibi tasarım tam olarak yazılmalıdır.

9. madde: Örneklem sayısının belirleme yöntemi ve nasıl belirlendiği yazılmalıdır.

EK 2: Etik Kurul Kararı



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

SAYI : HNEAH-KAEK 2018/ 637
KONU : Araştırma Onay Başvurusu
Sayın Doç.Dr.Recai TÜRKOĞLU

12.03.2018

Sorumlu araştırmacı olduğunuz Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde yürütülmesi planlanan **“Multipl Skleroz Alt Tiplerinde B Lenfosit Ait Hücre İçi Yolağı Faktörlerinin Ekspresyon Düzeyleri ve Bu Faktörlerin Prognoza Etkileri”** başlıklı çalışmaya ait sunmuş olduğunuz başvuru dosyası ile ilgili belgeleri araştırmanın amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemleri yürürlükte bulunan “İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik” ve “Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği” dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın yürütülmesinde etik açıdan sakınca olmadığına 12.03.2018 tarihli toplantımızda oy birliğiyle HNEAH-KAEK 2018/31 (HNEAH-KAEK 2018/KK/31) karar no ile karar verilmiştir.

“İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik” ve “Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği” kapsamında yer alan araştırmalar için çalışmaya başlamadan önce Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu’ndan izin alınması gerekmektedir.

Araştırmada kullanılacak tüm ürünlerin ve tetkiklerin destekleyici, destekleyici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması, destek alınacak ise desteği alınacak taahhüt edilen kurumun cevabi yazısının bir kopyasının araştırma başlamadan önce etik kurulumuza tarafınızca iletilmesi,

Araştırmanın başlamaması, iptali ve sonlandırılması halinde tarafımıza bilgi verilmesi,

Araştırmanın Helsinki Bildirgesi'nin son metni, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,

Çalışma tamamlandığında tarafımıza bildirilmesi ve araştırmaya ait yıllık bildirim raporunun tarafımıza sunulması gerekmektedir.

Çalışma sırasında araştırmaya katılan gönüllülerin kendilerinin telefonla ölçüm yapmamaları, bunun güvenilir olmadığı yönünde bilgilendirilmesi gerektiği gibi, hekim tarafından elde edilen verilerin de tıbbi amaçla kullanılmaması gerekmektedir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. M. İhsan KARAMAN
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Ek: HNEAH Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

SAYI : HNEAH-KAEK 2018/ 638
KONU : Araştırma Onay Başvurusu

12.03.2018

Doç.Dr.Recai TÜRKOĞLU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği

Kurulumuz tarafından 12.03.2018 tarihli toplantımızda incelenmiş olan HNEAH-KAEK 2018/31 (HNEAH-KAEK2018/KK/31) karar nolu “**Multipl Skleroz Alt Tiplerinde B Lenfosit Ait Hücre İçi Yolağı Faktörlerinin Ekspresyon Düzeyleri ve Bu Faktörlerin Prognosa Etkileri**” başlıklı araştırmanız onaylanmış olup, kurumumuz Başhekimliğinden/Yöneticiliğinden araştırmanın hastanede yürütülmesinde sakınca olmadığına dair yazılı izin alınmasından sonra çalışmaya başlamanız uygundur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof.Dr. M.İhsan KARAMAN
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

7

EK 3: Uygulanan Kognitif Testler





Tarih: / / 20....

Hasta Adı Soyadı:

Seçici Hatırlama Testi (Selective Reminding Test)

BİTİŞ SAATİ:

“Size bir kelime listesi okuyacağım. Bitirdiğimde hatırladığınız kelimeleri söylemenizi istiyorum.

Hazır mısınız?”

“Şimdi size başka bir kelime listesi okuyacağım.”

Her oturumda sadece unutulmuş kelimeler okunur.

USB: 15 dakika sonra hatırladıkları sorulur.

Kelimeler	1. Tekrar	2. Tekrar	3. Tekrar	4. Tekrar	5. Tekrar	6. Tekrar	USB
Mandal							
Tilki							
Sürahi							
Okul							
Düdük							
Armut							
Dünya							
Kağıt							
Bacak							
Çorba							
Gözlük							
Yastık							
Toplam							

“Teste başlarken size bir kelime listesi okumuştum. O kelime listesinden aklınızda kalanları bana söyleyebilir misiniz?”

1. Sonuç		2. Sonuç		3. Sonuç		4. Sonuç	
5. Sonuç		6. Sonuç		USB			



10/36 Testi (10/36 Spatial Recall Test) Boş Formu – 1. Uygulama

1. Uygulama Sonuç:

10/36 Testi (10/36 Spatial Recall Test) Boş Formu – 2. Uygulama

2. Uygulama Sonuç:

10/36 Testi (10/36 Spatial Recall Test) Boş Formu – 3. Uygulama

3. Uygulama Sonuç:

10/36 Testi (10/36 Spatial Recall Test) Boş Formu – 4. Uygulama

4. Uygulama Sonuç:



SDMT Alternate Form 1

Based on the original by Aaron Smith, PhD

KEY

>	(	÷	┐	┌	┐	)	÷	+
1	2	3	4	5	6	7	8	9

(	┐	÷	(	┐	>	÷	┌	(	>	÷	(	>	(	÷

┌	>	(	÷	┐	>	┐	┌	(	÷	>	÷	┌	┐	)

┌	┐	+	)	(	┐	+	┌	)	┐	÷	÷	┐	┌	+

÷	┌	┐	(	>	┌	(	┐	>	+	÷	)	┐	>	┌

÷	┐	)	┐	>	+	┌	┐	÷	┐	+	÷	÷	)	(

>	÷	+	÷	┐	>	┌	÷	(	+	÷	┐	>	)	┌

÷	)	+	÷	┐	+	)	┐	(	÷	÷	(	┌	┐	>

┐	÷	(	>	┌	÷	(	>	÷	+	┐	┐	┌	)	÷

PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test)	
☐ Uygulanmadı	☐ Uygulanmadı ise nedeni
☐ Uygulandı	
Sonuç:	

SDMT (Serial Digit Modalities Test)	
☐ Uygulanmadı	☐ Uygulanmadı ise nedeni
☐ Uygulandı	
Sonuç:	

9 Delik Peg Testi			
	1. Deneme	2. Deneme	Ortalama
Dominant El			
Non-Dominant El			
Genel Ortalama			

25 Timed Walk Test		
Lütfen gönüllünün bu test için geçirdiği süreleri aşağıya not ediniz.		
1. Deneme	2. Deneme	Ortalama
..... saniye	 saniye	 saniye
..... saniye	 saniye	 saniye
..... saniye	 saniye	 saniye
Sonuç:		

Stroop Testi			
	Süre (Sn)		Süre (Sn)
Siyah-Beyaz Okuma		Renkli Sözcükleri Okuma	
Kare Rengi Okuma		Renkli Sözcüklerin Rengini Söyleme	

PASAT - Form A

Name _____

Date _____

PRACTICE

9+1	3	5	2	6	4	9	7	1	4
10__	4__	8__	7__	8__	10__	13__	16__	8__	5__

RATE #1
(3")

1+4	8	1	5	1	3	7	2	6	9
5__	12__	9__	6__	6__	4__	10__	9__	8__	15__
4	7	3	5	3	6	8	2	5	1
13__	11__	10__	8__	8__	9__	14__	10__	7__	6__
5	4	6	3	8	1	7	4	9	3
6__	9__	10__	9__	11__	9__	8__	11__	13__	12__
7	2	6	9	5	2	4	8	3	1
10__	9__	8__	15__	14__	7__	6__	12__	11__	4__
8	5	7	1	8	2	4	9	7	9
9__	13__	12__	8__	9__	10__	6__	13__	16__	16__
3	1	5	7	4	8	1	3	8	2
12__	4__	6__	12__	11__	12__	9__	4__	11__	10__

Total Correct (raw) = _____ Percent Correct = _____

PRACTICE

3+8	2	7	9	1	8	5	2	6	4
11__	10__	9__	16__	10__	9__	13__	7__	8__	10__

RATE #2
(2")

4+3	7	2	5	1	8	6	9	1	7
7__	10__	9__	7__	6__	9__	14__	15__	10__	8__
9	4	6	3	5	8	1	6	2	7
16__	13__	10__	9__	8__	13__	9__	7__	8__	9__
5	9	4	5	2	6	4	8	3	5
12__	14__	13__	9__	7__	8__	10__	12__	11__	8__
9	7	4	2	8	5	2	1	6	4
14__	16__	11__	6__	10__	13__	7__	3__	7__	10__
7	3	5	9	6	4	5	3	9	4
11__	10__	8__	14__	15__	10__	9__	8__	12__	13__
1	8	3	1	6	8	5	4	2	6
5__	9__	11__	4__	7__	14__	13__	9__	6__	8__

Total Correct (raw) = _____ Percent Correct = _____

Sözel Akıcılık Testi (Word List Generation)

KRONOMETRE KULLANINIZ

“Bu test için sizden 60 saniye içinde olabildiğince çok hayvan ismi sıralamanızı istiyorum. Ben durmanızı söyleyinceye kadar saymaya devam edin. Hazır mısınız?”

“Şimdi sizden 60 saniye içinde K harfiyle başlayan olabildiğince çok sözcüğü sıralamanızı istiyorum. Özel isimleri söylemeyiniz.”

Hayvan	K	A	S
Toplam:	Toplam:	Toplam:	Toplam:

Sonuç:



STROOP TESTİ

T. C. İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
Nöroloji Anabilim Dalı Nöropsikoloji Laboratuvarı

STROOP TESTİ

SİYAH / BEYAZ OKUMA

YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI
KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	MAVİ
KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL
KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	MAVİ
MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL
YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	MAVİ

Süre :

DÖRTGEN RENGİ SÖYLEME

KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL
KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	YEŞİL	MAVİ	MAVİ
KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI
KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL
YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	MAVİ	KIRMIZI
KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL

Süre :

RENKLİ KELİMELERİ OKUMA

KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL
KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	YEŞİL	MAVİ	MAVİ
KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI
KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL
YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	MAVİ	KIRMIZI
KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL

Süre :

RENKLİ KELİMELERİN RENGİNİ SÖYLEME

MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI
MAVİ	YEŞİL	MAVİ	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI
YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL
MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI
MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ
MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	MAVİ

Süre :

Yanlış :

Spontan Düzeltme :

Süre Farkı :

Açıklama

KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL

KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI YEŞİL YEŞİL MAVİ MAVİ

KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI

KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL

YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ KIRMIZI

KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI MAVİ YEŞİL

