

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

**RELAPSİNG REMİTTİNG MULTİPL SKLEROZ VE KLİNİK
İZOLE SENDROM GRUPLARINDA 25 (OH) D VİTAMİN
DÜZEYİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. AHMET KÜÇÜK

**DANIŞMAN
PROF.DR. LEVENT SİNAN BİR**

DENİZLİ - 2015

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

**RELAPSİNG REMİTTİNG MULTİPL SKLEROZ VE KLİNİK
İZOLE SENDROM GRUPLARINDA 25 (OH) D VİTAMİN
DÜZEYİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. AHMET KÜÇÜK**

**DANIŞMAN
PROF.DR. LEVENT SİNAN BİR**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 11.02.2014 tarih ve 2014TPF002 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ - 2015

Prof.Dr.Levent Sinan Bir danışmanlığında Dr.AHMET KÜÇÜK tarafından yapılan “RELAPSİNG REMİTTİNG MULTİPL SKLEROZ VE KLİNİK İZOLE SENDROM GRUPLARINDA 25 (OH) D VİTAMİN DÜZEYİ” başlıklı tez çalışması gün.../ay.../yıl... tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından NÖROLOJİ Anabilim/Bilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

PROF.DR.LEVENT SİNAN BİR

ÜYE

PROF.DR.ALİ AKYOL

ÜYE

DOÇ.DR.EYLEM DEĞİRMENCİ

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.
gün.../ay.../yıl.

Prof. Dr.
.....
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

Prof. Dr. Gökçe TURGUT
Dekan Yardımcısı

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan, saygıdeğer hocam Nöroloji Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Levent Sinan BİR'e ve tezime katkılarından dolayı Prof. Dr. Süleyman Demir'e

Uzun ve yorucu uzmanlık eğitimimde bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan saygıdeğer hocalarım, Prof.Dr.Attila Oğuzhanoğlu, Doç.Dr.ÇağatayÖncel, Doç.Dr.Göksemin Acar, Doç.Dr.Eylem Değirmenci, Doç.Dr.Çağdaş Erdoğan'a ve asistanlığım süresi içerisinde birlikte çalıştığım asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Ahmet Küçük
DENİZLİ 2015

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ	VIII
ÖZET	IX
İNGİLİZCE ÖZET	XII
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. MULTİPL SKLEROZ	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Patofizyoloji ve nöropatoloji.....	3
2.1.3. Etiyoloji.....	6
2.1.4. Epidemiyoloji	7
2.1.5. Klinik	8
2.1.6. Tanı ölçütleri	12
2.1.7. MS’de tedavi	16
2.2. D VİTAMİNİ.....	19
2.2.1. D vitamini metabolizması	19
2.2.2. D vitamini ve Ca Homeostazi.....	21
2.2.3. D vitaminin immun sistem üzerine etkisi.....	22
2.2.4. D vitamininin oluşumuna etki eden faktörler ve D vitamini eksikliği	23
2.3. MULTİPL SKLEROZ, D VİTAMİNİ VE MRI.....	27
3.GEREÇ VE YÖNTEM	31
4.BULGULAR	38
5.TARTIŞMA	50
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	66
7.KAYNAKLAR	68
8.EKLER	80

V. SİMGELER VE KISALTMALAR

1,25(OH)₂D : 1,25 Dihidroksi D vitamini, Kalsitriol
25(OH)D : 25 Hidroksi D vitamini, 25-Hidroksikalsiferol, Kalsidiol
ALP: Alkalen fosfataz
BAEP : Beyin sapı uyarılmış potansiyel
BOS : Beyin omurilik sıvısı
DBP : D vitamini bağlayıcı protein
DM : Diyabetes Mellitus
EDSS : Genişletilmiş disabilite durum skalası
HLA : İnsan lokosit antijen
IL : İnterlokin
IMT : İmmunmodulator tedavi
INF : İnterferon
KBB : Kan beyin bariyeri
KİS: Klinik izole sendrom
MBP : Miyelin bazik protein
MRG : Manyetik rezonans görüntüleme
MS : Multipl Skleroz
MSS : Merkezi sinir sistemi
OG : Oligodendrosit
PP-MS : Primer Progresif Multipl Skleroz
PTH : Paratiroid hormon
RANK : Reseptör aktivator nükleer faktör K β
RR-MS : Relapsing-Remitting Multipl skleroz
SEP : Sensoriyel uyarılmış potansiyel
SP-MS : Sekonder Progresif Multipl skleroz
Th : T hücresi
TNF- α : Tümör nekroze edici faktör alfa
Treg : Regulator T hücresi
UV : Mor ötesi ısınlr
VDR : Vitamin D reseptörü
VEP : Vizüel uyarılmış potansiyel

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1 Mevsimsel serum 25(OH)D vitamin düzeyleri.....	24
Şekil 2 Gruplara göre cinsiyet dağılımı.....	38
Şekil 3 Grupların yaş ortalamaları.....	39
Şekil 4 Grupların 25(OH)D vitamin düzeyi ortalamaları.....	41
Şekil 5 Grupların 25(OH) D vitamin düzeylerinin karşılaştırılması.....	42

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1 Ölçülen analitlerin ölçüm yöntemleri ve ölçümde kullanılan cihazlar.....	33
Tablo 2 Çalışmaya alınan RR-MS, KİS ve kontrol grubunun cinsiyet açısından karşılaştırılması	38
Tablo 3 RR-MS, KİS ve kontrol gruplarının biyokimyasal ve diğer parametrelere karşılaştırılması	43
Tablo 4 Gruplar arası 25 (OH) D vitamini düzeyi karşılaştırılması.....	44
Tablo 5 RR-MS grubunda atak sayıları.....	44
Tablo 6 RR-MS ve KİS grupları arasında kranial MRG T2 hiperintens lezyon sayı gruplarının karşılaştırılması	45
Tablo 7 RR-MS grubunda kranial MRG T2 hiperintens lezyon sayı gruplarının 25 (OH) D vitamini düzeyi karşılaştırılması	46
Tablo 8 KİS grubunda kranial MRG T2 hiperintens lezyon sayı gruplarının 25 (OH) D vitamini düzeyi karşılaştırılması.....	46
Tablo 9 RR-MS ve KİS grupları arasında servikal MRG’da lezyon var olanlarla, yok olan grupların karşılaştırılması.....	47
Tablo 10 RR-MS grubunda servikal MRG’da lezyon var olanlarla, yok olanlar arasında 25 (OH) D vitamini düzeyi karşılaştırılması	47
Tablo 11 KİS grubunda servikal MRG’da lezyon var olanlarla, yok olanlar arasında 25 (OH) D vitamini düzeyi karşılaştırılması	47
Tablo 12 KİS grubu atak türü dağılımı.....	48
Tablo 13 KİS grubu, atak türü gruplarının 25 (OH) D vitamin düzeyi karşılaştırılması.....	48
Tablo 14 RR-MS grubunda 25 (OH) D vitaminin diğer parametreler ile korelasyon analizi.....	49
Tablo 15 KİS grubunda 25 (OH) D vitaminin diğer parametreler ile korelasyon analizi.....	49
Tablo 16 Kontrol grubunda 25 (OH) D vitaminin diğer parametreler ile korelasyon analizi.....	49

ÖZET

Relapsing Remitting Multipl Skleroz ve Klinik İzole Sendrom Gruplarında 25 (OH) D Vitamin Düzeyi

Dr.Ahmet Küçük

Multipl skleroz (MS) merkezi sinir sistemi (MSS)'nin ağırlıklı olarak inflamatuvar ve demyelinizan ancak dejeneratif yönleri de olan kompleks bir hastalıktır. Beyin sapı sendromu, izole optik nörit, parsiyel transvers miyelit gibi tablolar biçiminde ortaya çıkabilen bazen de duyuşsal ve motor alt sistem tutulumu başta olmak üzere farklı alt sistemlerin bir arada tutulduğu çoğul belirtilerle karakterize ilk nörolojik tablo klinik izole sendrom (KİS) olarak adlandırılmaktadır.

Yılın büyük bir bölümünde güneş ışınlarının yüksek açılarla ulaştığı ekvator bölgelerinde MS sıklığı çok azken, yılın çoğu zamanını güneş ışınlarından mahrum geçiren Kuzey Amerika ve İskandinav ülkelerinde sıklığın yüksek oluşu, ultraviyole B (UVB) ile sentezi uyarılan D vitamininin MS etiyojisinde önemli rolü olabileceğini düşündürmüştür.

D vitamini, önemli bir immünsistem regülatörüdür. D vitamininin, immün mekanizmaların eşlik ettiği bir çok hastalığın gelişimini önlediği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Biz bu çalışmada RR-MS (Relapsing-Remitting Multipl skleroz), KİS ve kontrol gruplarında serum 25(OH) D vitamin düzeyi ortalamalarını karşılaştırdık. Çalışmamıza Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji polikliniğinde takipli 18-45 yaşları arasında, klinik izole sendrom ve relapsing remitting multipl skleroz tanılarını almış sırayla 40 ve 60'ar hasta ile birlikte 60 kişilik sağlıklı birey dahil edildi.

Her üç grubun serum 25(OH) D vitamin, kalsiyum, fosfor, ALP, PTH, İnsülin ve glukoz düzeyleri çalışıldı. Her üç grupta 25(OH)D vitamin ve diğer biyokimsal parametre düzeyleri karşılaştırıldı.

RR-MS, KİS ve kontrol grupları için yaş ve cinsiyet, demografik özellikler olarak belirlendi. Her üç grup ile ilişkili değişkenler, 25 (OH) D vitamini, Ca, P, ALP, PTH, insülin, açlık kan glukozu düzeyleri, insülin direnci göstergesi olan HOMA-IR indeksi, boy, kilo, BMI olarak belirlendi. RR-MS grubu ilişkili değişkenler hastalık süresi, atak sayısı, en son atak üzerinden kaç yıl geçtiği, kranial magnetik rezonans

görüntülemelerlerinin (MRG) T2 hiperintens lezyon sayısı grupları (1-5, 6-10, 11-15, 16-20, 21-25, 26-↑ adet) ve servikal MRG'de T2 hiperintens lezyon var olan ve lezyon olmayanlar olarak belirlendi. KİS grubu ilişkili değişkenler hastalık başlangıcından itibaren geçen süre, kranial MRG'de T2 hiperintens lezyon sayısı grupları (1-5, 6-10, 11-15, 16-20, 21-25, 26 ve ↑ adet), servikal MRG'de T2 hiperintens lezyon var olan ve lezyon olmayanlar, KİS atak türü (Ataklar beyin sapı, duysal ve motor tutulumun eşlik ettiği atak, optik nörit, spinal ve multifokal olarak gruplandırıldı.) olarak belirlendi.

25 (OH) D düzeyleri ortalamaları±SD kontrol grubunda 18,54±11,61 ng/ml, RR-MS grubunda 14±11,31 ng/ml, KİS grubunda ise 13,51±9,46 ng/ml olarak saptandı. Her üç grup 25(OH) D vitamin düzey ortalaması karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. 25 (OH) D vitamin düzey ortalamasının gruplar arası karşılaştırılmasına bakıldığında ise; 25 (OH) D vitamin düzeyi ortalaması hem RR-MS hem de KİS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı. KİS ile MS grupları arasında ise 25 (OH) D vitamin düzeyi ortalaması istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. D vitamini metabolizması ile ilgili diğer biyokimyasal parametrelerle ilgili olarak RR-MS ve KİS grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. 25 (OH) D düzeyi ile kranial MRG lezyon sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. KİS ve RR-MS gruplarında, servikal MRG'de lezyonu var olanlarla, yok olanlar arasında 25(OH)D vitamini düzeyleri ortalaması, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

RR-MS grubunda 25 (OH) D vitamini düzeyi ile yaş, hastalık süresi, atak sayısı, en son ataktan itibaren geçen süre, EDSS skoru, insülin, açlık kan şekeri, kalsiyum, fosfor, PTH, ALP, HOMA-IR, BMI ve kranial MRG T2 hiperintens lezyon sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

KİS grubunda 25 (OH) D vitamin düzeyi ile yaş, hastalık süresi, insülin, açlık kan şekeri, kalsiyum, fosfor, PTH, ALP, HOMA-IR ve BMI parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Kranial MRG T2 hiperintens lezyon sayısı ile 25 (OH) D vitamin düzeyi pozitif yönde zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişki olduğu saptandı (p=0,021, r=0,363).

Kontrol grubunda 25 (OH) D vitamin düzeyleri ile yaş, insülin, açlık kan şekeri, kalsiyum, fosfor, ALP, HOMA-IR ve BMI parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Kontrol grubunda 25 (OH) D vitamin düzeyi ile PTH arasında negatif yönde zayıf derecede ilişki olduğu saptandı ($r = -0.376$, $p < 0.003$).

Bu bulgularla, vitamin D eksikliğinin demiyelinizan süreçlerde erken evreden itibaren var olduğu saptandı. Bu nedenle etyopatogeneizde önemli rolü olabileceği düşünüldü. D vitamin düzey tayininin her KİS ve MS olgusunda bakılması ve gerekirse replasmanı olumlu olacaktır.

Anahtar kelimeler: Multipl Skleroz, Klinik İzole Sendrom, 25(OH)D vitamini.

SUMMARY

25 (OH) Vitamin D Levels in Groups of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis and Clinically Isolated Syndrome

Dr. Ahmet Küçük

Multiple sclerosis (MS) is a complex disease of the central nervous system (CNS) which predominantly has demyelinating and inflammatory aspects but also has degenerative aspects. The first neurologic table is named as clinically isolated syndrome (CIS) which can emerge as brainstem syndrome, isolated optic neuritis, and partial transvers myelitis; and it is sometimes characterized with the involvement of different subsystems especially sensorial and motor subsystems.

MS prevalence in the region of equator where the sun's rays reach perpendicularly in most of the year is very low but its frequency is increasing in North America and the Scandinavian countries that are deprived of sunlight for most of the year. So, this made us to think about the importance of the UVB-ultraviolet B induced vitamin D in the MS etiology.

Vitamin D is an important regulator of the immune system. It has been shown in various studies that Vitamin D prevents the progression of many diseases to which autoimmune mechanisms accompany. In this study, we compared serum 25 (OH) vitamin D levels in the groups of RR-MS (Relapsing Remitting Multiple Sclerosis), CIS and control group.

In our study, patients between 18-45 years of age were included who is followed in the Pamukkale University Faculty of Medicine Hospital neurology clinic. Clinically isolated syndrome and relapsing remitting multiple sclerosis groups consist of 40 and 60 patients, respectively and control group consist of 60 healthy participants.

Serum 25(OH) vitamin D, calcium, phosphorus, ALP, PTH, insulin and glucose levels were determined in all groups. 25(OH) Vitamin D and other biochemical parameters compared among the three groups.

Age and gender have been identified as the demographic characteristics for RR-MS, CIS and control groups. Variables associated with each of the three groups are determined as 25 (OH) vitamin D, Ca, P, ALP, PTH, insulin, fasting blood glucose levels, HOMA-IR index (insulin resistance index), height, weight, BMI. RR-MS

group related variables was defined as disease duration, number of relapses, number of years since the most recent episode, T2-hyperintense lesion number groups on cranial magnetic resonance imaging (MRI) (1-5, 6-10, 11-15, 16- 20, 21-25, 26-30) and the presence or absence of T2-hyperintense lesion on cervical MRI. CIS group related variables were determined as duration of disease, T2-hyperintense lesion number groups on cranial MRI(1-5, 6-10, 11-15, 16-20, 21-25, 26-30), presence or absence of T2-hyperintense lesion on cervical MRI, CIS attack type (attacks were classified as the attack with brain stem, sensorial and motor involvement; optic neuritis, spinal and multifocal.)

The average 25 (OH) D levels $\pm$ SD were observed as 18.54 ± 11.61 ng / mL in the control group, 14 ± 11.31 ng / ml in RR-MS group, 13.51 ± 9.46 ng / ml in the CIS group. 25 (OH) vitamin D levels were significantly lower in RR-MS and CIS groups compared with the control group ($p=0,012$). Among MS and CIS groups, 25 (OH) vitamin D levels showed no statistically significant difference. No statistically significant difference between the patient groups and control groups was observed about other biochemical parameters related to vitamin D metabolism. No statistically significant relation was observed between the number of lesions on cranial MRI and 25 (OH)D levels. Any correlation between 25 (OH) D levels and presence of T2-hyperintense lesion on cervical MRI was not determined.

In RR-MS group, there was no statistically significant correlation between 25(OH) vitamin D levels and age, disease duration, number of attacks, time since the last episode, EDSS score, insulin, fasting blood glucose levels, Ca, P, PTH, ALP, HOMA-IR, BMI and cranial MRI T2 hyperintense lesion numbers.

In CIS group, there was no statistically significant correlation between 25(OH) vitamin D levels and age, disease duration, insulin, fasting blood glucose levels, Ca, P, PTH, ALP, HOMA-IR and BMI. There was a weak positive statistical correlation between cranial MRI T2 hyperintense lesion numbers and 25(OH) vitamin D levels. ($p=0,021$, $r=0,363$).

In the control group, there was no statistically significant correlation between 25(OH) vitamin levels D and age, insulin, fasting blood glucose levels, Ca, ALP, HOMA-IR and BMI. There was a weak negative correlation between 25(OH) vitamin D levels and PTH. ($r= -0.376$, $p<0.003$)

With these findings, it is found that there was vitamin D deficiency since early stages of demyelinating processes. For this reason, it is thought that it may have an important role in immunopathogenesis. Testing the vitamin D levels in CIS and MS patients and replacing it, if needed, would have a positive impact.

Keywords: Multiple Sclerosis, Clinically Isolated Syndrome, 25 (OH) vitamin D.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl skleroz (MS) merkezi sinir sistemi (MSS)'nin ağırlıklı olarak inflamatuvar ve demyelinizan ancak dejeneratif yönleri de olan kompleks bir hastalıdır. Beyin sapı sendromu, izole optik nörit, parsiyel transvers miyelit gibi tablolar biçiminde ortaya çıkabilen bazen de duysal ve motor alt sistem tutulumu başta olmak üzere farklı alt sistemlerin bir arada tutulduğu çoğul belirtilerle karakterize ilk nörolojik tablo klinik izole Sendrom (KİS) olarak adlandırılmaktadır (2).

Relapsing-remitting multipl skleroz (RR-MS) tanılı hastalarda inflamatuvar plaklar, nörolojik defisitlerle kendini gösterebilir. Atak ve yatışma dönemleri yineler. Bu dönemi ileriki yıllarda çoğu hastada ataktan bağımsız ancak belirti ve bulguların giderek yavaşça süregelen olarak arttığı bir süreç izler. Bu sürece bazen ataklarda süperimpoze olabilir. Sonuç olarak nörolojik fonksiyonlarda ilerleyici ve kalıcı kayıplarla karşı karşıya kalılabilmektedir (25).

MS'e yatkınlıkta genetik faktörlerin etkisinin yanında çevresel faktörlerin de önemli ölçüde etkili olduğu bilinmektedir. 25(OH)D vitamini, MS'in etyopatogenezi ile ilgili araştırmalarda giderek daha çok ilgi çekmektedir. MS insidansının ekvatorndan uzaklaştıkça artması, D vitamini eksikliğinin MS için risk faktörü olabileceğini akla getirmiştir. Çoğu toplumda ultraviyole B (UV-B) D vitaminin ciltte sentezi için önemli bir etkidir. UV-B ışınlarının etkisi enlem derecesi arttıkça azalır. Bunun sonucunda etkisi azalan UV-B ışınlarının D vitamini eksikliğine neden olabileceği öne sürülmüştür. Bu hipotezle D vitamini eksikliği ve MS birlikteliği sorgulanmaya başlanmıştır. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen bilgiler de D vitamini eksikliğinin MS için güçlü bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir (89).

D vitamini UV-B etkisiyle ciltte üretilmekte ve geri bildirim mekanizmaları ile sentezi düzenlenmektedir. Bundan dolayı D vitamini klasik bir vitamin olmaktan çok, bir hormon olarak görev yapmaktadır. Bugün D vitaminin serum değerini belirlemek için biyokimyasal olarak iki test bulunmaktadır. Bu iki metabolit

1,25(OH)₂D ve 25(OH)D vitaminidir. Bunlardan 25(OH)D vitamini vücudun tüm D vitamini havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametredir (3,4).

Vitamin D' nin immun sistem üzerine bir çok etkisi olduğu ile ilgili bir çok hipotez mevcuttur. Bu hipotezlerden bazıları MS ile ilişkilendirilmiştir. En yaygın hipotezlerden birisi de, vitamin D eksikliğinde baskılayıcı etkisi ortadan kalktığında MS gibi immun mekanizmaların eşlik ettiği hastalıklara neden olabileceği, myelin ve oligodentrosit hasarı oluşturarak MS lezyonlarının oluşmasına neden olabileceği hipotezidir (79, 80, 81).

Literatür tarandığında D vitamini MS ilişkisini irdelleyen bir çok çalışma yapıldığı görülecektir. Yapılan çalışmalarda özellikle MS'li hastalarda 25(OH)D vitamin düzeyi düşük saptanmıştır. Ancak KİS, MS ve kontrol gruplarının 25(OH)D vitamin düzey ortalaması karşılaştırılması ile ilgili yeterli düzeyde çalışmaya rastlanmamıştır. Türkiye'de benzer çalışmalar bulunmakla birlikte çalışmamızın diğer çalışmalardan farklılığı, çalışmanın RR-MS, sağlıklı birey ve KİS grupları arasında 25(OH)D vitamin düzey ortalaması ile karşılaştırılmış olmasıdır.

Çalışmamızda Pamukkale Üniversitesindeki RR-MS ve KİS nedeniyle takip edilmekte olan hasta popülasyonunda 25(OH)D vitamin düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmaktadır. Bu sonuçla ileriye yönelik RR-MS hastalarında D vitamin takviyesinin MS hastalarında relaps sıklığında azalma ve özürlülük oranlarında progresyonun azaltılması olabileceği, KİS tanısı olanlarda düşük 25(OH)D vitamin düzeyinin MS'a dönüşme riskinin artması olabileceği öngörülebilir. Özellikle daha önce KİS ile D vitamin düzeyleri ile ilgili bu düzeyde çalışma olmamasından dolayı çalışmamızın ileriye yönelik yön verici olması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MULTİPL SKLEROZ

2.1.1.Tanım

Multipl skleroz (MS) merkezi sinir sistemi (MSS)'nin ağırlıklı olarak inflamatuvar ve demyelinizan ancak dejeneratif yönleri de olan kompleks bir hastalıktır (1). Genç erişkinlerde özürlülük nedeni olarak travmadan sonra 2. sırada yer alır. Değişken klinik gidişi ve formları yanı sıra, pek çok atipik varyantı olduğundan dolayı MS tanısı koymak ve bu tanıyı doğrulamak için diğer MSS tutulumu yapan hastalıkları dışlamak gerekir. MS tedavisindeki gelişmeler heyecan verici olup hastalık seyrinin daha iyi kontrolü ve hasarlı MSS dokusunun vaskülerin geri kazandırılabilmesi amaçlanmaktadır (6).

2.1.2. Patofizyoloji ve nöropatoloji

MS'de esas patoloji aksonların kısmen korunduğu belirgin demiyelinizasyon alanlarını içeren serebral veya spinal plaklardır. Plaklar sıklıkla periventriküler ak cevher, beyin sapı ve spinal kord gibi yerlerde, perivenüler yerleşimli gelişirler. Fakat kortikal bölgelerde de intra-kortikal miyelinize lifleri etkileyecek çok sayıda küçük plaklar da vardır. SPMS'de kompleman aktivasyonu ile eşleşen, bir opsonin olan C3d ile ilişkili olarak plak sınırlarında düşük derecede demyelinizasyon gözlemlenebilir ve bu da plakların yavaş ekspansiyonunu ve progresif fonksiyon kaybına yol açan daha diffüz inflamasyonu açıklar (7).

Kompakt myelin, oligodendrositlerin lipidden zengin plazma membranıdır ve akson boyunca ilerleyen elektrik uyarıları için izolasyon görevi yapar. Demyelinizasyon internodal akson akımının izolasyonunu ortadan kaldırarak akımı kesintiye uğratır. Demyelinize aksonların refrakter periyodları da uzamıştır. Persistan nörolojik defektler büyük plakların bulunduğu bölgelerde ileti bloğunun devam etmesi ile meydana gelirken, Uthoff fenomeni gibi fonksiyonların geçici kötüleşmesi parsiyel demiyelinize lif hasarı ve efaptik transmisyon ile açıklanabilir (7).

Plak merkezinde oligodendrosit sayısı azalırken periferde remyelinizasyon göstergesi olarak azalmaz ya da artar. Gölge plakların varlığı santral remyelinizasyonun olduğunu destekler. Remyelinizasyon, atak sonrası geç ve yavaş iyileşmeye, hızlı klinik iyileşme ise ödemin çözülmesi, inflamasyonun sonlanması ve toksik maddelerin ortadan kalkışı ile ilgilidir. Yakın dönemde yapılan araştırmalarda progresif seyirli hastalığı olanlarda bile remyelinizasyonun yaygın olabileceği gösterilmiştir (8).

Kan beyin bariyeri (KBB) yani beyin ve endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıların görevini yerine getirememesi de MS patofizyolojisinde rol oynadığı ileri sürülmüştür. Bu bağlantılar parçalanmaz ancak transendoteliyal veziküler taşıma sistemi aktive olur. Böylelikle aslında MSS'ye geçmemesi gereken hücreler, proteinler, antikorlar ve sitokinler bu bariyeri aşar. Sonuçta MSS'inde immun mekanizmaların eşlik ettiği oligodendrosit hasarına yol açabileceği öne sürülmüştür (7).

Sinir iletimindeki işlevsel bozulmaya ödem ve hücrelerden salgılanan sitokin, kemokin ve adezyon molekülleri de etki eder. Histolojik incelemelerde perivasküler lenfositler, makrofajlar, plazma hücreleri, reaktif astrositler aktif plaklarda gözlenir. Bu aktif plaklarda T hücrelerinden hem CD4 hem de CD8 hücreleri vardır. T hücre duyarlılaşması, doğrudan myelin antijenine maruziyetiyle, SSS antijenlerinin drene oldukları servikal lenf nodları ve myelinle benzerlik gösteren eksojen antijenler gibi yollar ile olabileceği öne sürülmüştür. Karakteristik olarak bu duyarlılaşma ile Th2'den Th1'e kayış vardır. Bu süreçte T hücrelerinden salgılanan sitokinlerin başlıcaları IL2, INF gama, TNF beta'dır (7).

MS hastalarında, özellikle de aktif hastalığı bulunanlarda periferik kanda *Miyelin basic protein* (MBP)'e yanıt veren T hücreleri saptanmıştır. MBP, miyelin proteinin %30'unu oluşturur ve MS'in primer hayvan modeli olan deneysel allerjik ensefalomyelit için antijen olabileceği öne sürülmüştür. Deneysel allerjik ensefalomyelit (EAE) tablosunda; akut lezyonlardaki inflamatuvar süreç, antijen sunan hücrelerin (ASH) aktive olarak CD4+Th1 hücrelerine antijeni sunmalarıyla

başlar. IFN-gama ve TNF üreten CD4+Th1 yanıtı, IL-17 ve IL-23 sentezleyen CD4+Th17 ile birlikte tetiklenmektedir (11). IL-17, IL-23 ve IFN-gama; inflamatuvar sürecin periferden KBB'yi aşarak MSS'ye geçişine, adezyon moleküllerinin sentezi ve lökosit göçünün kontrolüne katkıda bulunurlar (12). Bunun yanında sitotoksik özellikleri olan CD8+T hücreleri ise akson kaybı, oligodendrosit ölümü ve vasküler geçirgenlikte artışa sebep olarak nöronal dejenerasyona neden olur (13).

MS'in immunpatogenezinde sadece T hücrelerinin olmadığı B hücrelerinin de patogeneze sorumlu olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, SPMS'li hastaların meningeal dokusunda ektopik lenfoid folliküller ve psödogerminal merkezlerin var olduğu öne sürülmüştür (15). Bu yapıların proliferasyonu CD20 B hücreleri, T hücreleri, plazma hücreleri, dendritik hücreler içerdikleri belirtilmiştir. Ektopik folliküllerin öncelikle serebral sulkuslardaki subaraknoid alanlarda lokalize olduğu ve kortikal patoloji ve agresif klinik seyirle ilişkili olduğu bildirilmiştir (16). Lenfoid foliküllerden köken aldığı düşünülen kemokinler, kortikal ve meningeal patolojileri göstermekte rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu kemokinlerden olan CXCL13, MS'de merkezi sinir sistemindeki B hücre foliküllerinin göstergesi olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür. CXCL13 seviyeleri B lenfositler, plazmositler ve T hücrelerinin varlığı ile ilişkilidir. Öte yandan bir başka kemokin olan CXCL12, BOS'da T ve B lenfositlerinin plazmositlere bağlanmasını sağladığı öne sürülmüştür. Hastaların BOS ve parenkimal dokularında bu kemokinlerin yüksek düzeylerde saptanması B hücre foliküllerinin MS'i tetiklediği hipotezini desteklemektedir (19). B hücreleri, MS'te BOS'ta IgG sentezinde artış ve oligoklonal bant oluşumundan sorumlu tutulurken; günümüzde T hücrelerine antijen sunumu ve sentezledikleri sitokinler ile hastalığın akut safhasındaki inflamatuvar yanıtların oluşmasından da sorumlu tutulmaktadırlar. Bu da immün hasarın tam ekspresyonu için hem humoral hem de hücrel mekanizmaların birlikteliğini düşündürür (17,18).

Ayrıca son zamanlarda yapılan çalışmalarda, radyolojik olarak normal görünümlü ak maddede (NGAM) da hastalık sürecinin aktif olduğu öne sürülmüştür.

NGAM; diffüz T hücre infiltrasyonu, gliosis, mikrogial aktivasyon, diffüz aksonal kayıp ve sinir hücre dejenerasyonu ile karakterizedir (9).

Lucchinetti ve ark. MS lezyonlarında dört farklı patolojik özellik tanımlamışlardır. İlk iki tipte inflamasyon ön planda olup remiyelizasyon bulguları saptanmıştır. Tip I'de miyelin antijenlerinin eşit olarak etkilendiği inflamatuvar infiltrasyon, tip II'de antikor ilişkili kompleman aktivasyonunun önde olduğu demiyelinizasyon ön plandadır. Son iki tipte ise oligodendrosit kaybının belirgin olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada; hastalar arasında heterojenite gözlenmesine rağmen, aynı hastadaki tüm lezyonların aynı tipte immunpatolojik patern gösterdiği belirtilmiştir (10). Ortak görüş bir bireyde tüm plakların patolojisinin tek bir paterne uymasındır. Son yıllarda bundan farklı görüşler de bildirilmiştir. Bireyler arası heterojenite, heterojen etyoloji ve immünopatolojiyi yansıtmaktadır. Farklı bireylerde farklı patogeneze ve patoloji olması her bireyde farklı tedavileri ön plana çıkarmakta ve tedavi cevabındaki farklılığın bir nedeni olmaktadır (141).

2.1.3. Etiyoloji

MS'in patogeneğinde, birden çokgen ve aynı şekilde birden çok çevresel faktörün karşılıklı karmaşık etkileşimi belirleyici olmaktadır. MS'de immun mekanizmaların eşlik ettiği çeşitli hipotezler öne sürülse de henüz tam kanıtlanmamıştır. Hedef antijen ve immünopatolojik sürecin detayları henüz tam anlaşılamamıştır. İmmün hücrelerde görülen değişiklikler ve hastalığın aktif döneminde hem kanda hem de beyin omurilik sıvısında normallerle karşılaştırıldığında miktarlarındaki değişiklikler MS'nin disimmün bir hastalık olduğunu desteklemektedir (19).

MS'nin nedenleri arasında enfeksiyonların rolü uzun yıllardır süregelen tartışma konusudur. MS epidemilerinin oluşması (örn: Faroe adaları) etnik olarak homojen olan toplumlardaki epidemiyolojik farklılıklar, göçlerin hastalığa yatkınlık durumu üzerine olan etkileri, MS relapslarının enfeksiyonlarla olan ilişkileri enfeksiyon hastalık hipotezini gündeme getirmiştir. Son zamanlarda insan herpes virüs-6 (HHV-6), Epstein Barr virüs (EBV) ve Chlamidya pneumoniae'nın MS'nin

tetikleyicisi olabileceği düşünülmüş, ancak BOS ve serum örnekleri ile yapılan birçok çalışma farklı sonuçlar vermiştir. Bazı çalışmalarda; Varicella zoster virüsü (VZV), MS ile bağlantılı bulunmuştur. MS’de virüsler ve mikrobial enfeksiyonla ilgili son söz henüz söylenmemiştir (7, 20).

Hastalığın beyaz ırkta daha sık görülmesi ve MS’li hastaların kan bağı olan akrabalarında hastalığın genel popülasyona göre daha fazla görülmesi genetiğin önemine dikkat çekmiştir. MS genetiğe bakan yönü ile kompleks genetik hastalık grubundadır ve multifaktöryel yani gen ve çevre etkilenimi sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu tablo bize Non-Mendelian poligenik kalıtımı işaret etmektedir. Örneğin, Kuzey Avrupa ülkelerinde Asya ya da Afrika kökenlilere göre daha sık görülmektedir. MS yatkınlık genlerinin araştırıldığı çalışmalarda 6.kromozomdaki HLA bölgesi dışında IL-2RA ve IL-7RA bölgeleriyle MS arasındaki ilişkinin gösterilmesi tedavi yaklaşımları bakımından umut verici olmuştur (7).

Etiyolojiye yönelik nedenlerin net olarak aydınlatılamamasından dolayı bir çok etken araştırma konusu olmuştur. Oral kontraseptifler, aşılar, cıvalı diş dolguları, güneş ışınları, D vitamini aktivitesi, iklim ve hava koşulları, diyet ve beslenme alışkanlıkları yoğun olarak araştırılmış başlıca nedenlerdir. Ancak hiçbirisi ile kesin bir neden-sonuç ilişkisi kurulabilmiş değildir. Başlangıç yaşının rolü, enfeksiyonlar ve gebelik gibi tetikleyici nedenler, diabetes mellitus, hipertansiyon, neoplaziler, psoriasis ve üveit ile birlikteliklerin altında yatan nedenler de diğer önemli araştırma konularıdır (7).

2.1.4. Epidemiyoloji

1) Cinsiyet : MS’nin kadınlardaki sıklığı daha fazla olup erkek/kadın oranı 1:2.1’dir. MS hastalığının alt tipi olan primer progresif MS (PPMS)’te ise oran 1:1’dir (21).

2) Yaş : MS hastalığı genç erişkin yaşlarda sık görülür. Yaşlılarda ve çocuklarda nadir olup en sık tanı aldığı aralık 30-33 yaşlarıdır. Başlama yaşı %90 hastada 15-50 yaş arasındadır. (%10 hasta 20 yaş öncesi, %70 hasta 20-40 yaş arası, %20 hasta 40 yaş sonrası). %1’den küçük bölümünde başlama 60 yaş üzeri ya da 10 yaş altıdır (21).

3) Irk : MS prevelansının son yıllarda artış gösterdiği bildirilmektedir. MS'in dünya çapında prevalansı 1,1-2,5 milyon arasında olduğu tahmin edilmekle birlikte prevelans ülkeler ve coğrafi dağılıma göre değişiklik göstermektedir. MS hastalarının % 90'dan fazlası beyaz ırk mensubudur. Avusturalya aborjinleri, Macar Çingeneleri, Afrika yerlileri, Eskimolar ve Kızılderililerde görülme oranı azdır. Ayrıca Afrika kökenli ve Asyalı Amerikalılarda nadir görülür. MS özellikle 40 yaşından daha genç olan erişkinlerde en sık saptanan nörolojik hastalıktır. Şu an için Türkiye'de MS insidansı ve prevelansı net olarak bilinmemekle birlikte klinik gözlemlere göre son senelerde hasta sayısında belirgin bir artış mevcuttur (21,22). İstanbul Maltepe'de MS prevelansının araştırıldığı bir çalışmada prevalans 101.4/100.000 olarak bulunmuştur, ancak Türkiye prevelansı net olarak bilinmemektedir (23).

4) Genetik : MS hastalarının akrabalarında aile çalışmalarında MS riskinin arttığı bildirilmiştir. MS'de dizigotik ikizlerde risk kardeşlerde olduğu gibi % 3-5'tir. Monozigot ikizlerdeki risk ise % 20-38.5 arasında değişmektedir (7, 24).

2.1.5. Klinik

Klinik seyir tipleri

1)Ataklarla seyreden (RR-MS): Akut atakları izleyen tam ya da tama yakın düzelme dönemleri mevcuttur. Ataklar arasında hastalıkta ilerleme gözlenmez (2).

2)Sekonder progresif gidiş (SP-MS): Ortalama 5-6 yıllık erken dönem sonrası ikincil ilerleyici dönemdir. Atak ve iyileşmeler ile giden bir dönemin ardından atak sayısının azaldığı, düzelmenin az olduğu, özürllüğün giderek arttığı tablolardır (2).

3)Progresif relapsing gidiş (PR-MS): Başlangıçtan itibaren ataklar yaşansa da sürekli bir ilerleme mevcuttur (2).

4)Primer progresif gidiş (PP-MS): Genellikle iyileşme kaydedilmeden, başlangıçtan itibaren hastalığın ilerlemesi ile seyreden bir tablodur. Seyir hızlı ya da yavaş olabilir. Kortikal, bulber, ekstrapiramidal fonksiyonlar hastalığın geç evrelerine kadar korunur. Kraniyal bulgular geç evrede ortaya çıkar (2).

5)İyi huylu gidiş (Benign MS): Ciddi seke bırakmayan seyrek ataklar ile gidişli, magnetik rezonans görüntüleme de (MRG), düşük lezyon yükünün saptandığı retrospektif olarak koyulan bir tanıdır. Hastalığın başlangıcından 15 yıl sonra EDSS skorları <3 ise benign MS kabul edilir (2).

Klinik İzole Sendrom (KİS) :Beyin sapı sendromu, izole optik nörit, parsiyel transvers miyelit gibi tablolar biçiminde ortaya çıkabilen bazen de duysal ve motor alt sistem tutulumu başta olmak üzere farklı alt sistemlerin bir arada tutulduğu çoğul belirtilerle karakterize ilk nörolojik tablo KİS adlandırılmaktadır. KİS’li olgularda MRG’de çoklu beyin veya spinal kord demiyelinizan lezyonun varlığı, BOS’ta oligoklonal bant pozitifliği, KİS’in MS’nin ilk atağı olma olasılığını arttırır (2). KİS hastalarının MS’e dönüşüm riskini belirlemek amaçlı hastaların klinik ve MR bulgularına göre 2008 yılında Miller Konsensus raporu hazırlandı. Ancak incelenen MR parametrelerinin hiç biri, takipte klinik olarak kesin MS tanısı alacakları tahmin edememektedir (26,27).

CHAMPS (*The Conrolled High Risk Subjects Avonex Multiple Sclerosis Privention Study*), ETOMS (*Early Treatment of MS*) ve ONTT (Kuzey Amerika Optik Nörit Çalışması) çalışmalarında KİS’lerin ikinci atak geçirme oranları sırasıyla %38, %45 ve %17 olarak saptanmıştır. Bu çalışmalarda başlama biçimi multifokal olanların MS’e dönüşüm riskinin fazla olduğu saptanmıştır. İnterferon beta1-a ve 1-b tedavilerinin KİS olgularında klinik kesin MS’e dönüşüm etkileri incelenmiş ve yüksek riskli KİS olgularında erken dönemde koruyucu tedavi başlanması gündeme gelmiştir. Günümüzde KİS’de tedaviye tam olarak ne zaman başlanması gerektiği konusu tartışmalıdır (29, 30).

Multipl skleroz hastalarında sıklıkla karşılaşılan belirtiler

Motor Belirtiler: Ekstremitelerde kuvvet kaybı ve parezi en sık karşılaşılan belirtilerdir. Alt ve üst ekstremitelerde giderek artan kuvvetsizlik ve spastisite, ilerleyici duruş bozukluğu sık izlenen şikayetlerdir. Nörolojik muayenede hiperaktif derin tendon refleksleri (DTR), spastisite ve ekstansör plantar yanıtlara rastlanabilir. Progresif MS’de en sık etkilenen ve kötüleşen sistem piramidal sistemdir. PP-MS’de en sık gözlenen klinik sendrom da kronik progresif miyelopatidir (25).

Duysal Belirtiler: Duysal yakınmalar karıncalanma, algılama bozuklukları ve ara ara olan yanmalar şeklinde tanımlanan huzursuzluk hissini (dizestezi) içerir. Bu belirtiler günler, haftalar veya aylar sürebilir. Duysal yakınmalar MS’de en çok dile

getirilen belirtilerdir. Eğer tanı şüphesi varsa duysal belirtiler mutlaka dikkatle sorgulanmalıdır (1,25).

Görsel Belirtiler: MS’de başlangıç belirtileri arasında optik nörit sık görülebilen bir belirti olup ani görme kaybı ve ağrı ile birlikte genellikle tek taraflı başlar, total görme kaybına kadar ilerleyebilir. En sık RR-MS ve SP-MS’de görülür. Renkli görmede bozulma, bulanık görme, santral ve parasantral skotom görülebilir. Bütün optik nöritler MS’ye dönüşmez. Ani başlangıç öyküsü olan adölesan ve genç erişkinlerin ancak %50’sinde MS gelişmektedir. Optik nörit sonrasında yeni belirti ve bulguların ortaya çıkması arasında uzun bir süre geçmesi iyi prognoza işaret edebilir. BOS’da oligoklonal bant varlığı ve kraniyal MRG’de MS için tipik demiyelinizan lezyon varlığı, MS’e dönüşüm riskini artırıcı faktörler olarak saptanmıştır (25).

Serebellar Belirtiler : Yaşam kalitesini en çok etkileyen semptomlardır. Ataksi, dizartri ve tremor en sık görülen serebellar bulgulardır (5).

Beyin sapı belirtileri : En sık görüleni bakış ile ortaya çıkan horizontal nistagmudur. MS’in en karakteristik bulgularından biri de internükleer oftalmoplejidir. Tek taraflı veya bilateral olabilir. Fasiyal güçsüzlük, miyokimi, blefarospazm olabilir (32).

Spinal Kord Belirtileri: Bilateral alt ekstremitelerde tonus artışı ile birlikte spastik paraparezi, hiperaktif DTR, bilateral ekstansör plantar cevap ve mesane disfonksiyonu sık rastlanılan bulgulardır. En sık PP-MS’ de karşımıza çıkar (25).

Bellek Sorunları: MS hastalarında bilişsel işlevlerde bozulmanın görülme sıklığı nadir değildir. Bu hastalar çoğunlukla hafıza problemi yaşarlar. Verbal fonksiyonlarda kayıp daha sıklıkla görülür. Demans, progresif formda RR-MS formuna göre daha sık izlenir. Uygunsuz gülme ve nedensiz ağlama atakları gibi yersiz olan duygusal davranışlar bu hastalarda periventriküler beyaz maddenin demiyelinizasyonu sonucu oluşabilir. Kognisyonda bozulma SP-MS’de PP-MS’ye göre daha fazladır (1,25).

Duygu Durumu Bozuklukları: Bipolar affektif bozukluk ve depresif duygu durumu MS belirtilerine öncülük edebilir. Sosyal ilişkilerde daha az inhibisyon ve fazla heyecan karakter veya kişilik değişiklikleri ile birliktelik gösterebilir (1,25).

Cinsel Fonksiyon Bozuklukları: MS'li kadınlarda alt ekstremitelerde spastisite, vajinal lubrikasyonun yetersiz olması ve vajinal his azalması görülebilir. Erkek hastalarda penil his azalması nedeni ile ereksiyon sağlamada, sürdürmede güçlük ve orgazm sorunları şeklinde seksüel disfonksiyon bulguları görülür. Bu bulgular PP-MS'de daha sık görülür (1,25).

Nöbet: MS'lilerde normal popülasyondan daha yüksek oranda (%1-5) epilepsiyle karşılaşılır. Epileptik nöbetler subkortikal, kortikal bölgelerdeki lezyonlardan kaynaklanabilir (1).

Tonik kasılmalar: 30-90 saniye süreli, vücudun bir tarafının tamamını ya da bir kısmını tutan tonik spazmlar, herhangi bir motilite veya hiperventilasyon ile başlayan kısa süreli tek taraflı stereotipik kasılmalardır. Bu esnada el ve ayak parmakları psödodistonik bir postür alabilirler (1,25).

Lhermitte Fenomeni: Spinal kord tutulumunu işaret eder, ancak MS için patognomik değildir. Başın öne eğilmesiyle sırt ve bel bölgesine yayılan elektriklenme gibi bir his ortaya çıkar (1).

Halsizlik ve Yorgunluk: Çoğu MS hastası halsizlik ve yorgunluktan şikayet eder. Ani ve şiddetli bir başlangıç gösterir. Bu dönemde hastalar çok basit gündelik işleri bile yapamazlar. Hastaların yarısından fazlası ısıya karşı hassas olup sıcaklık artışı, yorgunluk (fatigue) şikayetini arttırır. SP-MS hastaları, PP-MS'lilere göre daha fazla yorgunluktan yakınır (1).

Huzursuz bacak sendromu: MS'e eşlik edebilir ve hastaların hayat kalitesini olumsuz yönde etkiler (33).

Ağrı: MS'li hastaların % 80'inde ağrılı kas spazmları, ekstremitte ağrıları veya omurga ağrıları görülebilir. Trigeminal nevralji ile başvuran genç bir hastada ayırıcı tanıda MS mutlaka akla gelmelidir. Hastalarda genellikle alt ekstremitelerde olan dizestezi ağrıları görülür ama bunun yanında trunkal ya da üst ekstremitte dizestezi de tespit edilebilir (1,25).

Bağırsak Pasajı Belirtileri: Hastalarda otonom tutulumla bağlı diyare ya da konstipasyon, sfinkter bozuklukları görülebilir. Kötü fiziksel durum, motilite azlığı, gastrokolik refleks azalması, pelvik duvar spastisitesi, su alımının azalması, karın kaslarında güçsüzlük ve ilaçlar konstipasyon nedenleri arasında sayılabilir (1).

2.1.6. Tanı ölçütleri

MS tanısı klinik bir tanıdır. BOS incelemesi, nörofizyolojik testler ve kraniyal, spinal görüntülemeler tanıya ulaşmada önemli yardımlar sağlasa da tanı klinik seyre bakılarak konur. Mutlak tanı koydurtacak herhangi bir laboratuvar bulgusu henüz yoktur. MS tanısının konması, kesinleştirilmesi hem hastanın hastalığı konusunda bilgilendirilebilmesini, yapılabilecekler konusunda aydınlanmasına hem de medikal tedaviye yani immünmodülatör ya da immünsupresiflerin vakit geçirmeden başlanmasına olanak verir (34, 35).

1965 yılında Schumacher ve ark. tarafından MS tanı ölçütleri tanımlanmıştır. Bu ölçütlerin sayısına göre hastalık ‘klinik kesin, olası (probable), olabilir (possible)’ olarak sınıflandırılmıştır. Ölçütler lezyonların zaman ve mekan içerisindeki dağılımları göz önünde bulundurularak tarif edilmiştir. Bu ölçütler sadece anamnez ve muayene bulgularına dayanılarak oluşturulmuştur (36).

1972’de McAlpine, Lumsden ve Acheson; Schumacher kriterlerine ek olarak az da olsa BOS’tan da bahsederek tanı kriterlerine yeni bir yaklaşım getirdiler. 1977’de McDonald ve Halliday MS için kesin tanının biyopsi olduğunu ileri sürdüler fakat biyopsi yapılan lezyon eski veya yeni lezyon olup olmaması bu yaklaşımın güvenilirliğini azalttı (37). 1983 yılında Poser başkanlığında bir komite toplandı ve MS tanı ölçütlerini yeniden tanımladı. Eskisinden farklı olarak iki ana sınıf ve bunların her birinin iki alt sınıfı vardı. Buna ek olarak üst yaş sınırı 59’a yükseltilmiştir. Klinik bulgular nörolojik muayene bulgularına, nöksler ise anamnez özelliklerine göre belirlenmektedir (38). 1983 yılında Poser tanı ölçütleri tanımlandıktan sonra MRG görüntüleme oldukça ön plana çıkmıştır. Magnetizasyon transfer ve MR spektroskopisi gibi yeni tekniklerde bu gelişmenin bir parçası olmuştur. MRG hem MS tanısı koyulmasına hem de klinik süreci daha iyi tanımanıza yardımcı olmuştur (39, 40).

2000 yılında Londra’da McDonald başkanlığında ABD ulusal MS Derneği ve Uluslararası MS dernekleri Federasyonu toplandı. Bu toplantıda bazı tanımlamalar netliğe kavuşmuştur. 24 saat ya da daha fazla süren yakınmalar atak olarak

tanımlanmıştır. Paroksizmal episodlar relaps olarak kabul edilmemiştir. İki atak arasında geçen sürenin minimum 30 gün olması gerektiği belirtilmiştir. Bu ölçütlerle kesin, olası ve MS değil olmak üzere 3 ayrı sınıflama yapılmıştır. Bulgular hiçbirisi ile uyumlu değilse MS değil, bazılarını kapsıyorsa olası MS, hepsini kapsıyorsa kesin MS olarak sınıflandırılmaktadır (41).

Panel Kararları;

- 1) Kesin tanıda lezyonların zamansal ve mekansal dağılımını gösteren objektif kanıtlar olmalı,
- 2) Alınan hikayede MS semptomlarının bulunması tanı için yeterli değildir,
- 3) Yardımcı tanı yöntemleri olan nörofizyolojik çalışmalar, MRG, BOS analizi, klinik bulgular yetersiz kaldığı durumlarda tanıya katkıda bulunur. Bunların içinde duyarlılığı ve özgüllüğü en yüksek olan MRG'dir. BOS incelemesi bunu takip eder. Onu da görsel uyarılmış potansiyel kayıtları izler. Öteki uyarılmış potansiyel kayıtlarının tanıya katkısı çok azdır (41).

2005 yılında Amsterdam'da yapılan uluslararası panelde özgün ölçütler geliştirilmiş ve 2000 ölçütlerine bağlı kalınarak McDonald ölçütlerinin 2005 revizyonu olarak sunulmuştur. Revizyonla önceki ölçütler daha sadeleştirilmiş, netleştirilmiş ve görüntüleme ölçütleri daha esnek bir şekilde kullanılmaya uygun hale getirilmiştir. Özellikle MRG ile mekansal yayılım (bir spinal kord lezyonu, beyinde bir infratentoriyel lezyona, kontrast tutan bir spinal kord lezyonu kontrast tutan bir beyin lezyonuna karşılık gelmekte ve T2 lezyon sayısına spinal kord lezyonları da dahil edilebilmekte) ve zamansal yayılım (ilk klinik ataktan 3 ay sonra çekilen MRG'de ilk atağa uymayan başka bir bölgede gadolinyum tutulumu veya ilk atağın başlangıcından en az 30 gün sonra çekilen MRG'de yeni bir T2 lezyonun saptanması) açısından ölçütler sadeleştirilmiş ve özellikle PP-MS için tanı ölçütleri basitleştirilmiştir (45).

Mayıs 2010'da Dublinde yapılan uluslararası panelde McDonald ölçütleri tekrar revize edilmiştir. Buna göre kraniyal MRG'de mekansal yayılım; "MSS'nin dört alanından (periventriküler, jukstakortikal, infratentoriyel, *spinal kord) iki tanesinde

bir ve/veya daha fazla T2 hiperintens lezyon bulunmalı (gadolinium tutulumu gerekmiyor). *Ancak hastanın beyin sapı ya da spinal kord sendromuna yol açan lezyonu varsa o sayıya dahil edilmiyor.” şeklinde belirtilmiştir. Zamansal dağılım da ise; “Referans MRG ile karşılaştırıldığında yeni bir T2 hiperintens lezyon ve/veya gadolinium tutan lezyon ya da lezyonların bulunması; eş zamanlı gadolinium tutan veya tutmayan lezyonların varlığının olması” olarak ifade edilmiştir. PP-MS için tanı ölçütleri; “Retrospektif ya da prospektif olarak tanımlanmış 1 yıl süreli hastalık progresyonu ve aşağıdakilerden 2’ sinin olması yeterli:

- 1) Periventriküler, jukstakortikal ya da infratentoriyel bölgelerden birinde 1 veya daha fazla T2 hiperintens lezyon
- 2) Spinal kordda 2 veya daha fazla T2 hiperintens lezyon
- 3) BOS’da oligoklonal bant (+) ve/veya artmış IgG indeksi” şeklinde belirtilmiş (46).

Paraklinik Testler

Kesin tanı için MRG’de saptanan lezyonların mekan ve zamanda dağılımları büyük önem gösterir. Yapılmış olan panelde Tintore ve ark. ile Barkof ve ark. yaptığı çalışmalar esas alınmıştır. Bir spinal kord lezyonu bir beyin lezyonu ile eşdeğerdir. Spinal kordda T2 ağırlıklı kesitlerde büyüklüğü iki vertebra segmentinden küçük olan ve üç mm’den fazla olan lezyon anlamlıdır. Hastalık başlangıcından itibaren progresif seyirli bir kliniği olan hastalarda, KİS olgularında ve kraniyal MRG’nin yetersiz kaldığı durumlarda spinal MRG ile saptanan spinal kord lezyonu büyük önem gösterir (34, 35).

BOS bulguları atipik klinik gösteren ve MRG’den yeterli destek alınamadığı durumlarda önemlidir. Zamansal ve mekansal lezyon dağılımı konusunda BOS bilgi vermez. Sürece ait o lezyonlardaki otoimmüitenin ve inflamasyonun belirtecidir. Hafif lenfositik pleositozla ($<50/mm^3$) karşılaşılabılır. Yapılan immünelektroforezde oligoklonal bantların varlığının gösterilmesi ve immünglobulin indeksinde (IgG indeksi) artış tanı koymaya yardımcı olur (42).

MS şüphesi olan hastalarda görsel uyarılmış potansiyel (VEP)'de elde edilen P100 dalga latansları değerlerinde uzama optik sinir traktusunda daha çok prekiyazmatik bölgede demiyelinizasyonu destekler ve tanı koymaya yardımcı olur. Bunun yanında sensoriyel uyarılmış potansiyel (SEP), motor uyarılmış potansiyeller (MEP) ve beyinsapı uyarılmış potansiyeller (BAEP) de kullanılmaktadır. Bunların içinde hassasiyeti en az olan BAEP'tir. Diğer uyarılmış potansiyel kayıtlamalarının tanısasal değerinin istenilen düzeyde olmadığı bildirilmiştir (43).

Tanı İçin Algoritma

MS tanısı klinik ve tetkik bulguları yardımıyla konmakta olup 3 önemli özellik göz önünde bulundurulmaktadır (41).

- 1)Mekan içerisinde dağılım (Multifokal olma)
- 2)Zaman içerisinde dağılım (Yineleyen ataklar ya da progresif klinik seyir)
- 3)Ayrıcı tanıda bulguları MS'den daha iyi açıklayacak herhangi bir hastalığın olmaması

Kesin MS tanısı en az iki atak hikayesi varsa ve iki farklı lezyon bulguları varsa konur. Eğer iki ya da daha fazla atak hikayesi ve tek lezyon ile açıklanabilecek bulgu ya da bulgular varsa MRG ile mekan içerisinde dağılım ölçütleri olmalıdır. Tek bir atak öyküsü ve iki farklı lezyon ile açıklanabilen muayene bulguları varsa, MRG ile zaman içerisindeki dağılım ölçütlerini karşılamalı veya yeni bir atak olması beklenmelidir. Tek bir lezyon bulgusu veya tek bir atak öyküsü (KİS) varsa, MRG ile hem zaman hem de mekan içerisindeki ölçütler gerekli olup başka bir atak oluncaya kadar da beklenebilir. MRG'nin eksik kaldığı durumlarda ilk olarak BOS analizi yapılır. Normal bulgular elde edildiğinde VEP yapılması gerekir. Progresif bir klinik seyir varsa MRG'de hem zaman içerisindeki dağılım kriterlerinin (ya da 1 yıl boyunca devam eden progresyon) ve hem de mekan içerisindeki dağılım ölçütlerinin (anormal BOS veya VEP bulgusu ile birlikte) bulunması gerekir (41). Kesin MS tanısı koymak için bulguların yetersiz olduğu durumlarda olası MS tanısı konur. Bulgular ölçütleri karşılamıyorsa hastalık 'MS değil' dir. Ayrıcı tanıdaki diğer hastalıkları gözden geçirmek gerekir. Poser ölçütlerine göre McDonald ölçütlerinin avantajı daha erken tanı koymaya yardımcı olmasıdır. Ayrıca MRG bulgularının

abartılı yorumlamalarına meydan vermemesi ve nöroradyologları standardizasyona zorlaması da bu ölçütlerin kullanılabilirliğini arttırmaktadır (44).

2.1.7. MS’de tedavi

MS tedavisinde üç temel hedef vardır. Atak dönemlerinde hastalığın alevlenmesini baskılamak, uzun dönem tedaviler ile atak sıklığını, özürllülük gelişimini azaltmak ve destekleyici tedavi yaklaşımlarla hastanın hastalıkla baş etmesini kolaylaştırmaktır.

MS’de tedavi yaklaşımlarını beş başlık altında toplamak mümkündür:

1)Atak tedavisi: Glukokortikoidler ve daha ender olarak adrenokortikotrofik hormon (ACTH) kullanılır. İntravenöz metilprednizolon 5-10 gün boyunca 1000 mg/gün dozunda verilir. Metilprednizolon orta etki süreli glukokortikoittir ve dolaşımda 12-36 saat kalır. Kortikosteroidler; T hücre fonksiyonlarını modüle ederek, makrofaj üzerinde MHC sınıf II antijen sunumunu azaltarak, proinflamatuvar sitokinlerin yapımını, aktivitesini ve reseptör ekspresyonunu inhibe ederek, IL1,2 ve 6’nın yapımını azaltarak, lökotrien ve prostoglandinleri azaltarak immun sistem üzerine etki eder (47, 134).

2) İmmunomodülatör tedavi seçenekleri (IMT): İnterferonlar ve glatiramer asetat (GA) gibi hastalık seyrini değiştirebilen uzun süreli koruyucu tedaviler kullanılmaktadır. INF beta ve GA, hastalık seyrini değiştiren ilk basamak tedaviler olarak kabul edilmektedir (48).

***Glatiramer asetat;** Her gün subkutan olarak uygulanan bir immünomodülatördür. GA, MS’te immünomoduluar etki gösteren polipeptid yapıda sentetik bir immünomoduluardır. Glatiramer asetat 4 aminoasitten oluşan (L-glutamik asit, L-lisin, L- alanin, L-tirozin) bir polipeptittir. MBP’nin süpresif determinantlarına benzerlik göstermesi sayesinde; MBP ile rekabete girerek; Th2 ve Treg. gibi hücrelerin aktivasyonu ile otoreaktif T hücrelerini süprese ederek relaps oranı, hastalık aktivitesi ve MRG’de plak yükünde azalmayı sağlayarak tedavi etkinliği gösterir (145).

***İnterferon Beta-1a;** IFN- β -1a 'nın etkinliğini araştıran bir çalışmada RRMS tanılı olan, son 3 yıl içinde en az 2 atak geçirmiş ve EDSS skoru 1-3,5 arasındaki 301

hastayı içermektedir. Hastalara haftada bir kez intramusküler 6 mIU IFN (30 mikrogram) veya plasebo uygulanmıştır. 6 ay içinde EDSS ile kanıtlanmış en az bir puanlık kötüleşme araştırılmıştır. IFN alan hastaların %22'sinde, plasebo alan hastaların %35'inde EDSS skorlarında kötüleşme gözlenmiştir. Özellikle 2 yıl boyunca sürekli tedavi almış hastalarda ise yıllık nüks sıklığında anlamlı bir azalma gözlenmiştir. MRG'de hastalık aktivitesinin bir göstergesi olan yıllık gadolinyum tutan lezyon sayısında anlamlı derecede bir azalma söz konusudur(146).

Çok merkezli, plasebo kontrollü bir başka IFN- β -1a çalışması da PRISMS çalışmasıdır. RRMS tanılı ve EDSS skorları 0-5 arasındaki 560 hasta, plasebo, 6 mIU (22 mcg) IFN- β -1a veya 12 mIU (44 mcg) IFN- β -1a kollarına randomize edilmiştir. Uygulanan bu çalışmada, nüks sıklığının azaltılması (22 mcg ve 44 mcg grupları için, sırasıyla, %27 ve %33), relapssız hastaların yüzdesi, ilk nükse kadar geçen süre, orta ve ağır derecedeki atakların sayısı, steroid kullanımı ve hastaneye yatış açısından her iki tedavi grubundaki hastalar da plasebo grubundan daha iyi sonuçlar vermişlerdir. Gruplarda yapılan MR analizleri IFN ile tedavi edilen hastaların hastalık aktivitesi ve lezyon yükünün azaldığını göstermiştir. Her ne kadar yüksek doz grubunun değerleri daha iyi olsa da her iki doz grubu arasında anlamlı derecede bir farklılık söz konusu değildir. Bu çalışmanın 2 yıl süren ve tamamen kör olarak yapılan kısmının ardından plasebo grubu da 22mcg veya 44 mcg gruplarına randomize edilerek 2 yıl daha izlenmişlerdir. 4 yılın sonunda IFN etkinliğinin devam ettiği kanıtlanmış ve yüksek dozların daha iyi sonuç verdiğini düşündüren kanıtlara ulaşılmıştır. En önemlisi de IFN'a baştan beri başlamış (4 yıl) grupların 2 yıl plasebo ardından 2 yıl IFN alan gruba göre çok daha iyi sonuçlara ulaşmış olması olup, bu bulgular tanı sonrasında en erken sürede tedaviye başlanması gerektiği görüşünü desteklemektedir (147).

İnterferon beta 1b: RRMS hastalarında kuzey Amerika'da ilk onaylanan ilaçtır. Subkutan olarak uygulanan interferon betanın (IFN- β) etkinliğini gösteren ilk çalışma çift kör plasebo kontrollü Kuzey Amerika İnterferon beta-1 β çalışmasıdır. Çalışmaya RRMS tanılı, EDSS skoru 5'ın altında ve son 2 yıl içinde 2'den fazla atak geçirmiş olan hastalar alınmıştır. 2 yılın sonunda çalışmanın sonuçlarına göre 8 mIU IFN alan hastaların yıllık atak sayısı plaseboya göre üçte bir oranında azalmıştır.

Atak sayısında azalma şiddetli atak geçirenlerde %50'dir. Ataksız takip edilen hasta yüzdesinde de IFN yönünde anlamlı bir farklılık mevcuttur. İlk atağa kadar geçen ortalama süre anlamlı derecede uzamış olup, plasebo ile karşılaştırıldığında 8 mIU grubunda neredeyse iki kat daha uzundur. IFN 8 mIU ile tedavi edilen grupta MRG aktivitesi plaseboya göre %80 azalmıştır. T2 ağırlıklı görüntülerle ölçülen MRG lezyon yükü tedavi grubunun 2. yılında anlamlı derecede daha azdır. Çalışma sürecinde yer alan tüm hastaların MRG verileri IFN tedavisinden dramatik bir yanıt alınmaya devam edildiğini göstermiştir(148).

IFN- β -1b SPMS hastalarında da denenmiştir. Avrupa'da 1998 'de yapılan çok merkezli, çift kör randomize bir klinik çalışmada IFN ile tedavi edilen grupta progresyonda %22 azalma gözlenmiş bu da benzer özürlülük düzeyine ulaşmada 12 aylık bir gecikme sağlamıştır. Tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelme (EDSS 7 ve üzeri) de 9 ay gecikmiştir. IFN ile tedavi edilen hastaların nüks sıklığı ve gadolinyum tutan lezyonlarla ölçülen MRG aktivitesi de anlamlı derecede azalmıştır (149).

Özellikle RRMS, atakla seyreden SPMS ve KİS'li hastalarda, erken dönemde başlanan INF- β veya GA tedavisinin atak oranı, atak hızı, MRG aktivitesi ve lezyon yükünde azalma ile hastalığın progresif faza geçişi yanında,özürlülük hızında da yavaşlamayı sağladığı saptanmıştır (146).

3)İmmünoşüpresif tedaviler: Günümüzde immunmodülatör tedavilere iyi yanıt vermeyen, klinik olarak daha agresif seyir gösteren hastalarda, güçlü anti-inflamatuvar etkinlik için, tek başına veya immunmodülatörler ile birlikte kullanılabilirler. Mitoksantron, Siklofosfamid, Azatiöprin ve Metotreksat en sık kullanılan ajanlardır (49).

4) Monoklonal antikorları içeren yeni tedavi seçenekleri:

Natalizumab: Monoklonal antikor olan bu preparat günümüzdeki immunomodülatör tedavilere iyiyanıt vermeyen, MRG ve klinik olarak kötü prognozlu, hastalık aktivitesi yüksek MS'li hastalarda alternatif tedavi olarak kullanılmaktadır. Natalizumab tedavisi sırasında, latent John Cunningham virüsünün (JCV)reaktivasyonuna bağlı olarak gelişen, progressif multifokal lökoensefalopati (PML)

vakalarının tespitiyle ilacın klinik kullanımına ciddi kısıtlama oluşmuştur. Özellikle üç yıl ve üstü natalizumab tedavisi alan hastaların, olası PML riski açısından düzenli olarak klinik ve laboratuvar bulguları ile izlemi önerilmektedir (50).

Enjeksiyon zorunluluğunu ortadan kaldıracak yeni oral tedavi seçenekleri oluşmaya başlamıştır. Uzun süreli tedaviler içerisinde en son onay alan ilaç olan Fingolimod, sfingozin-1 fosfat (S1P) reseptör agonistidir. Yeni bir ilaç grubundan olan bu molekül, ayrıca RRMS tedavisinde onay alan ilk oral tedavidir (52).

Fumarik asit, Cladribine, Teriflunomid, BG00012 (dimethyl fumarate) gibi anti-inflamatuvar ajanlar ile, CC kemokin reseptör antagonistleri; Laquinimod, Linomid (Roquinimex), Mikofenolat Mofetil gibi farmakolojik ajanlar tasarlanmış olup, bu tedavilerin, faz II ve III düzeyindeki çalışmaları devam etmektedir (51).

MBP8298 ve MBP'nin tam olarak kodlandığı DNA plazmid aşısı; MBP başta olmak üzere, MS patogeneğinde öneme sahip antijenlere dayalı immün tedavi amacıyla tasarlanan tedavilere bir örnektir (51).

5) Semptomatik tedaviler: Spastisite, yorgunluk, ağrı, mesane ve seksüel disfonksiyonu, tremor, depresyon, nöbetler ve diğer paroksizmal belirtilerde bir çok ajanın semptomatik tedavide kullanımı vardır (54,55).

2.2. D VİTAMİNİ

2.2.1. D vitamini metabolizması

Vitamin D, ilk kez 1919-1920'lerde vitamin olarak sınıflandırılmıştır (53). 1923'de Goldblatt ve Soames, deride vitamin D'nin bir prekürsörü olduğunu ve güneş ışığının etkisiyle yağda eriyen vitamin D'nin üretildiğini bulmuşlardır (57). D vitamini, A, E, ve K vitaminleri ile birlikte yağda eriyen vitaminler grubuna girmekte olup, aynı zamanda bir dokuda sentezlenip, hedef dokuya etki etmesi için dolaşım sistemine salınan, miktarı feedback mekanizması ile düzenlendiği için vitamin özelliği yanında hormon olarak da görev yapan bir metabolittir (56).

Organizmaya bitkisel ve hayvansal yollarla alınan D vitamini, sterol türevi olup kolesterolden endojen olarak sentezlenerek, pro vitamin (7 dehidroksikolesterol) şeklinde bulunur. 7 - dehidroksikolesterol, D vitamini yapımında öncül maddedir. Karaciğerde sentezlenerek sonra dolaşım sistemi aracılığı ile derideki malphigi tabakasına gelir. 7 - dehidroksikolesterol, derinin malphigi tabakasındaki, keratinositlerin plazma zarında bulunur ve pro-D3 vitamini olarak adlandırılır. Güneş ışınları (UVB ışınları, 290-315 nm) , derinin malphigi tabakasına etki ederek pro-D3 vitaminini, pre-D3 vitaminine çevirir. D vitamininin 2 çeşidi bulunmaktadır; Kolekalsiferol ve ergokalsiferol. 25(OH)D3 veya D3 vitamini olarak adlandırılan kolekalsiferol, 7-dehidroksikolesterolden sentezlenmektedir. D3 vitamini balık yağı, somon, morino, sardalya, ringa, uskumru, alabalık, ton, hamsi gibi birçok balık türü, yumurta sarısı, balık karaciğerinde bulunmaktadır. 25(OH)D2 veya D2 olarak adlandırılan ergokalsiferol, daima dışarıdan hazır olarak alınmaktadır. D2 vitamini genellikle yumurta sarısı, süt, brokoli, yeşil soğan, maydanoz, su teresi ve mantarlarda bulunmaktadır (58,59).

Kolekalsiferol ve ergokalsiferol etki mekanizması açısından aynı etkiyi gösterir. İnsan vücudu, yeteri kadar 7 - dehidroksikolesterol içermektedir. Yaşın ilerlemesine bağlı olarak epidermisteki 7 - dehidroksikolesterol miktarı azalır. Bu nedenle 70 yaşındaki bir kişi ile 20 yaşındaki biri karşılaştırıldığında aynı sürede güneş ışığına maruz kalma durumunda, 70 yaşındaki bir kişinin 20 yaşındakine oranla % 25 daha az D vitamini sentezlediği bilinmektedir. Ancak yeteri miktarda güneş ışığına maruz kalındığında yaşlılarda bu açığın kapandığı bilinmektedir (60).

Hayvansal besinlerden alınan D3 vitamini veya bitkisel besinlerden alınan D2 vitamini ince bağırsaklardan absorbe edilir ve emilimi safra asitlerinin varlığını gerektirir. Deride yapılan D3 vitamini bir α -1 globulin olan D vitamini Bağlayıcı Proteine (DBP) bağlanarak karaciğere taşınır. D vitamini karaciğere geldikten sonra metabolizmaları aynıdır. 25 Hidroksilaz enzimi ile 25-hidroksiergokalsiferole (25-OH-D2) veya 25-hidroksikolekalsiferole (25-OH-D3) dönüşür. Bu madde kalsidiol olarak da bilinir. Kalsidiol, DBP'ye tekrar bağlanarak kan yoluyla böbreğe gelir ve 1- α hidroksilaz enzimi ile ikinci kez hidroksilasyona uğrayarak, 1,25-

dihidroksikolekalsiferol'ü [1,25(OH)2D3] meydana getirir. Kalsiyum ve fosfor homeostazında sorumlu D vitamininin biyolojik olarak en aktif şekli 1,25(OH)2D3 vitamini, aynı zamanda kalsitriol olarak da bilinir (64). 1,25(OH)2D3 hücre membranını geçerek nükleusa ulaşır, burada vitamin D reseptörü (VDR) 'ne bağlanır. Oluşan 1,25(OH)2D3-VDR kompleksi retinoik asit X resöptörüne (RAXR) bağlanır ve nükleer transkripsiyon faktörünün oluşmasına neden olur. Transkripsiyon faktöründe protein sentezini tetikler. Vitamin D3 direkt veya dolaylı olarak 200 genin regülasyonundan sorumlu tutulmaktadır (61,62).

1,25(OH)2D3 vitamini plazmada 40- 60 pg/ml (16- 65 pmol/L) düzeyinde bulunur ve yarılanma süresi kısa olup 3- 6 saattir. 25(OH)D vitamini normal serum konsantrasyonu 8-80 ng/ml (20-200 nmol/L) arasında değişir. Serumdaki yarı ömrü 21 gündür. 25(OH)D vitamini yarılanma ömrü uzun olmasından dolayı vücudun tüm D vitamini havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametredir (64).

D vitamini, kalsiyum değerlerini normal sınırlarda tutmak için bağırsak, kemik ve böbreklerde üç farklı mekanizma ile etki eder; Birincisi, bağırsaklarda 1,25(OH)2 D vitamininin direkt etkisi; ince bağırsak lümeninden dolaşıma kalsiyum ve fosfor geçişini uyarmaktır. İkincisi, 1,25(OH)2 D vitamininin kemik rezorpsiyonunu artırıcı etkisi PTH ile beraber çalışır. Hem PTH hem de 1,25(OH)2 D vitamini osteoblastlar veya stromal fibroblastlar üzerindeki reseptörlerine bağlanarak osteoblast hücresinin yüzeyinde RANK (reseptoractivator nucleus factor- b) ligandının üretimini artırarak, RANK ligandı immatur osteoklastların üzerinde bulunan RANK reseptörüne bağlanarak immatur osteoklast prekürsörlerinin matur osteoklastlara değişimini uyarır. Üçüncüsü ise, 1,25(OH)2 D vitamininin böbrekteki kalsiyum ve fosfor tutulumundaki rolü halen tam belli değildir (4,64).

2.2.2. D vitamini ve Ca Homeostazı

D vitamininin en iyi bilinen etkisi Ca metabolizması üzerine olmandır. D vitamini, oral olarak alınan Ca'un intestinal absorpsiyonunu artırarak ve renal Ca itirahını azaltarak, kan Ca seviyesini yükseltir. Osteoblastik aktiviteyi uyarır, kemik matriksin kalsifikasyonunu stimule eder. Dolaşımda yeterli miktarda bulunan aktif D

vitamini ve Ca negatif feedback yoluyla PTH üretimini baskılar (71,72). D vitamini eksikliğinde kan Ca konsantrasyonu azalır, buna bağlı sekonder hiperparatiroidizm gelişir. Kemiklerde osteoklastik aktivite artar, kemik mineral dansitesinde düşüklük, osteopeni ve osteoporoz gelişir (73).

2.2.3. D vitaminin immun sistem üzerine etkisi

İmmun sistem; dışardan gelen yabancı, işgalci organizmalara karşı self-tolerans göstererek vücudu savunur. Periferik kan mononükleer hücrelerinde D vitamin reseptörlerinin (VDR) tespitiyle, immün sistem regülasyonunda D vitamininin rolü olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca vitamin D eksikliğinin enfeksiyona ve immün mekanizmaların eşlik ettiği hastalıklara yatkınlığı artırdığını öne süren çalışmalar bildirilmiştir (75, 132).

Ayrıca böbrek dışı 1- α -hidroksilaz enziminin; lokal olarak 25 (OH) D vitaminini 1-25 (OH) D vitaminine çevirdiğinin kanıtlanmasıyla, vitamin D'nin endokrin fonksiyonuna ek olarak otokrin ve parakrin etki ettiği gösterilmiştir. Böbrek dışı 1- α -hidroksilaz enzimi, renal 1- α -hidroksilaz enziminden farklı olarak PTH ile regüle edilmez. Böbrek dışı 1- α -hidroksilaz enziminin IFN- γ , IL-1 veya TNF- α tarafından regüle edildiğini öne süren çalışmalar da vardır (76, 78).

Vitamin D B hücre farklılaşması ve çoğalmasını inhibe ederek immünglobulin sekresyonunu azalttığı, T hücre proliferasyonunu baskılayarak Th1'lerin, Th2'ye kaymasını sağladığı ve Th2 farklılaşma ve aktivasyonunu artırarak immün mekanizmaların eşlik ettiği hastalıkları önlediğini öne süren çalışmalar vardır (79, 80, 81). Ayrıca, inflamatuvar Th17 fenotipinden regülatuar T hücrelerine indüksiyonu kolaylaştırarak inflamatuvar sitokinlerin (IL- 17,21) üretimini azaltıp, IL-10 gibi anti-inflamatuvar sitokinlerin üretimini artırdığı öne sürülmüştür (77,82,132).

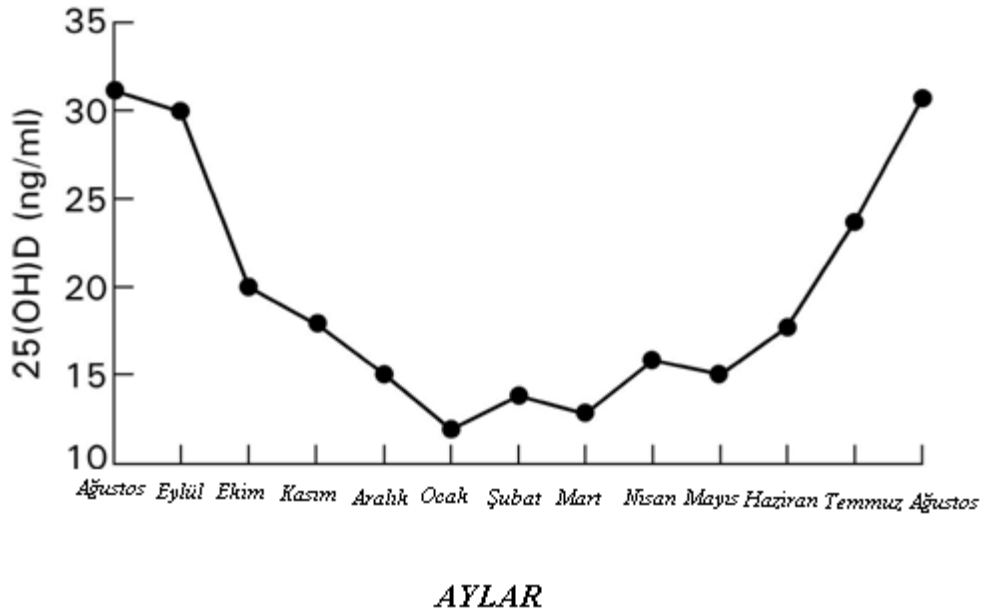
Vitamin D'nin aynı zamanda monositler ve dentritik hücreler (DH) üzerinde de etkileri olduğu, monositleri inhibe ederek, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimini azalttığı, DH olgunlaşmasını inhibe ederek,

fenotip olarak MHC sınıf II moleküllerinin eksprese edilmesini ve ko-stimülatör molekülleri (CD40,CD80,CD86) azaltarak, IL12 üretimini de azalttığını öne süren çalışmalar da vardır. Dendritik hücre diferansiasyon ve maturasyonun inhibisyonu; self-toleransın ortadan kalkması ve immun mekanizmaların eşlik ettiği hastalıkların ortaya çıkmasında önemli role sahiptir. Matür DH;T hücresine antijen sunumu ve immun cevap oluşmasını kolaylaştırırken, immatür DH self-toleransı kolaylaştırır. Self-antijenler fizyolojik hücre ölümü için normalde de vücutta bol miktarda bulunur. Self-antijenlerin sunumu genellikle immatür DH'ler tarafından yapılır ve böylece self-toleransın devamı sağlanır. İmmun mekanizmaların eşlik ettiği hastalıkların oluşumunu engeller (82, 83).

2.2.4. D vitamininin oluşumuna etki eden faktörler ve D vitamini eksikliği

İnsanlarda güneş ışığı vitamini olarak bilinen D vitamininin ortalama % 90 - 95'i güneş ışığı yardımı ile oluştuğu gibi hazır olarak da alınabilir. Cilde ulaşan güneş miktarını ve 7-dehidroksikolesterolün oluşum miktarını etkileyen faktörler aynı zamanda ciltte D vitamininin yapımını da etkilemiş olur. Bu sentezi birçok faktör etkileyebilir. Bunlar arasında, yaşanılan bölgenin enlemi, güneş koruyucu kremler, mevsimler, deri pigmenti, güneşlenme saati ve süresi, beden kitle indeksi olarak sıralanabilir (65,66).

***Yaşanılan bölgenin enlemi :** Ülkemiz 36 - 42 derece kuzey enlemleri ve bol güneş alan jeopolitik bir alanda bulunduğu için yılın sadece 4 ayı D vitamini üretimine yetersiz güneş ışığı almaktadır.Yılın geri kalan aylarında gelen güneş ışığı, D vitamini yapımı açısından yeterli düzeydedir. Yapılan çalışmalarda, serum D vitamini seviyesinin ilkbahar ve kış aylarında daha düşük olduğu saptanmıştır (67), (Şekil 1).



Şekil1. Mevsimsel serum 25(OH)D vitamin düzeyleri

***Yaşanılan bölgeye gelen güneş açısı (Zenith Açısı) :** Zenith Açısı, D vitamini sentezi için gerekli güneş ışını açısıdır. Bu açının artması, güneş ışığındaki fotonların daha uzun yol kat etmelerine neden olmaktadır. Bu da bize neden 35 derece enlemden daha büyük enlemlerde yaşayanların D vitamini sentezi açısından yetersiz olduğunu açıklamaktadır (67).

***Güneşlenme saati ve süresi :** Yapılan araştırmalar da, eller ve yüzün haftada en az 2 saat veya günde en az 20 dk. olmak üzere direk güneş ışığı alması gerektiği bildirilmiştir. D vitamini sentezi için derideki sınır değer cm^2 başına 18 - 20 mJ (UV-B) olarak belirlenmiştir. D vitamini sentezi için en uygun saatin saat 11:00 ile 15:00 arası olduğu belirtilmiştir. D vitamini sentezi için pencere camı arkasından güneşlenmek yeterli değildir, çünkü pencere camından 320 nm'den düşük güneş ışınları geçirmediği için cam arkasından güneşlenmenin D vitamini sentezinde etkisinin olmadığı belirtilmiştir (58, 68).

***Deri pigmenti (Melanin):** Melanin, D vitamini sentezini etkileyen bir filtre olup 290 - 310 nm dalga boyunda UV-B ışınlarını absorbe eder. Başka bir deyişle derideki ultraviyole ışınların emilimini azaltarak D vitamini oluşumunu % 99 oranında azaltabileceği belirtilmiştir. Melanin, bir filtre görevi gördüğü ve koyu tenli kişilerdeki melanin oranı açık tenlilere oranla daha fazla olduğundan, koyu tenlilerin D vitamini sentezi için açık tenlilere göre güneş ışığında daha fazla kalması

gerekmektedir. Çünkü melanin, D vitamini sentezi için proD3 vitamini denilen 7-dehidroksikolesterol ve güneş ışığı ile yarışma halindedir. Açık tenli birinin kol ve bacaklarının ortalama 10 – 20 dk güneşte kalması ile yeterli D vitamini miktarının yarısını alabilir bu da oral yoldan alınan 3000 IU 'ye eşittir. Ancak koyu tenli bir kişinin yeterli D vitamini alması için açık tenli birine oranla 3 - 6 kat daha fazla güneşte kalması gerektiği belirtilmiştir (66).

***Cilde sürülen güneş koruyucu kremlerin etkisi:** Güneş koruyucu kremler, güneş ışınlarının etkisini belirgin derecede azaltır. Örneğin, koruyucu krem eğer 8 faktör değerinde ise D vitamini üretimini % 92.5, 15 faktördeğerinde ise % 99 oranında azalttığı bildirilmiştir (65,66).

*** Kapalı giyim tarzı:** UV ışınlarının cilde ulaşmasını engellemek yoluyla D vitamini düzeyinin düşük olmasına yol açar (58).

***Beden kitle indeksi:** D vitamini yağda eriyen bir vitamin olduğu için kilolu kişilerde artan yağ dokusu ile orantılı olarak depolanma oranı da artar. Böylelikle D vitaminin dolaşımdaki miktarı azalır (69).

***D vitamini ve insülin direnci:** Düşük D vitamini düzeyi ile insülin direnci ve Tip 2 DM arasında ilişkiyi gösteren çalışmalar mevcuttur (124). Hayvan modelleri ve insan çalışmaları ışığında, D vitamin eksikliğinin insülin sekresyonunun inhibe ettiği ve periferik insülin direncini artırdığı, bazı çalışmalarda da insülin direnci, tip 2 DM ve obezite gibi hastalıklarda D vitamin eksikliğine yol açabileceği saptanmıştır. Bu nedenle, D vitamini yetersizliği bulunan kişilerde, Tip 2 DM risk faktörü olarak görülmektedir (70). Vitamin D ile tip 2 DM, metabolik sendrom, obezite, hipertansiyon ve ateroskleroz gibi hastalıkların ilişkisinin, vitamin D'nin insülin direnci, insülin sekresyonu ve inflamatuvar süreçler üzerindeki etkisine bağlı olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Ancak halen D vitamini eksikliği ile insülin direnci ve DM arasındaki ilişki kesin olarak anlaşılabilmiş değildir (125,126).

***Çeşitli hastalıklar ve ilaçlar :** Oral yolla alınmış olan D vitamininin barsaklardan emilimini engelleyen Crohn, Whipple, Çoliak hastalıkları ve kistik fibrozis gibi malabsorpsiyonla giden durumlar, ayrıca karaciğer ve böbreklerdeki hidroksilasyon reaksiyonlarının bozulduğu hepatik ve renal yetmezlikler de D vitamini eksikliği sebebi olabilir. Ayrıca bazı antiepileptikler, glukokortikoidler, rifampin ve insan

İmmün Yetmezlik Virus (Human Immunodeficiency Virus/HIV) tedavisinde kullanılan bazı antiretroviral ajanlar da eksikliğe yol açabilir (74).

D vitamininin çoklu sistemler üzerindeki fizyolojik etkileri göz önüne alındığında ve patolojilerin önlenmesi için gerekli kritik değerler incelendiğinde bugün yeterlilik sınırı 30 ng/mL olarak belirlenmiştir. 25(OH) D düzeyleri >30 ng/ml ise yeterli, 20-30 ng/ml ise vitamin D yetmezliği, <20 ng/ml ise vitamin D eksikliği ve <10 ise ciddi vitamin D eksikliği olarak belirlenmiştir (107).

Bu tanımlamalara göre bugün dünyadaki tüm çocuk ve erişkinlerin %30-50'sinde; Avrupa, Amerika ve Kanada'daki erişkin erkek ve kadınların ise %20-100'ünde D vitamini eksikliği olduğu düşünülmektedir (73,74).

D Vitamini Eksikliğinin Profilaksisi

D vitamininin endojen sentezinin bahsedilen sebeplerle yeterli düzeyde olmayışı ve doğal gıda maddelerinde de günlük ihtiyacı karşılayacak ölçüde bulunmayışı nedeniyle vitamin takviyesi olarak dışarıdan alınması gerekliliği söz konusu olmuştur. Bu konuda literatürde çok sayıda yayın vardır. Son olarak *Institute of Medicine* (IOM), 2011 yılında yayınladığı raporda, günlük D vitamini ihtiyacını infantlarda 400 IU/gün, 1-70 yaş arasında 600 IU/gün, >70 yaşta ise 800 IU/gün olarak bildirmiştir (86).

D Vitamini Eksikliğinin Tedavisi

Eksikliği tespit edildiğinde D vitamininin nasıl replase edileceği konusundadeğişik görüşler vardır. 2010 yılında Van Groningen ve ark. yetersizlik ve eksiklik durumunda verilmesi gereken D vitamini dozunu hesaplamak için bir formül geliştirmişlerdir; $Doz (IU) = 40 \times [75 - serum\ 25\ (OH)\ D(nmol/L)] \times Vücut\ ağırlığı\ (kg)$. Formülde D vitamininin birimi nmol/L'dir, nmol/L ve ng/mL arasında dönüşüm yapılabilir ($ng/mL \times 2,5 = nmol/L$) (87).

Sonuçta hesaplanan D vitamini dozu haftalık 25 000 IU, bölünmüş dozlar halinde hastaya verilmelidir. Daha yüksek dozlarda D vitamini replasmanı yapılması,

hidroksilasyon reaksiyonlarında doyumluğa ulaşılabacağından verilen ekstra D vitamininin biyoyararlanımı düşeceği için önerilmemiştir (87).

Holick ve ark. tarafından 2011 yılında yayınlanan kılavuza göre ise; tedavide hedef serum 25(OH)D düzeyini 30-50 ng/ml arasında tutmaktır. Eksiklik durumunda tüm hastalara haftalık 50 000 IU vitamin D2 veya D3, 8 hafta boyunca verilmelidir. Daha sonra günde 1500-2000 IU idame ile devam edilmelidir. Tedaviye başladıktan sonra 3-6 hafta sonra serum 25(OH)D düzeyi ölçülmelidir. Eğer hedef düzeye ulaşılmamışsa ek doz verilebilir. Ancak bu kılavuzda yetersizlik durumunda nasıl bir replasman şeması uygulanması gerektiği açık değildir. Ayrıca obez hastalar için de daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiş ancak bunun nasıl belirleneceği netlik kazanmamıştır. Bunun yanında D vitamini ile birlikte yeterli kalsiyum alımı sağlanmalıdır (19-70 yaş arasında 1000ng/gün, >70 yaşta 1200 ng/gün) (73).

D Vitamini Toksisitesi

Fazla miktarda UVB maruz kalmak VitD3 toksikasyonuna neden olmaz çünkü, fazla miktardaki VitD3 UVB etkisiyle inert izomerine dönüştürülür. Buna karşın oral alınan VitD3 intoksikasyona neden olabilir. D vitamini seviyesi kanda >200-250 ng/mL'yi aşarsa toksisite söz konusu olur. Literatürde toksisite gelişen vakalarda >40 000 IU/gün gibi dozların kontrolsüz olarak uzun süre boyunca kullanıldığı görülmektedir. D vitamini toksisitesine yol açan en düşük kümülatif doz ise 3 hafta içinde alınan 3 600 000 IU'lık doz olarak bildirilmiştir. Toksisite meydana geldiğinde kan ve idrarda Ca konsantrasyonlarının artışının tespit edilmesi tanıda yardımcı olabilir (87,88).

2.3. MULTİPL SKLEROZ, D VİTAMİNİ VE MRI

D vitaminin MS'teki etki mekanizması tam olarak bilinmese de; çalışmalar MS tedavisi ve önlenmesi için D vitaminin önemli rolü olduğunu göstermektedir. Devam eden epidemiyolojik, immünolojik ve genetik çalışmalar; D vitaminin nasıl MS riskini azalabileceğini ve hastalığın ilerlemesini nasıl yavaşlatabileceğini

anlamaya yöneliktir. Epidemiyolojik kanıtlar da; D vitamini yetersizliğinin MS için güçlü bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir (90, 97).

Çoğu toplumda ultraviyole B (UV-B) D vitaminin ciltte sentezi için önemli bir etkidir. UVB'de enlem derecesi arttıkça, yani ekvatordan uzaklaştıkça etkisi azalır ve bunun sonucunda D vitamini eksikliğine neden olabileceği öne sürülmüştür. Bu hipotezle D vitamini eksikliği ve MS birlikteliği sorgulanmaya başlanmıştır (89).

Correale ve ark.'nın yaptığı çalışmaya İspanyol kökenli, MS tanısı olan 132 hasta alınmıştır. Bunların 58'i RRMS hastası atak dışı dönemde, 34'ü atak döneminde, 32'si de PPMS hastası ve 60 tane sağlıklı kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır. RRMS hastalarında atak ve atak dışı dönemindeki 25(OH)D ve 1-25(OH)D vitamini düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. PP-MS hastalarının 25(OH)D ve 1-25(OH)D vitamini düzeyleri kontrol grubuna göre farklılık göstermemiştir. Ayrıca bu çalışmada CD4+T hücrelerinin 1-25(OH)D vitamini ile regüle edilen VDR ekprese ettiklerini göstermişlerdir. MS hastalarında D vitamini desteğinin tedavi protokollerine girmesi gerektiği öne sürülmüştür (130).

Yapılmış bir çok çalışmada MS hastalarında, sağlıklılara göre genellikle düşük serum 25 (OH) D vitamin düzeyi saptanmıştır. Genel olarak semptomların başlamasında 25 (OH) D vitamini düzeyleri normale yakın olduğu ama hastalığın ilerlemesi ile 25 (OH) D düzeylerinde düşüş olduğu saptanmıştır. Hastalığın seyrinin takibinde D vitaminin iyi bir belirteç olduğunu ileri süren çalışmalar vardır (90). Yapılan bazı çalışmalarda da düşük serum 25(OH)D düzeyinin, yüksek EDSS skorları ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (98).

Weinstock-Guttman ve ark.'nın 193 MS hastasıyla yaptığı çalışmada 25 (OH) D vitamini düzeylerinin hastalığın şiddeti ile negatif korelasyon olduğu saptanmıştır (102). Fakat aynı yıl Simon ve ark.'nın yaptığı çalışmada, 25 (OH) D vitamini ve hastalık şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (103).

Mowry ve ark.'nın pediatrik başlangıçlı MS olan hastalarda yapılan prospektif bir başka çalışmada ise D vitamin düzeyindeki her 10 nmol/L'lik artışın, relaps riskinde %14'lük bir düşüşe sebep olduğundan bahsedilmiştir (91). Banwell ve ark.'nın 2011'de Kanada'da retrospektif olarak yaptıkları çalışmada, 302 yeni akut demiyelinizan sendromu tanısı alan çocukların 3 yıllık takibinde; D vitamini düzeyleri düşük saptanan olgularda MS riski ortaya çıkma riskinde anlamlı düzeyde artış saptamışlardır (92).

MS'da birincil korunmada D vitamini takviyesinin ne zaman başlanması gerektiği ilk akla gelen sorudur. Bu konuda intrauterin hayat, çocukluk, ergenlik, yetişkinlik dönemlerini savunan çalışmalar vardır. Yapılan birçok çalışmada doğum sezonu yaz aylarına rastlayan çocukların ilerdedemyelizan hastalık geliştirme riskleri düşük saptanmıştır. Çocuklukta güneşe maruz kalma ve erişkinlikten önce göç hikayesinin de MS riskini etkileyebildiği saptanmıştır (95, 136, 137, 138). Mirzaei ve ark.'nın yaptığı çalışmada; kadınlar arasında hamilelik döneminde, süt ve D vitamini alımını artıran ya da daha yüksek 25 (OH) D vitamini düzeyine sahip annelerin çocuklarında MS gelişme riski daha düşük olarak saptanmıştır (128). Munger ve ark.'nın kadınlar arasında yaptığı çalışmada; istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ergenlik döneminde takviye D vitamini alanlarda MS riskinin daha düşük olduğu saptanmıştır (93).

İngiltere'de Ramagopalan ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada serum 25(OH)D düzeyinin periferik T-hücre homeostasisiyle paralellik gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca RRMS hastalarında 25(OH)D replasmanının T-hücrelerinin miyelin antijenlerine karşı proliferatif cevabında bir düşüşe yol açtığı da saptanmıştır. Hastaların 25(OH)D replasmanına verdiği yanıtın, D vitamini ile ilişkili genlere ve MHC class II genotiplerine bağlı olabileceği düşünülmüştür (99).

Runia ve ark.'nın yaptığı prospektif çalışmada; serum D vitamini düzeyinin iki katına çıkartılmasıyla atakların %27 azaldığı saptanmıştır (100). Simpson ve ark.'nın yaptığı geniş ölçekli bir prospektif çalışmada, serum 25 (OH) D vitamini düzeylerinde 10 nmol/L artışın, relapslarda % 9-% 12 azalmaya sebep olduğu

saptanmıştır. Bu çalışmalar sonucunda; D vitaminin ataklar arası koruma tedavisi olarak kullanılabileceği ön görülmüştür (96).

Tedavi protokolü oluşturmak için yapılan *EVIDIMS* çalışmasında; MS veya KİS tanısı olan ve INF β -1b kullanan 80 hastanın 18 aylık takibinde, düşük ve yüksek doz D vitamini takviyesinin hastalığın seyri üzerindeki etkisi araştırılmış. Yüksek doz D vitamini takviyesinin hastalığın progresyonunu olumlu yönde etkilediği saptanmıştır. İleriki yıllarda tedavi protokollerinde yerini alacağı belirtilmiştir (101).

Son yıllarda D vitamini ve MS arasındaki ilişki aydınlatılmasıyla birlikte D vitamini düzeylerinin MRG üzerine etkisini araştıran çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. 2000 yılında Auer ve ark.'nın Almanya'da ilkbahar ve erken yaz aylarında MR'daki T1 sekanslarında gadolinum tutan lezyonların daha fazla olduğu, sonbaharda ise daha az olduğu rapor edilmiştir. Ancak bu gözlemler, D vitamini serum konsantrasyonlarıyla korele bulunmamıştır (104, 127).

Zivadinov ve ark.'nın yaptığı çalışmada; 264 MS hastasının kranial MRG'leri incelenmiştir. T1 ve T2 sekanslarında lezyon volümleri ile hastaların güneşe maruziyetleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Aynı çalışmada güneşe maruziyetin az olduğu vakalarda beyin hacmi daha küçük saptanmıştır. Güneşe maruziyetin artmasıyla beynin ak madde hacmi ve tüm beyin hacminde artış olduğu saptanmıştır. Fakat ak madde ve tüm beyin hacim ölçümleri, D vitamini düzeyleri ile korele bulunmamıştır (105). Mowry ve ark.'nın yaptıkları çalışmada; toplamda 2,362 MS hastasının kranial MR görüntüleri incelenmiştir. 25(OH) D düzeyinin her 10ng/ml artışında MRG'da yeni bir T2 sekansında lezyon oluşması riskinin %15 azaldığı saptanmıştır. Elde edilen sonuçlarla D vitamini desteği ile MRG'de yeni lezyon oluşumunun azaltılmasıyla atakların azaltılabileceği ve sakatlık oluşumunun engelleneceği öne sürülmüştür (106).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için etik kurul onayı alındıktan sonra, Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonunun 11,02,2014 tarih ve 01 sayılı toplantısındaki 2014TPF002 sayılı onayı ile başlandı. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Nöroloji polikliniğinde takipli 18-45 yaşları arasında, klinik izole sendrom ve relapsing remitting multipl skleroz tanılarını almış sırayla 40 ve 60'ar hasta ile birlikte 60 kişilik sağlıklı birey dahil edildi. Çalışma 2014 yılı şubat, mart ve nisan aylarında yapıldı. Hastalar çalışmanın içeriği, amacı ve uygulanışı konusunda bilgilendirildi ve onayları alındı. Hiç bir olgu daha önce herhangi bir sebeple D vitamini tedavisi almamışlardı. Gruplardaki tüm hastalar düzenli olarak güneş ışığına maruz kalmış olduklarını belirttiler.

Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri :

1. 18-45 yaşları arasında olma
2. 2010 McDonald tanı kriterlerine göre Multipl Skleroz tanısı almış olması* (RR-MS'li grup için)
3. Klinik İzole Sendrom tanısı almış olması (KİS'li grup için) **
4. Çalışmaya katılmayı ve sürdürmeyi kabul ederek onam formunu imzalamak
5. Başka bir rahatsızlığının olmaması
6. D vitamini tedavisi almamış olması
7. Düzenli olarak güneş ışığına maruz kalması
8. 15 yaşından önce göç hikayesinin olmaması

* RR-MS grubu için; 2010 McDonald ölçütlerini karşılayıp, klinik ve MRG bulguları ile kesin olarak MS tanısı almış hastalar çalışmaya alınmıştır.

**KİS grubu için; beyin sapı sendromu, izole optik nörit, parsiyel transvers miyelit gibi tablolar biçiminde ortaya çıkabilen bazen de duyusal ve motor alt sistem tutulumu başta olmak üzere farklı alt sistemlerin bir arada tutulduğu çoğul belirtilerle karakterize ilk nörolojik tablo olarak karşımıza çıkan, kraniyal MRG lezyonları MS ile uyumlu olup ayırıcı tanıda başka hastalığı düşündürmeyen hastalar alınmıştır.

Kontrol grubu :

1. 18-45 yaşları arasında olma
2. Başka bir rahatsızlığının olmaması
3. Çalışmaya katılmayı ve sürdürmeyi kabul ederek onam formunu imzalamak
4. D vitamini tedavisi almamış olması
5. Düzenli olarak güneş ışığına maruz kalması
6. 15 yaşından önce göç hikayesinin olmaması

Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri :

1. 45 yas üstü olgular
2. Menopozda olan kadınlar
3. Böbrek ve karaciğer yetmezliği olanlar
4. Diabetes mellitus veya bozulmuş açlık glukozu olanlar
5. Kemik metabolizma bozukluğu (osteoporoz veya osteopeni) olanlar veya bununla ilgili ilaç kullananlar
6. Primer hiperparatiroidisi olanlar
7. Kronik inflamatuvar hastalığı olanlar
8. Hormon replasman tedavisi ve antiepileptik ilaç alanlar

Çalışma prospektif, kontrollü bir klinik çalışma olarak planlandı. Katılımcılar 3 ana grupta toplandı. I. gruptakiler kontrol grubu, II. gruptakiler klinik izole sendrom tanılı hasta grubu, III. gruptakiler ise relapsing-remitting multipl skleroz tanılı hasta grubu olarak oluşturuldu.

3.1. Çalışmada kullanılan araçlar

Sosyodemografik veri formu: Çalışmaya katılacak katılımcıların sosyodemografik özelliklerini değerlendirmek amacıyla araştırmacı tarafından hazırlanan sosyodemografik veri formu uygulandı. Bu formda yaş, cinsiyet, kilo, boy ve BMI sorgulandı (Ek 2).

3.2. Biyokimyasal Değerlendirme

Ölçülen analitler: Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılardan sabah 8.30-10.30 saatleri arasında, 8-12 saatlik açlık sonrası jelli vakumlu tüp ve CBC tüpüne venöz kan örnekleri alındı. Kanlar alındıktan hemen sonra laboratuvara ulaştırıldı. Vakumlu jelli tüpe alınan kan pıhtılaşması için 20 dakika oda ısısında bekletildi. Bekletilen kan 2000 g’de 7 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum örneğinden aynı gün Kalsiyum, Fosfor, ALP, PTH, İnsülin ve Glukoz düzeyleri çalışıldı. CBC tüpü bekletilmeden 2000 g’de 7 dakika santrifüj edildi. Elde edilen plazma örneğinden 25 (OH) D vitamini düzeyi ölçümü yapıldı.

25 (OH) D vitamini düzeyleri HPLC (yüksek performanslı sıvı kromatografisi) yöntemi ile Zivak 4100 cihazında çalışılmıştır. HPLC yöntemi bir sıvıda çözülmüş bileşenlerin, bir kolon içerisinde bulunan genellikle katı bir destek üzerindeki sabit faz ile değişik etkileşimlere girmesi, kolon içinde değişik hızlarla hareket etmeleri sonucu, farklı zamanlarda bileşenlerin kolonu terk ederek birbirlerinden ayrılması temeline dayanmaktadır.

Tablo.1 Ölçülen analitlerin ölçüm yöntemleri ve ölçümde kullanılan cihazlar

Analit	Analiz Örneği	Ölçüm Yöntemi	Kullanılan Cihaz
Kalsiyum	Serum	Kolorimetrik	Roche, Cobas 8000 Otoanalizör
Fosfor	Serum	Molybdate UV- Fotometrik	Roche, Cobas 8000 Otoanalizör
ALP	Serum	Kolorimetrik	Roche, Cobas 8000 Otoanalizör
PTH	Serum	Elektrokemilüminesans	Roche, Cobas 8000 Otoanalizör
İnsülin	Serum	Elektrokemilüminesans	Roche, Cobas 8000 Otoanalizör
Glukoz	Serum	UV- Fotometrik	Roche, Cobas 8000 Otoanalizör
25 (OH) D	Serum	HPLC	Zivak 4100

İnsülin direncinin saptanmasında “*homeostasis model assessment* (HOMA-IR)” indeksi [açlık insülin konsantrasyonu (mIU/L) x glukoz (mmol/L)/22.5] formülü kullanıldı. Hastane laboratuvarımızda da kullanılmakta olan *Cut-off* değeri olarak 2,7 alındı. Bu değerin üstü insülin direnci olarak değerlendirildi (139).

3.3. Radyolojik Değerlendirme

RR-MS ve KİS gruplarının yakın zamanda çekilmiş 1,5 tesla kranial ve servikal MR görüntülemeleri değerlendirildi. Manyetik rezonans görüntüleme cihazı, 1.5 Tesla (T) süper iletken magnet (GE Signa Excite HD, GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, ABD) özelliğinde, gradiyent gücü 33 mT/m ve maksimum gradiyent gücüne ulaşma eğimi (slew rate) 120 mT/m/sn, maksimum gradiyent gücüne ulaşım zamanı 275 ms idi.

2010 McDonald ölçütlerine göre kraniyal MRG’da T2 ağırlıklı kesitlerde periventriküler, jukstakortikal, infratentoriyel alanlardaki toplam T2 hiperintens lezyon sayıları hesaplandı. Lezyon sayıları 1-5, 6-10, 11-15, 16-20, 21-25, 26 ve ↑ adet şeklinde gruplandırıldı.

Tintore ve ark. ile Barkof ve ark.’nın yaptığı çalışmalar esas alınarak servikal MRG’da T2 ağırlıklı kesitlerde büyüklüğü iki vertebra segmentinden küçük ve üç mm’den fazla olan T2 hiperintens lezyon anlamlı olarak kabul edildi. Servikal lezyon var ve servikal lezyon yok olarak gruplandırıldı.

3.4. Klinik Değerlendirme

Hastaların klinik özelliklerini değerlendirmek amacıyla araştırmacı tarafından hazırlanan sosyodemografik veri formu uygulandı (Ek 2). Bu form da hastalığın başlangıç yılı, atak sayısı, en son atağın ne zaman olduğu ve tedavi öyküsü sorgulandı. Tedavi öyküsü bilgileri görüşme esnasında kullandıkları ilaç dozları ve süreleri kapsayacak şekilde hastadan ve yakınlarından alınan ayrıntılı anamnez ve hastanemizdeki tıbbi kayıtların incelenmesi ile oluşturuldu.

Hastalara detaylı nörolojik muaye yapılarak EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) skorları (EK-1) hesaplandı. MS’de klinik gidişin değerlendirilmesinde en yaygın olarak kullanılan skala EDSS’dir. Bu skala ile fonksiyonel sistemdeki (FS) yetersizlik ölçülmektedir. EDSS’de “0” normal nörolojik muayeneyi gösterirken, “10” ise MS’e bağlı ölümü göstermektedir (31).

Ayrıca hastaları boy ve kilo değerleri ölçülerek BMI (beden kitle indeksi) değerleri hesaplandı. Dünya Sağlık Örgütü'nün obezite sınıflandırması esas alınarak obeziteyi belirlemek için yaygın olarak beden kitle indeksi kullanılmaktadır. Çalışmamızda da bu sınıflandırma esas alınmıştır. BMI, bireyin vücut ağırlığının(kg), boy uzunluğunun (m cinsinden) karesine ($BMI=kg/m^2$) bölünmesi ile elde edilen bir değerdir. DSÖ'ne göre uluslar arası obezite sınıflandırması BMI değerleri şu şekildedir (140) ;

- Zayıf (düşük ağırlıklı): $<18,5$
- Normal: $18,5 - 24,99$
- Fazla kilolu: $\geq 25,0$
- Şişman (obez): $\geq 30,0$
- Şişman 1. derece : $30,0 - 34,99$
- Şişman 2. Derece: $35,0 - 39,99$
- Şişman 3. Derece : $\geq 40,0$

3.5.Çalışmada kullanılan veriler

***RR-MS, KİS ve kontrol grupları** için yaş ve cinsiyet demografik özellikler olarak belirlendi.

***RR-MS grubu ilişkili değişkenler** ; RR-MS hastalık süresi, atak sayısı, en son atak üzerinden kaç yıl geçtiği, EDSS skoru, 25 (OH) D vitamini, Ca, P, ALP, PTH, insülin, açlık kan glukozu düzeyleri, insülin direnci göstergesi olan HOMA-IR indeksi, boy, kilo, BMI, kranial MRG'lerinin T2 hiperintens lezyon sayıları (1-5, 6-10, 11-15, 16-20, 21-25, 26 ve ↑ adet), servikal MRG'de T2 hiperintens lezyon varlığı ve servikal MRG'de T2 hiperintens lezyon olmaması

***KİS grubu ilişkili değişkenler** ; Hastalık başlangıçtan itibaren geçen süre, 25 (OH) D vitamini, Ca, P, ALP, PTH, insülin, açlık kan glukozu düzeyleri, insülin direnci göstergesi olan HOMA-IR indeksi, boy, kilo, BMI, kranial MRG'de T2 hiperintens lezyon sayıları (1-5, 6-10, 11-15, 16-20, 21-25, 26 ve ↑ adet), servikal MRG'de T2 hiperintens lezyon varlığı ile servikal MRG'de T2 hiperintens lezyon olmaması, KİS atak türü (ataklar beyin sapı, duysal ve motor tutulumun eşlik ettiği atak, optik nörit, spinal ve multifokal olarak gruplandırıldı.)

***Kontrol grubu ilişkili değişkenler ;** 25 (OH) D vitamini, Ca, P, ALP, PTH, insülin, açlık kan glukozu düzeyleri, insülin direnci göstergesi olan HOMA-IR indeksi, boy, kilo ve BMI

Gruplar arası verilerin karşılaştırılması

***RR-MS, KİS ve kontrol grupları arasında;** Yaş, cinsiyet, boy, kilo, BMI, 25(OH)D vitamini, Ca, P, ALP, PTH, insülin, açlık kan glukozu düzeyleri ve HOMA-IR indeksi parametreleri karşılaştırıldı.

***KİS grubu;** KİS grubu atak türlerinin, 25 (OH) D vitamin düzey ortalamalarının karşılaştırılması, kranial MRG T2 hiperintens lezyon sayı gruplarının (1-5, 6-10, 11-15, 16-20, 21-25, 26 ve ↑ adet) 25 (OH) D vitamin düzey ortalamaları karşılaştırılması, servikal MRG’de lezyonu olan ve olmayan grubun 25(OH)D vitamini düzey ortalamalarının karşılaştırılması yapıldı.

***RR-MS grubunda ;** Kranial MRG T2 hiperintens lezyon sayı gruplarının (1-5, 6-10, 11-15, 16-20, 21-25, 26 ve ↑ adet) 25-OH-D vitamin düzey ortalamaları karşılaştırılması, servikal MRG’de lezyonu olan ve olmayan grubun 25(OH)D vitamini düzey ortalamalarının karşılaştırılması yapıldı.

***RR-MS ve KİS grupları arasında ;** Kranial MRG’lerinin T2 hiperintens lezyon sayı grupları (1-5, 6-10, 11-15, 16-20, 21-25, 26 ve ↑ adet) ve servikal MRG’de T2 hiperintens lezyonu olan ve lezyonu olmayan hasta grupları karşılaştırıldı.

Gruplardaki verilerle D vitamin düzeylerinin korelasyonu

***RR-MS grubu ;** Hastalık başlangıcından itibaren geçen süre, yaş, atak sayısı , en son atak üzerinden kaç yıl geçtiği, EDSS skoru, serum Ca, P, ALP, PTH, insülin, açlık kan glukozu düzeyleri, HOMA-IR indeksi, BMI ve kranial MRG’lerinin T2 hiperintens lezyon sayısı parametreleri ile 25 (OH) D vitamini düzeyinin korelasyon analizi yapıldı.

***KİS grubu ;** Hastalık başlangıcından itibaren geçen süre, yaş, serum Ca, P, ALP, PTH, insülin, açlık kan glukozu düzeyleri, HOMA-IR indeksi, BMI ve kranial MRG’lerinin T2 hiperintens lezyon sayısı parametreleri ile 25 (OH) D vitamini düzeyinin korelasyon analizi yapıldı.

***Kontrol grubunda** ; Yaş, serum Ca, P, ALP, PTH, insülin, açlık kan glukozu düzeyleri, HOMA-IR indeksi ve BMI parametreleri ile 25 (OH) D vitamini düzeyinin korelasyon analizi yapıldı.

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

Veriler SPSS-21 paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca, minimum-maksimum değerler ve kategorik değişkenler sayı (yüzde) olarak verildi. Bağımsız grup karşılaştırmalarında, parametrik test varsayımları sağlandığında Varyans Analizi ve İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Kruskal Wallis Varyans Analizi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkiyi incelemek için Spearman Korelasyon Katsayısı kullanıldı. Niteliksel değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare analizi kullanıldı. P değeri 0,05'in altında olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

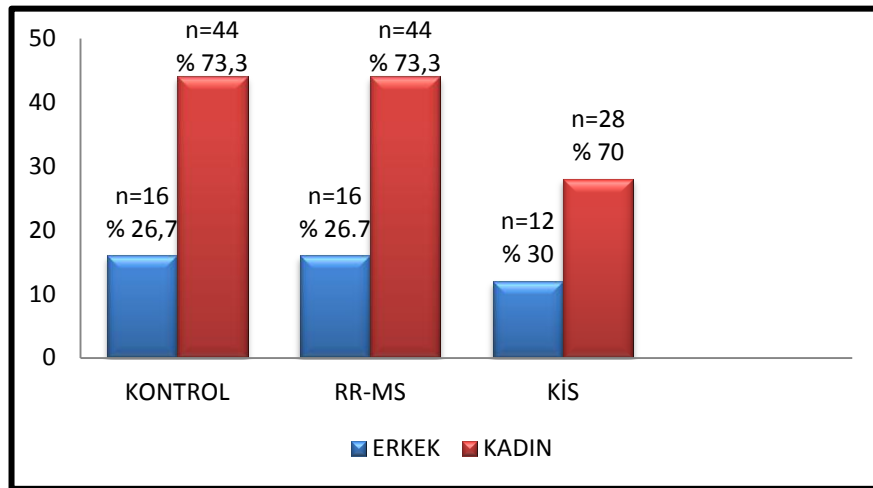
4.BULGULAR

Çalışmaya Pamukkale Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı polikliniğinde takipli olan klinik izole sendrom tanılı 40 hasta, relapsing-remitting multipl sklerozlu 60 hasta ve sağlıklı 60 birey dahil edildi.

Çalışmaya alınan kontrol grubu 44 kadın, 16 erkek hastadan; RR-MS grubu 44 kadın, 16 erkek hastadan; KİS grubu ise 28 kadın, 12 erkek hastadan oluşmaktadır. Cinsiyet yönünden kontrol, RR-MS ve KİS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (tablo -2 ve şekil-2).

Tablo 2.Çalışmaya alınan RR-MS, KİS ve kontrol grubunun cinsiyet açısından karşılaştırılması

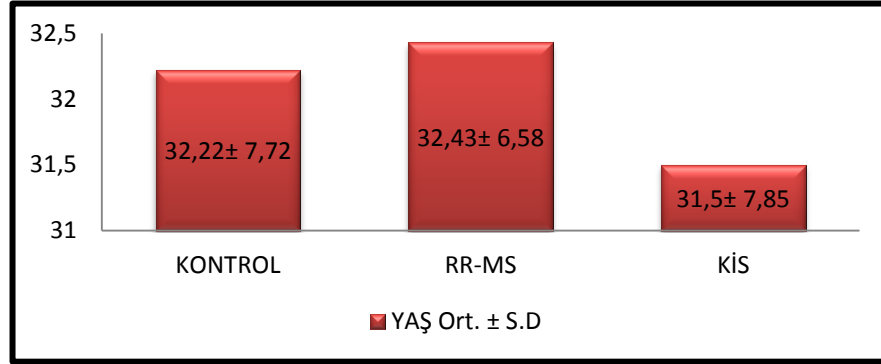
GRUPLAR		Cinsiyet		Total	P
		Erkek	Kadın		
Kontrol	n	16	44	60	0,92
	%	26,7	73,3	100	
RR-MS	n	16	44	60	
	%	26,7	73,3	100	
KİS	n	12	28	40	
	%	30	70	100	



Şekil 2. Gruplara göre cinsiyet dağılımı

Tablo 3'te görüldüğü gibi çalışmamızda RR-MS grubunun yaş ortalaması $32,43 \pm 6,58$, KİS grubunun yaş ortalaması $31,5 \pm 7,85$ ve kontrol grubunun yaş

ortalaması $32,22 \pm 7,72$ olarak saptandı. Gruplar arasında yaş ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (tablo 3, şekil-3).



Şekil 3. Grupların yaş ortalamaları

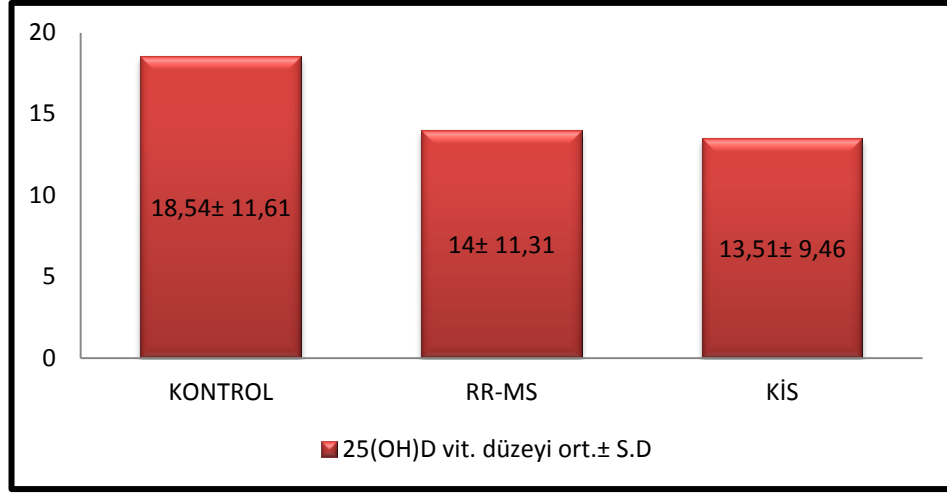
Çalışmalarda obezitenin D vitamin düzeyini düşürebileceği öne sürülmesinden dolayı her üç grubun boy ve kilosu ölçülerek, BMI değerleri hesaplandı. Grupların BMI Ort.±S.D değerleri; kontrol grubunun $22,7 \pm 0,84$, RR-MS grubunun $22,35 \pm 1,44$, KİS grubunun $22,25 \pm 1,18$ saptandı. Her üç grupta BMI değerleri dünya sağlık örgütünün verilerine göre normal aralıkta saptandı. Boy, kilo ve BMI açısından RR-MS, KİS grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (tablo-3).

Düşük D vitamin düzeyleri ile insülin direnci ilişkisi bir çok çalışmaya konu olmuştur. Çalışmamızdaki gruplardaki olası insülin direnci durumu, D vitamin düzeylerini etkileyip etkilememesini saptamak açısından her üç grupta insülin direncinin göstergesi olan HOMA-IR indeksi kullanılmıştır. HOMA-IR indeksi insülin ve AKŞ. düzeyleri kullanılarak hesaplanmıştır. AKŞ. düzeyleri ortalamaları tablo-3’de gösterilmiş olup her üç grupta da normal sınırlarda saptanmıştır. AKŞ. leri düzey ortalamalarının üç grupta karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. İnsülin düzeyleri ortalamaları tablo-3’de gösterilmiş olup, insülin düzey ortalamalarının üç grupta karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptandı. İnsülin düzeyleri açısından, RR-MS grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. KİS grubunda ise kontrol grubuna göre insülin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. HOMA-IR indeksi, hastane laboratuvarımızda da kullanmış olduğumuz *cut*

–off değeri 2,7 olarak alınmıştır. HOMA-IR indeks ortalaması, kontrol grubunda $2,39 \pm 1,15$ olarak normal, RR-MS grubunda $2,84 \pm 1,39$ olup, *cut –off* değerinden yüksek, KİS grubunda ise $3,2 \pm 1,61$ olup, *cut –off* değerinden yüksek olarak saptandı. HOMA-IR indeksinin, üç grup karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptandı. Buna göre ikili gruplar arası HOMA-IR indeksi karşılaştırılmasında; RR-MS grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. KİS grubunda ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (tablo-3).

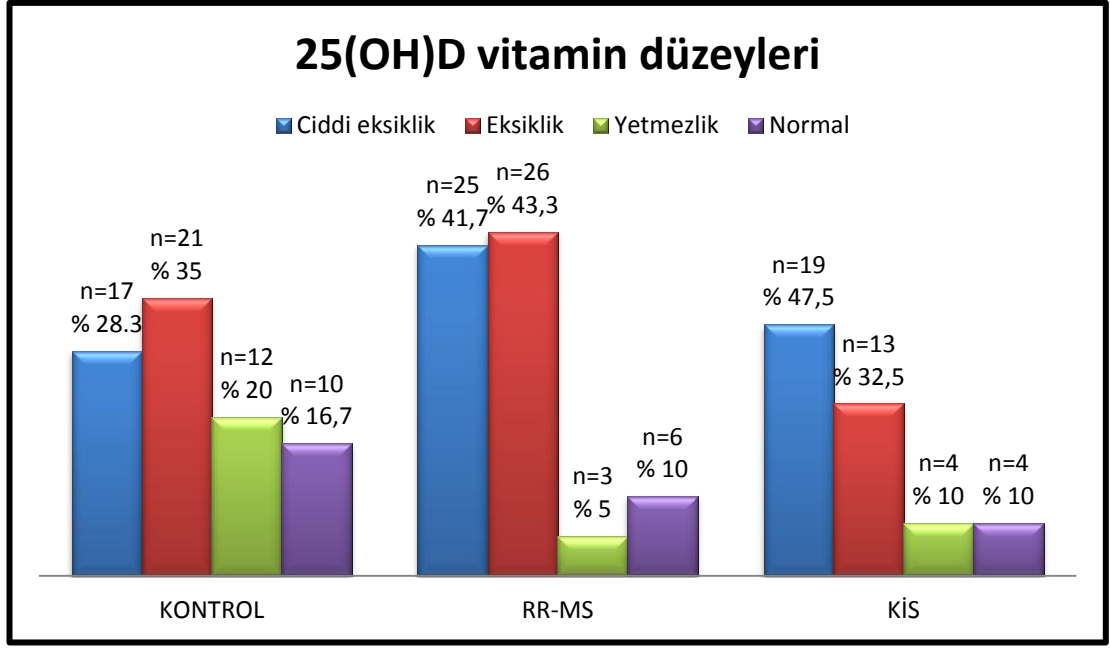
D vitamin düzeylerine direkt ya da indirekt etkisi olabileceğinden, serum PTH, Ca, P, ve ALP düzeylerine bakıldı. Bu parametrelerin ortalamaları tablo-3 de gösterilmiştir. Her üç grupta da bu parametrelerin ortalamaları normal sınırlarda saptandı. Tablo-3’te görüldüğü gibi PTH, Ca, P ve ALP düzeyleri açısından RR-MS, KİS grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (tablo-3).

25 (OH) D düzeyleri ortalamalarına bakıldığında, kontrol grubunda $18,54 \pm 11,61$ ng/ml, RR-MS grubunda $14 \pm 11,31$ ng/ml, KİS grubunda ise $13,51 \pm 9,46$ ng/ml olarak saptandı (tablo-3, şekil-4). Çalışmamızda Hollick tarafından bildirilen ve hastane laboratuvarımızda da kullanılan 25(OH) D vitamin düzeyleri esas alınmıştır. 25(OH) D düzeyleri >30 ng/ml ise yeterli, $20-30$ ng/ml ise vitamin D yetmezliği, <20 ng/ml ise vitamin D eksikliği ve <10 ise ciddi vitamin D eksikliği olarak değerlendirildi (107). Bu değerlere göre üç grubun 25(OH) D vitamin düzey ortalaması 20 ng/ml’nin altında olup, RR-MS, KİS ve kontrol gruplardaki bireylerin çoğunda vitamin D eksikliği saptandı. Her üç grup 25(OH) D vitamin düzey ortalaması karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptandı. 25 (OH) D vitamin düzey ortalamasının gruplar arası karşılaştırılmasına bakıldığında ise; 25 (OH) D vitamin düzeyi ortalaması, hem RR-MS hem de KİS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı. KİS ile RR-MS grupları arasında ise 25 (OH) D vitamin düzeyi ortalaması, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (tablo 3).



Şekil 4. Grupların 25(OH)D vitamin düzeyi ortalamaları

Bu değerlere göre çalışmaya alınan 160 kişinin 61'inde(%38,1) 25(OH)D ciddi eksikliği, 60'ında (%37,5) 25(OH)D eksikliği, 19'unda (%11,9) 25(OH)D yetmezliği saptandı. 20 kişide (%12,5) 25(OH)D düzeyi normal olarak saptandı. RR-MS grubunda 60 hastanın 25'inde (%41,7) 25(OH)D ciddi eksikliği, 26'sında (%43,3) 25(OH)D eksikliği, 3'ünde (%5) 25(OH)D yetmezliği, 6'sında (%10) 25(OH)D düzeyi normal olarak saptandı. KİS grubunda 40 hastanın 19'unda (%47,5) 25(OH)D ciddi eksikliği, 13'ünde (% 32,5)25(OH)D eksikliği, 4'ünde (%10) 25(OH)D yetmezliği, 4'ünde (%10) 25(OH)D düzeyi normal olarak saptandı. Kontrol grubunda 60 kişiden 17'sinde (%28,3) 25(OH)D ciddi eksikliği, 21'inde (%35) 25(OH)D eksikliği, 12'sinde (%20) 25(OH)D yetmezliği ve 10'unda (%16,7) ise 25(OH)D düzeyi normal olarak saptandı. RR-MS ile kontrol grupları arasında 25(OH)D düzeyinin alt gruplarının (ciddi eksiklik, eksiklik, yetmezlik ve yeterli olarak gruplandırılmıştır.) karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptandı. RR-MS grubunda, 25(OH)D düzeylerinden ciddi eksiklik ve eksiklik yüzdeleri, kontrol grubuna göre belirgin bir şekilde yüksek olduğu şekil-5 ve tablo-4' de görülmektedir. KİS ile kontrol grupları arasında 25(OH)D düzeyinin alt gruplarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. RR-MS ile KİS grupları arasında 25(OH)D düzeyinin alt grupları karşılaştırılmasında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış olup, her iki grup arasında 25(OH)D düzeyinin alt grupları yüzdeleri hemen hemen birbirine yakın olarak saptanmıştır (tablo-4, şekil-5).



Şekil 5. Grupların 25(OH) D vitamin düzeylerinin karşılaştırılması

Çalışmamızdaki RR-MS tanıli hasta grubunda yer alan hastaların EDSS skorları 3 ve 3'ün altında olarak saptandı. RR-MS grubunda EDSS skoru ortalaması $1,31 \pm 0,8$ olarak saptandı. RR-MS grubunda en son ataktan itibaren geçen süre ise 0,5 ile 15 yıl arasında saptandı. En son ataktan itibaren geçen ortalama süresi ise $2,08 \pm 2,6$ (yıl) olarak saptandı. RR-MS grubunda hastalık başlangıcından itibaren geçen süre $5,6 \pm 4,09$ yıl, KİS grubunda ise $1,58 \pm 1,65$ yıl olarak saptandı (tablo-3).

Tablo 3.RR-MS, KİS ve kontrol gruplarının biyokimyasal ve diğer parametrelerle karşılaştırılması

	Gruplar	Ort. $\pm$ S.D	Ortanca	Min-max.	P
Yaş (yıl)	Kontrol	32,22 $\pm$ 7,72	32,0	19 - 44	0,817
	RR-MS	32,43 $\pm$ 6,58	32,0	20 - 43	
	KİS	31,5 $\pm$ 7,85	31,0	18 - 44	
En son atak (yıl)**	RR-MS	2,08 $\pm$ 2,6	1,0	0,5 - 15	-
EDSS	RR-MS	1,31 $\pm$ 0,8	1,0	0,5 - 3	-
Hastalık süresi	RR-MS	5,6 $\pm$ 4,09	5,0	1-18	-
	KİS	1,58 $\pm$ 1,65	1,0	0,5-6	
Boy (cm)	Kontrol	167,68 $\pm$ 6,97	166,5	150 - 187	0,292
	RR-MS	166,35 $\pm$ 7,85	165,0	150 - 183	
	KİS	168,4 $\pm$ 7,2	166,5	158 - 187	
Kilo (kg)	Kontrol	64,2 $\pm$ 6,6	62,0	45 - 80	0,286
	RR-MS	62,08 $\pm$ 8,01	62,0	45 - 79	
	KİS	63,33 $\pm$ 7,58	63,0	52 - 82	
25(OH)D vitamini (ng/ml)	Kontrol	18,54 $\pm$ 11,61	15,25	3 - 48,7	0,012*
	RR-MS	14 $\pm$ 11,31	11,5	3 - 48,2	
	KİS	13,51 $\pm$ 9,46	10,85	3 - 42,5	
İnsülin (uUI/ml)	Kontrol	10,6 $\pm$ 4,98	9,45	4,1 - 20	0,04*
	RR-MS	12,35 $\pm$ 5,74	11,59	3,32 - 23,9	
	KİS	13,65 $\pm$ 6,45	11,5	4,61 - 24,4	
AKŞ.(mg/dl)	Kontrol	90,85 $\pm$ 6,84	90,0	78 - 105	0,196
	RR-MS	92,3 $\pm$ 7,16	92,5	79 - 106	
	KİS	93,53 $\pm$ 8,29	94,0	75 - 106	
Ca (mg/dl)	Kontrol	9,47 $\pm$ 0,34	9,45	8,78 - 10,2	0,109
	RR-MS	9,29 $\pm$ 0,49	9,36	6,66 - 10,2	
	KİS	9,28 $\pm$ 0,57	9,32	6,69 - 10,1	
PTH (pg/ml)	Kontrol	49,2 $\pm$ 15,02	48,98	20 - 74	0,251
	RR-MS	47,27 $\pm$ 14,39	46,07	23,35 - 72	
	KİS	44,28 $\pm$ 13,5	43,07	21,68 - 65	
Fosfor (mg/dl)	Kontrol	3,3 $\pm$ 0,43	3,32	2,6 - 4,4	0,546
	RR-MS	3,25 $\pm$ 0,48	3,24	2,6 - 4,46	
	KİS	3,2 $\pm$ 0,44	3,14	2,6 - 4,5	
ALP (IU/L)	Kontrol	61,9 $\pm$ 16,96	58,5	35 - 99	0,75
	RR-MS	63,18 $\pm$ 15,66	60,0	35 - 102	
	KİS	64,15 $\pm$ 16,96	65,0	40 - 104	
BMI (kg/m ³)	Kontrol	22,77 $\pm$ 0,84	22,95	20 - 24,61	0,088
	RR-MS	22,35 $\pm$ 1,44	22,82	17,58 - 25,61	
	KİS	22,25 $\pm$ 1,18	22,51	17,99 - 23,96	
HOMA-IR (akşinsulin÷405)	Kontrol	2,39 $\pm$ 1,15	2,11	0,84 - 4,83	0,027*
	RR-MS	2,84 $\pm$ 1,39	2,59	0,66 - 5,91	
	KİS	3,2 $\pm$ 1,61	2,49	0,85 - 6,26	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

** En son ataktan itibaren geçen süre (yıl)

Tablo 4. Gruplar arası 25-OH-D vitamini düzeyleri karşılaştırılması

			Vitamin D düzeyleri				Total Sayı (n)
			Ciddi vitamin D eksikliği (10 ve aşağısı)	Vitamin D eksikliği (10 - 20 arası)	Vitamin D yetmezliği (20 - 30 arası)	Yeterli (30 üzeri)	
GRUP	Kontrol	Sayı (n)	17	21	12	10	60
		Grup içindeki yüzde (%)	28,3%	35,0%	20,0%	16,7%	100,0%
		D vitamini içindeki yüzde (%)	27,9%	35,0%	63,2%	50,0%	37,5%
	RR-MS	Sayı (n)	25	26	3	6	60
		Grup içindeki yüzde (%)	41,7%	43,3%	5,0%	10,0%	100,0%
		D vitamini içindeki yüzde (%)	41,0%	43,3%	15,8%	30,0%	37,5%
	KİS	Sayı (n)	19	13	4	4	40
		Grup içindeki yüzde (%)	47,5%	32,5%	10,0%	10,0%	100,0%
		D vitamini içindeki yüzde (%)	31,1%	21,7%	21,1%	20,0%	25,0%
TOTAL		Sayı (n)	61	60	19	20	160
		Grup içindeki yüzde (%)	38,1%	37,5%	11,9%	12,5%	100,0%
		D vitamini içindeki yüzde (%)	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

*P değerleri: kontrol ile RR-MS arasında 0.037, kontrol ile KİS arasında 0.191, KİS ve RR-MS arasında 0,623 saptandı.

RR-MS grubunun atak sayıları 2 ile 8 arasında değişmekle birlikte ; 60 hastanın 26'sı (%43,3) 2 atak, 13'ü (%21,7) 3 atak, 6'sı (%10) 4 atak, 5'i (%8,3) 5 atak, 5'i (%8,3) 6 atak, 4'ü (%6,7) 7 atak, 1'i (%1,7) 8 atak geçirdiği saptandı (tablo-5).

Tablo 5. RR-MS grubunda atak sayıları

		atak_sayı							Total
		2,00	3,00	4,00	5,00	6,00	7,00	8,00	
RR-MS	Sayı (n)	26	13	6	5	5	4	1	60
	Yüzde (%)	43,3%	21,7%	10,0%	8,3%	8,3%	6,7%	1,7%	100,0%

RR-MS ve KİS gruplarında kranial MRG T2 hiperintens lezyon sayıları 1 ile 30 arasında değişmekle birlikte lezyon sayıları 1-5, 6-10, 11-15, 16-20, 21-25, 26 ve ↑ adet şeklinde gruplandırılmıştır. KİS ve RR-MS grubu arasında kranial MRG T2 hiperintens lezyon sayı grupları karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tablo-6).

RR-MS grubunda, kranial MRG T2 hiperintens lezyon sayı gruplarının (1-5, 6-10, 11-15, 16-20, 21-25, 26 ve ↑ adet) 25 (OH) D vitamin düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (tablo-7).

KİS grubunda kranial MRG T2 hiperintens lezyon sayı gruplarının (1-5, 6-10, 11-15, 16-20, 21-25, 26 ve ↑ adet) 25 (OH) D vitamin düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (tablo-8).

Tablo 6. RR-MS ve KİS grupları arasında kranial MRG T2 hiperintens lezyon sayı gruplarının karşılaştırılması

			Kranial-T2 MRG hiperintens lezyon sayı grupları						Total	P
			1 - 5	6 - 10	11 - 15	16 – 20	21 - 25	26 ve ↑		
Grup	RR-MS	Sayı (n) Yüzde (%)	9 15,0%	18 30,0%	11 18,3%	7 11,7%	5 8,3%	10 16,7%	60 100,0%	0,051
	KİS	Sayı (n) Yüzde (%)	14 35,0%	13 32,5%	2 5,0%	5 12,5%	4 10,0%	2 5,0%	40 100,0%	

Tablo 7. RR-MS grubunda kranial MRG T2 hiperintens lezyon sayı gruplarının 25 (OH) D vitamini düzeyi karşılaştırılması

RR-MS GRUBU		N	25-OH-D vitamini (ng/ml)			P
			Ortalama±SD	Ortanca	Min-max.	
Kranial MRG T2- hiperintens lezyon sayı grupları	1 – 5	9	9,6±4,37	9,63	3,8 - 14,8	0,519
	6 - 10	18	18,17±13,85	14,4	3 - 45,6	
	11 – 15	11	12,21±12,34	11,1	3 - 47,6	
	16 – 20	7	13,37±5,11	14,8	3,8 - 19,9	
	21 – 25	5	10,68±5,02	10,1	4,4 - 17,4	
	26 ve ↑	10	14,5±13,98	9,3	3,8 – 48,2	

Tablo 8. KİS grubunda kranial MRG T2 hiperintens lezyon sayı gruplarının 25 (OH) D vitamini düzeyi karşılaştırılması

KİS GRUBU		N	25 (OH) D vitamini (ng/ml)			P
			Ortalama±SD	Ortanca	Min-max.	
Kranial MRG T2- hiperintens lezyon sayı grupları	1 - 5	14	9,78±7,2	7,65	3,0 - 30,1	0,152
	6 - 10	13	14,5±11,06	11,1	4 - 42,5	
	11 – 20	7	14,74±7,71	16,5	3,7 - 26,3	
	21 ve ↑	6	18,56±11,0	19,8	4,8 - 30,1	

RR-MS ve KİS gruplarında servikal MRG’inde T2 hiperintens lezyon varlığı ve T2 hiperintens lezyon yokluğu şeklinde gruplandırılmıştır. RR-MS ve KİS gruplarında servikal MRG lezyon varlığının karşılaştırılması tablo-9 yapılmıştır. RR-MS ve KİS grupları arasında, servikal MRG’de lezyon var olanlarla, yok olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (tablo-9).

RR-MS grubunda, servikal MRG’de lezyonu var olanlarla, yok olanlar arasında 25(OH)D vitamini düzeyleri ortalaması, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (tablo-10).

KİS grubunda, servikal MRG’de lezyonu var olanlarla, yok olanlar arasında 25(OH)D vitamini düzeyleri ortalaması, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (tablo 11).

Tablo 9. RR-MS ve KİS gruplarında servikal MRG’da lezyon var olanlarla, lezyon yok olan grupların karşılaştırılması

			Servikal MRG		Total	P
			Lezyon yok	Lezyon var		
Grup	RR-MS	Sayı (n)	30	30	60	0,624
		Yüzde (%)	50,0%	50,0%	100,0%	
	KİS	Sayı (n)	22	18	40	
		Yüzde (%)	55,0%	45,0%	100,0%	

Tablo 10. RR-MS grubunda servikal MRG’da lezyon var olanlarla, yok olanlar arasında 25 (OH) D vitamini düzeyi karşılaştırılması

RR-MS GRUBU		N	25 (OH) Dvitamini (ng/ml)			P
			Ortalama±SD	Ortanca	Min-max.	
Servikal MRG	Lezyon yok	30	15,39±11,55	12,75	3 - 48,2	0,149
	Lezyon var	30	12,60±11,07	8,9	3 – 47,6	

Tablo 11. KİS grubunda servikal MRG’da lezyon var olanlarla, yok olanlar arasında 25 (OH) D vitamini düzeyi karşılaştırılması

KİS GRUBU		N	25 (OH) Dvitamini (ng/ml)			P
			Ortalama±SD	Ortanca	Min-max.	
Servikal MRG	Lezyon yok	22	11,77±8,91	8,5	3 - 42,5	0,229
	Lezyon var	18	15,61±9,9	11,6	3,7 – 32,8	

KİS grubunda atak türü dağılımına bakılacak olursa 40 hastanın; 11’i (%27,5) beyin sapı ve serebellar atak, 14’ü (%35) optik nörit atağı, 1’i (%2,5) spinal atak, 13’ü (%32,5) duysal ve motor tutulumun eşlik ettiği atak, 1’i (%2,5) multifokal atak geçirmiş olduğu saptandı (tablo-12).

KİS grubu, atak türüne göre gruplandırıldığında, bu grupların 25 (OH) D vitamini düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (tablo-13).

Tablo 12. KİS grubu atak türü dağılımı

		Atak_türü					
		Beyin sapı,serebellar	Optik nörit	Spinal	Duysal ve motor tutulumun eşlik ettiği atak	Multifokal	
Grup	Sayı (n)	11	14	1	13	1	40
	KİS Yüzde (%)	27,5%	35,0%	2,5%	32,5%	2,5%	100,0%

Tablo 13. KİS grubu atak türü gruplarının 25 (OH) D vitamin düzeyleri karşılaştırılması

KİS GRUBU		N	25 (OH) D vitamini (ng/ml)			P
			Ortalama±SD	Ortanca	Min-max.	
Atak türü	-Beyin sapı, serebellar	11	10,89±6,6	9,3	4-27,6	0,633
	-Optik nörit	14	13,04±8,51	9,95	3 – 32,8	
	-Duysal ve motor tutulumun eşlik ettiği ve diğer* ataklar	15	15,85±11,79	11,5	3 – 42,5	

*Spinal, multifokal atak

RR-MS grubunda 25(OH)D vitamin düzeyinin diğer parametreler ile ilişkisine tablo-14’de Spearman korelasyon ile bakılmıştır. 25 (OH) D vitamini düzeyi ile yaş, hastalık süresi, atak sayısı, en son ataktan itibaren geçen süre, EDSS skoru, insülin, açlık kan şekeri, kalsiyum, fosfor, PTH, ALP, HOMA-IR, BMI ve kranial MRG T2 hiperintens lezyon sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 14).

KİS grubunda 25 (OH) D vitamin düzeyinin diğer parametreleri ile ilişkisine tablo-15’de Spearman korelasyon ile bakılmıştır. 25 (OH) D vitamin düzeyi ile yaş, hastalık süresi, insülin, açlık kan şekeri, kalsiyum, fosfor, PTH, ALP, HOMA-IR ve BMI parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Kranial MRG T2 hiperintens lezyon sayısı ile pozitif yönde zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptandı ($p=0,021$, $r=0,363$), (Tablo 15).

Kontrol grubunda 25 (OH) D vitamin düzeyinin diğer parametreler ile ilişkisine tablo-16’de Spearman korelasyon ile bakılmıştır. 25 (OH) D vitamin düzeyleri ile yaş, insülin, açlık kan şekeri, kalsiyum, fosfor, ALP, HOMA-IR ve BMI parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. 25 (OH) D vitamin düzeyi ile PTH arasında negatif yönde zayıf ilişki olduğu saptandı ($r = -0.376$, $p < 0.003$), (Tablo 16).

Tablo 14. RR-MS grubunda 25 (OH) D vitaminin diğer parametreler ile korelasyon analizi

RR-MS GRUBU		25(OH) D vit.	Yaş	Hast. süre (yıl)	Atak sayısı	En son atak (yıl)*	EDSS	İnsülin	AKŞ.	Ca	PTH	Fosfor	ALP	HOMA-IR	BMI	KR. MRG. **
25 (OH)D vit.	r	1,000	,021	,058	,043	-,190	-,008	,035	-,055	,119	-,030	-,118	-,057	,027	,084	-,038
	p	.	,870	,661	,742	,146	,952	,793	,677	,365	,819	,368	,665	,837	,525	,772
	n	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60

*En son ataktan itibaren geçen süre (yıl)

**Kranial MRG T2 hiperintens lezyon sayısı

Tablo 15. KİS grubunda 25(OH)D vitaminin diğer parametreler ile korelasyon analizi

KİS GRUBU		25(OH) D vit.	Yaş	Hastalık süre (yıl)	İnsülin	AKŞ.	Ca	PTH	Fosfor	ALP	HOMA-IR	BMI	KR. MRG. **
25(OH)D VİTAMİNİ	r	1,000	-,184	-,159	,002	-,161	,300	-,243	-,175	-,293	-,030	,007	,363
	p	.	,256	,328	,990	,322	,060	,131	,280	,066	,856	,967	0,21*
	n	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

**Kranial MRG T2 hiperintens lezyon sayısı

Tablo 16. Kontrol grubunda 25(OH)D vitaminin diğer parametreler ile korelasyon analizi

KONTROL		25(OH)D vit.	Yaş	İnsülin	AKŞ.	Ca	PTH	Fosfor	ALP	HOMA-IR	BMI
25(OH)D vitamini	R	1,000	-,061	,023	-,024	,013	-,376	-,125	-,084	-,047	,014
	P	.	,645	,863	,858	,958	,003*	,342	,524	,720	,915
	N	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır

5.TARTIŞMA

Literatür tarandığında D vitamini ve MS ilişkisini irdeleyen bir çok çalışma yapıldığı görülecektir. Yapılan bu çalışmaların çoğunda MS'li hastalarda 25(OH)D vitamin düzeyi düşük saptanmıştır. Ancak KİS, MS ve kontrol gruplarının 25(OH)D vitamin düzeyi karşılaştırılması ile ilgili yeterli düzeyde çalışmaya rastlanmamıştır. Türkiye'de benzer çalışmalar bulunmakla birlikte çalışmamızın diğer çalışmalardan farklılığı, çalışmanın RR-MS, sağlıklı kontrol ve KİS grupları arasında 25(OH)D vitamin düzeyleri ile karşılaştırılmış olmasıdır.

D vitaminin her iki metaboliti de serumda ölçülebilmesine rağmen 1,25(OH)2D vitaminin yarı ömrünün kısa olması, 25(OH)D vitaminin serum yarı ömrünün fazla olmasından dolayı, 25(OH)D vitamini vücudun tüm D vitamini havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametredir (63,74). Smolders ve ark.'nın yaptığı geniş ölçekli çalışmada MS hastalarında atak ve atak dışı dönemleri arasında 1,25(OH)2D vitamini düzeyinde bir değişiklik olmadığı saptanmıştır. Bu çalışma, geniş ölçekli bir MS popülasyonunda 1,25(OH)2D vitamini ve 25(OH)D vitamininin birlikte ele alındığı ilk çalışmadır. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda da bu verileri destekler şekilde 25(OH)D vitamin düzeyine bakılmıştır (63). Biz de bu verilere dayanarak çalışmamızda sadece serum 25(OH)D vitamini düzeyine baktık. Çalışmalara bakıldığı zaman 25(OH) D düzey aralıkları açısından görüş birliği net olarak ortaya konulmamıştır. Çalışmamızda uluslararası en çok kabul gören ve hastane laboratuvarımızda da kullanılan vitamin D düzey aralıkları kullanılmıştır. Çalışmamızda 25(OH) D düzeyleri >30 ng/ml ise yeterli, 20-30 ng/ml ise vitamin D yetmezliği, <20 ng/ml ise vitamin D eksikliği ve <10ng/ml ise ciddi vitamin D eksikliği olarak değerlendirilmiştir (107).

Cildimizde sentezlenebilen D vitamininin en önemli kaynağı güneşten gelen UV-B ışınlarıdır. Dolayısıyla bu ışınların cilde girişine mani olan her türlü faktör D vitamini eksikliğine sebep olabilir. Vitamin D eksikliği tüm dünyada 1 milyardan fazla insanı etkilediği bilinen önemli bir sağlık problemidir. D vitamini eksikliği prevalansı tüm dünyada artmaktadır. 2005-2006 yılları arasında yapılan *National*

Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) çalışmasında 20 yaş ve üstü erişkinlerde 25(OH)D düzeyi <20 ng/ml olanların oranı %41,6 olarak bulunmuştur (108,109). MS'in coğrafik bölgeler ve ırklar arasında farklı dağılım göstermesi vitamin D eksikliğinin MS için risk faktörü olabileceğini düşündürmüştür. Yılın büyük bir bölümünde güneş ışınlarının dik olarak ulaştığı ekvator bölgelerinde MS sıklığı çok azken, yılın çoğu zamanında güneş ışınlarının dar açıyla ulaştığı Kuzey Amerika ve yılın bir bölümünü karanlık geçiren İskandinav ülkelerinde sıklık 1-2/1000'e kadar çıkmaktadır (129). D vitamini eksikliğinin MS için risk faktörü olabileceğini ilk kez 1974'te Goldberg ve ark. tarafından öne sürülmüştür. UV-B ışınlarının etkisi enlem derecesi arttıkça azalır. Bunun sonucunda etkisi azalan UV-B ışınlarının D vitamini eksikliğine neden olabileceği öne sürülmüştür. Bu hipotezle D vitamini eksikliği ve MS birlikteliği sorgulanmaya başlanmıştır (89). Dawodu ve ark.'nın Birleşik Arap Emirlikleri'nde yaptıkları çalışmada, sosyal ve dini nedenlerle diğer toplumlara göre daha az güneşe maruz kalan kadın bireylerde vitamin D eksikliğinin daha sık görüldüğü yaptıkları çalışma ile gösterilmiştir (131). Van der mei ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, MS'li grub ile sağlıklı kontrol grubunun çocuklukları boyunca güneşe maruziyeti karşılaştırılmış. (15 yaştan küçük MS'li ve sağlıklı kontrol grup) . MS'li hastaların çocuklukta güneşe daha az maruz kaldığı saptanmıştır. (MS 'li hastalar 1-2 saatten az, gönüllü grup 2-3 saatten fazla güneşe maruz kalmış olduğu belirtilmiş.) (110). Yapılan birçok çalışma; doğum sezonu yaz aylarına rastlayan çocukların ileride demiyelizan hastalık geliştirme riskleri düşük bulunmuştur. Çocuklukta güneşe maruz kalma ve erişkinlikten önce göç hikayesinin de MS riskini etkileyebildiği gösterilmiştir (95, 136, 137, 138). Tüm bu çalışmalarda D vitamini ve MS birlikteliği sorgulanmakta olup, olası görüş olan güneş ışınlarına maruziyetin azalması, bu durumun da çoğu zaman D vitamini eksikliği ile sonuçlanabilmesinden dolayı, çalışmamızda MS, KİS ve kontrol gruplarında 25(OH)D düzeylerine bakılmıştır.

Simmons ve ark.'nın internet aracılığıyla dünya çapında yaptıkları ankette; 2486 MS hastasına hastalıklarını iyileştiren veya kötüleştiren durumlar hakkında sorular sorulmuştur. Hastaların %70'i yüksek sıcaklığın ve yaz aylarının hastalığını kötüleştirdiğini söylemişlerdir. Aynı ankette hastaların %35'i direkt güneş ışınına

maruz kalmaktan kaçındıklarını belirtmişlerdir (135). Hastalarımızın hastalık aktiviteleri yaz döneminde artabileceğinden yukarıda bahsedilen çalışmadaki gibi hastalarımız sıcaktan ve direkt güneş ışınlarından kendilerini korumaktadırlar. Böylece hastalarda D vitamin üretimi yeterli olamamaktadır. Ayrıca geleneksel kıyafet giyenler güneşten yeterince yararlanamadıkları için bazı toplumlarda D vitamin eksikliği daha da sık görülmektedir. Bizim çalışmamızda grupların yaz döneminde güneş ışınlarından aynı düzeyde faydalanamama durumları olabileceğinden, D vitamini düzeyini etkileyen dış faktörleri minimuma indirmek amacıyla yaz mevsimi yerine her üç grupta 25(OH)D vitamin düzeyleri, 2014 yılı şubat, mart ve nisan aylarında bakılmıştır. Yaptığımız ankette de hastalarımız düzenli olarak güneş ışığına çıktıklarını (günde en az 1-2 saat) ve herhangi bir D vitamini tedavisi almadıklarını belirtmişlerdir.

MS immunpatogenezinde rol olan B-T lenfositleri ve makrofajlar üzerinde vitamin D reseptörlerinin (VDR) bulunduğu gösterilmiş olması, MS ile D vitamin ilişkisi heyecan verici bir şekilde uzun süredir araştırma konusu olmuştur. D vitamininin immun sistem üzerine etki mekanizması tam olarak bilinmese de çalışmalar MS tedavisi ve önlenmesi için D vitaminin önemli rolü olabileceğini göstermektedir. Epidemiyolojik kanıtlar, D vitamini eksikliğinin MS için güçlü bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir (97).

Vitamin D eksikliğinin MS üzerinde nasıl bir etkisi olduğunu anlamak için vitamin D'nin immun sistem üzerindeki rolünü anlamamız gerekir. D vitamininin immun sistem üzerine etki mekanizması tam olarak bilinmese de Vitamin D'nin immun sistem üzerinde etkisini inceleyen birçok çalışma yapılmış ve birçok hipotez öne sürülmüştür. Wang ve ark.'nın antijen sunucu hücreler (makrofaj ve dentritik hücreler), T ve B hücreleri de 1-25(OH)D vitaminini sentez ederek immun sistemde otokrin ve parakrin etki gösterdiklerini saptamışlardır (133). İngiltere'de Ramagopalan ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada serum 25(OH)D düzeyinin periferik T-hücre homeostasisiyle paralellik gösterdiği ortaya koyulmuştur. Ayrıca RR-MS hastalarında 25(OH)D replasmanının T-hücrelerinin miyelin antijenlerine karşı proliferatif cevabında bir düşüşe yol açtığı da saptanmıştır. Hastaların 25(OH)D

replasmanına verdiği yanıtın, D vitamini ile ilişkili genlere ve MHC class II genotiplerine bağlı olabileceği düşünülmüştür (99). Çalışmamızda her ne kadar D vitaminin immun modölatör rolü ile ilgili kantitatif bir değerlendirme yapılmamış ise de yapılan çalışmalar D vitamini eksikliğinin, MS gibi immun mekanizmaların eşlik ettiği hastalıklarda nasıl rol aldığını anlamamıza yardımcı olmuş olup, bizim çalışmamızda da RR-MS ve KİS gruplarında neden D vitamini düzeylerine baktığımızı açıklamamıza yardımcı olmaktadır.

Literatürde 25(OH)D düzeyi ile MS arasında ilişkiyi saptamak için Türkiye de ve yurt dışında yapılan çalışmalar mevcuttur. Ancak bizim çalışmamız, D vitamini düzeyi ile MS, KİS ve kontrol gruplar arasında karşılaştırma yapılan ilk çalışma özelliği taşımaktadır.

Pierrot –Deseilligny ve ark.’nın Paris’te yaptıkları çalışmada, takipli 167 MS hastasının atak dışı dönemde 25(OH)D vitamin düzeyine bakılmıştır. Hastaların %83’ünde orta yetersizlik, %17’sinde ileri yetersizlik saptanmıştır (115). Bizim çalışmamızda ise, 60 RR-MS hastasında 25(OH)D vitamin düzeyi ortalaması $14 \pm 11,31$ ng/ml saptanmıştır. Pierrot’un çalışması ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da RR-MS grubunda 60 hastanın 25’inde (%41,7), 25(OH)D ciddi eksikliği, 26’sında (%43,3) 25(OH)D eksikliği, 3’ünde (%5) 25(OH)D yetmezliği, 6’sında (%10) 25(OH)D düzeyi normal olarak saptanmıştır.

2010 yılında Bursa’da Gökçen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 32 RR-MS ve 15 sağlıklı kontrol grupları arasında serum 25(OH) D vitamin düzey ortalamaları karşılaştırılmıştır. RR-MS grubunda 25(OH) D vitamin düzeyi, hem atak hem de atak dışı dönemlerde karşılaştırılmıştır. RR-MS grubunda atak dışı dönemde 25(OH)D vitamin düzey ortalamasının, kontrol grubu ile karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Atak dönemindeki RR-MS grubunun serum 25(OH)D düzey ortalaması, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Hastaların atak dönemi 25(OH)D düzey ortalaması, atak dışı dönemininkine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (120). 2011 yılında İstanbul’ da Candan ve arkadaşlarının

yaptığı bir çalışmada, 30 RR-MS grubu ve 30 kontrol grubu arasında serum 25(OH) D düzey ortalaması karşılaştırılmıştır. Ayrıca RR-MS grubunda, atak ve atak dışı serum 25(OH) D düzeyleri de karşılaştırılmıştır. Atak dönemindeki RR-MS grubunun 25(OH)D vitamini düzey ortalaması, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. RR-MS grubunda, atak dışındaki D vitamini düzeyi ortalaması ile kontrol grubunun D vitamini düzey ortalaması arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. RR-MS grubunda atak dönemindeki 25(OH)D vitamin düzey ortalaması, atak dışı 25(OH)D vitamin düzey ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (117). Bizim çalışmamızda ise Gökçen ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu ancak Candan ve arkadaşlarının çalışması ile uyumsuz olarak, RR-MS grubunda atak dışı bakılan 25(OH)D vitamini düzey ortalaması, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda RR-MS grubunda atak sırasında 25(OH)D vitamini düzeyleri bakılmamış olmasından her iki çalışma ile atak sırasındaki D vitamin düzeyi yönünden karşılaştırılma yapılmamıştır.

Grau-López ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada RR-MS ve kontrol grupları arasındaki vitamin D düzey ortalamaları karşılaştırılmıştır. Kış boyunca yapılan 25(OH) D vitamini düzey ortalamaları, RR-MS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Yaz boyunca yapılan ölçümlerde vitamin D düzeyinde farklılık saptanmamıştır. Bu çalışmada D vitaminin T hücrelerinin regülasyonunu ayarlama RR-MS hastalarında immünmodulator olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (118). 2005 yılında Soilu Hanninen ve arkadaşlarının yaptığı prospektif kohort çalışmasında (40 RR-MS ve 40 sağlıklı kontrol grubu), 25(OH)D vitamin düzey ortalamaları karşılaştırılmış. RR-MS hastalarının serum 25(OH)D vitamini düzey ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu saptanmıştır (119). 2010 yılında J.M. Burton ve arkadaşlarının yaptığı D vitamini ve kalsiyumun MS tedavisindeki doz bağımlı faz 1-2 çalışmasında, düşük 25(OH) D vitamin düzeyinin MS gelişimi açısından bir risk faktörü olabileceği belirtilmiştir. MS hastalarında 25(OH) D vitamin düzeyi düşük olduğu saptanmıştır. Bu sonuçla sınırlı güneş aktivitesine

maruziyet hastalık aktivitesini artırabileceği şeklinde belirtilmiştir. Ayrıca, yaşamın erken dönemlerinde artmış güneşe maruziyet hastalık gelişimini önemli ölçüde azaltabileceği belirtilmiştir (116). Bizim çalışmamızda ise belirtilen her üç çalışma ile uyumlu olarak, RR-MS grubunda 25(OH)D vitamin düzeyi ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır.

Genel olarak bakıldığında hem yurt dışı hemde Türkiye’de ki çalışmalarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da RR-MS hastalarının atak dışı dönemde serum 25(OH)D vitamini düzey ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Çalışmamızda 25 (OH) D düzeyleri ortalamalarına bakıldığında, kontrol grubunda $18,54 \pm 11,61$ ng/ml, RR-MS grubunda $14 \pm 11,31$ ng/ml, KİS grubunda ise $13,51 \pm 9,46$ ng/ml olarak saptanmıştır. Çalışmamızda bir çok çalışmada kriter olarak alınan, Hollick tarafından bildirilen ve bizim hastane laboratuvarında da kullanmış olduğumuz 25(OH) D vitamin düzeyleri esas alınmıştır. 25(OH) D düzeyleri >30 ng/ml ise yeterli, $20-30$ ng/ml ise vitamin D yetmezliği, <20 ng/ml ise vitamin D eksikliği ve <10 ng/ml ise ciddi vitamin D eksikliği olarak değerlendirilmiştir (142). Bu değerlere göre 3 grupta da literatürle uyumlu olarak vitamin D eksikliği saptanmıştır. RR-MS ile kontrol grupları arasında 25(OH)D düzeyinin alt gruplarının (ciddi eksiklik, eksiklik, yetmezlik ve yeterli) birbirleri ile karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptanmıştır. RR-MS grubunda 25(OH)D düzeyi alt gruplarından, ciddi eksiklik ve eksiklik yüzdeleri kontrol grubuna göre belirgin bir şekilde yüksek olduğu şekil-5 ve tablo-4’ de görülmektedir. Bu da bize her ne kadar kontrol grubunda D vitamini düzey ortalamasını eksiklik olarak saptamış olsak da özellikle RR-MS grubunda ciddi eksiklik olan grup yüzdesinde kontrol grubuna göre yaklaşık % 13 daha fazla olduğu görülmektedir. KİS ile kontrol grupları arasında 25(OH)D düzeyinin alt grupları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. KİS grubunda 25(OH)D düzeyinin ciddi eksiklik alt grubunun yüzdesi kontrol grubuna göre belirgin şekilde yüksek olduğu saptanmıştır (% 19,2). Kontrol grubunda 25(OH)D düzeylerinin yeterlilik alt grubunun yüzdesi KİS grubuna göre yüzde 6,7 fazladır. Bu alt gruplar KİS ve kontrol grupları arasındaki D vitamin düzeyi farkını belirleyen 25(OH)D düzeylerinin alt gruplarını oluşturmuştur. RR-MS ile KİS grupları arasında

25(OH)D düzeylerinin alt grupları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

25 (OH) D vitamin düzeyinin ortalamalarının gruplar arası karşılaştırılmasına bakıldığında ise, 25 (OH) D vitamin düzeyi ortalaması hem RR-MS hem de KİS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. KİS ile RR-MS grupları arasında, 25 (OH) D vitamin düzeyi ortalaması istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. RR-MS ve kontrol gruplarına KİS grubunun dahil edildiği literatürde bu şekilde çalışmaya rastlanmamasından dolayı çalışmamız ilk olma niteliğindedir.

TURDEP-2 çalışmasında Türkiye’de vitamin D eksikliği prevalansı %93 olarak saptanmıştır (113). 2006 yılında Erkal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Türkiye’de toplumun %78’inden fazlasında serum 25(OH)D düzeyinin 25 ng/ml’den düşük olduğu saptanmıştır (114). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda serum 25(OH)D düzeyi $15,58 \pm 11,17$ ng/ml saptanmış olup, 160 kişinin 61’inde (%38,1) 25(OH)D ciddi eksikliği, 60’ında (%37,5) 25(OH)D eksikliği, 19’unda (11,9) 25(OH)D yetmezliği saptanmıştır. 20 kişide (%12,5) 25(OH)D düzeyi normal olarak saptanmıştır. Katılımcıların çok büyük bir kısmında D vitamini eksikliğinin olması, D vitamini eksikliğinin ülkemizde hala ciddiye alınması gereken sadece MS ve KİS grubuna sınırlı olmayıp bir halk sağlığı problemi olduğunu da göstermektedir.

Beyin sapı sendromu, izole optik nörit, parsiyel transvers miyelit gibi tablolar biçiminde ortaya çıkabilen bazen de duysal ve motor alt sistem tutulumu başta olmak üzere farklı alt sistemlerin bir arada tutulduğu çoğul belirtilerle karakterize ilk nörolojik tablo klinik izole sendrom (KİS) olarak adlandırılmaktadır. KİS hastalarının 20 yıl takip edildiği bir çalışmada hastaların % 63’ünde MS geliştiği saptanmıştır (142). Dalton ve ark.’nın 2002’de yaptığı çalışmada 95 KİS hastası 3 yıl süresince izlenmiş ve %58’i McDonald 2001 ölçütlerine göre MS, %38’i Poser ölçütlerine göre kesin MS tanısı almıştır (143). Ortaya çıkabilecek bu KİS tablolarını önleyebilecek diyet ve hayvan çalışmaları da yapılmıştır. D vitamini de antienflamatuar etkisinin bilinmesinden dolayı çalışmalarda öncül metabolit

olmuştur. Deneysel allerjik ensefalomyelitte (EAE) D vitamini kullanımı ile yapılan replasmanın hastalığı remisyona soktuğu saptanmıştır. D vitamininin dolaşımında replasman ile artırılması, MS için etkili biçimde önleyici veya iyileştirici olabilmektedir. 25(OH)D replasmanı sadece MS'i önlemek için değil, MS aktivitesini zayıflatmakta da önerilmektedir (98,121). ABD hemşireler topluluğu ve ABD askeriye sağlık topluluğunun vitamin D ve MS ilişkisi açısından vaka kontrol çalışmaları mevcuttur. Bu vaka kontrol çalışmalarında diyetle D vitamini alımı ve D vitamini takviyeleri MS gelişme riskini azalttığı belirtilmiştir. Fakat burda sadece diyetle alım MS gelişim riskini azaltmada tek başına yeterli olmadığı bunun yanında adölesan dönemde de D vitamin almanın MS gelişme riskini daha çok azalttığı belirtilmiştir (93). Mirzaei ve ark.'nın yaptığı çalışmada; kadınlar arasında hamilelik döneminde süt ve D vitamini alımını artıran ya da daha yüksek 25 (OH) D vitamini düzeyine sahip annelerin çocuklarında MS riski düşük saptanmıştır (94). Banwell ve ark.'nın 2011'de Kanada'da retrospektif olarak yaptıkları çalışmada 302 yeni akut demiyelinizan sendromu tanısı alan çocukların 3 yıllık takibinde; D vitamini düzeyleri düşük saptanan olgularda MS ortaya çıkma riskinde anlamlı düzeyde artış saptamışlardır (92). Görüldüğü üzere diyetle D vitamini alımı ve D vitamini takviyelerinin MS geliştirme riskleri düşük saptanmıştır. Ayrıca D vitamin düzeyi düşük saptanan hastalarda MS ortaya çıkma riskinde anlamlı düzeyde artış olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda, bu çalışmalardan yola çıkılarak MS grubunun yanında KİS hastalarında da 25(OH)D vitamin düzeyine bakılmıştır. Çalışmamızda KİS grubunda serum 25(OH)D vitamin düzey ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. KİS ile MS grupları arasında ise 25 (OH) D vitamin düzeyi ortalaması istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. RR-MS ve kontrol gruplarına KİS grubunun dahil edildiği literatürde bu şekilde çalışmaya rastlanmamasından dolayı çalışmamız ilk olma niteliğindedir. KİS, MS'in ilk klinik prezentasyonu olmasından dolayı D vitamin düzeyinin düşük saptanması halinde D vitamin replasmanın MS'e ilerlemeyi engellemeye yardımcı olabileceği öngörülebilir.

Ailesel olgularda yapılan genom boyu bağlantı çalışmaları MS'in genetik faktörlerinin aydınlatılması açısından önemli yer tutmaktadır. Ramogopalan ve ark.

'nın yaptığı çalışmada; HLA-DRB1 en riskli alel olarak gösterilmiştir. HLA DRB1*1501 alleleline sahip KİS hastalarında MR'da lezyon yükü daha fazla saptanmış ve MS'e dönme riski daha yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada; adölesan dönemde daha yüksek vitamin D düzeyine sahip olanlarda MS gelişme riski daha düşük saptanmıştır. HLA-DRB1 promoter bölgede vitamin D'ye responsive bir element olduğu gösterilmiştir (99). Bu çalışmada KİS hastalarında MS gelişim sürecinde hem genetik hem de D vitamininin rollerinin olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamız da bu çalışmayı destekler şekilde KİS' li hastalarda vitamin D düzeyi ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır. İleri dönemlerde çalışmamıza retrospektif olarak genetik çalışmalar eklenerek D vitamini eksikliğinin MS üzerindeki etkisinin genomik bağlantılarla nasıl bir ilişkisi olduğu daha iyi anlaşılabilir.

KİS karşımıza beyin sapı sendromu, izole optik nörit, medulla spinalis tutulumu, duysal ve motor tutulumun eşlik ettiği atak şeklinde ortaya çıkabilir. KİS hastalarında hangi atakta hangi risk oranında MS'e dönüşüm olacağını bildiren kesin bir veri yoktur. Bir seride KİS'ten MS'e dönüşüm oranları (transvers miyelit için %61, beyin sapı için %60) belirtilmiştir (142). Çınar ve arkadaşlarının 2012'de yapmış olduğu çalışmada 41 KİS hastasının atak türleri %17,4'ü optik nörit,%28,3'ü beyin sapı, %19,6 'sı spinal, %6,5 duysal ve motor tutulumun eşlik ettiği atak ve %28,3'ü multifokal atak olarak belirtilmiş (144). Çalışmamızda KİS grubunda atak türü dağılımına bakılacak olursa 40 hastanın; 11'i (%27,5) beyin sapı ve serebellar atak, 14'ü (%35) optik nörit atağı, 1'i (%2,5) spinal atak, 13'ü (%32,5) duysal ve motor tutulumun eşlik ettiği atak, 1'i (%2,5) multifokal atak geçirdiği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda KİS atak türleri dağılımı bakımdan literatürle genel olarak uyumludur. Bu atak türlerin hangi faktörlerin etkisinde MS'e dönüştüğü yönünde çalışmalara bakıldığında D vitamin eksikliğinin KİS hastalarının hangi atak türlerinde MS'e dönüşüm açısından daha anlamlı olduğu ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Literatürde KİS atak türü ile D vitamin düzeyi ilişkisini inceleyen bir çalışma olmadığından dolayı çalışmamız bir ilk özelliği taşımaktadır. Çalışmamızda KİS grubu, atak türüne göre gruplandırıldığında, bu grupların 25

(OH) D vitamini düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda D vitamini ile MS'e bağlı dizabilite arasında doğrudan bir ilişki olduğu vurgulanmaktadır. Bu çalışmalarda genelde MS hastalarında EDSS ile serum 25(OH)D seviyeleri arasında istatistiksel olarak negatif korelasyon olduğu saptanmıştır (98, 122). Bu konu ile ilgili olarak yapılan bazı çalışmalarda PPMS ve SPMS hastalarında serum D vitamini ile EDSS arasındaki negatif korelasyonun RRMS hastalarına göre daha belirgin olduğu saptanmıştır (98). Bizim çalışmamızda RR-MS hastalarında serum 25(OH)D seviyeleri ile EDSS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşamamış olmasının, RR-MS grubu içerisindeki EDSS heterojenitesinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşamamış olmasının, hastaların RRMS tipinde oldukları için EDSS skorlarının progresif MS tiplerine göre daha düşük olması ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır.

Weinstock-Guttman ve ark.'nın 193 MS hastasıyla yaptığı çalışmada 25 (OH) D vitamini düzeyinin, hastalığın şiddeti ile negatif korelasyon olduğu saptanmıştır (102). 2010 yılında Bursa'da Gökçen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 32 MS hastasında serum 25(OH) D düzeyi ile EDSS skoru korele edilmiştir. Hastaların serum 25(OH)D düzeyi ile EDSS skorları arasında atak dönemlerinde daha belirgin olmak üzere, hem atak hem de atak dışı dönemlerinde ters orantı tespit edilmiştir. Yani hastaların serum 25(OH)D düzeyi düştükçe özürlülük skorlarının arttığı saptanmıştır (120). Fakat Simon ve ark.'nın yaptığı çalışmada, 25 (OH) D vitamini düzeyi ve hastalık şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (103). Yine 2011 yılında İstanbul'da Candan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 30 RR-MS hastasının serum 25(OH) D düzeyi ile EDSS skorları korele edilmiştir. Atak dışı ve atak döneminde 25(OH)D vitamini düzeyi ile EDSS skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (117). Çalışmamızdaki RR-MS grubunda yer alan hastaların EDSS skorları 3 ve 3'ün altında olarak saptandı. RR-MS grubunda EDSS skoru ortalaması $1,31 \pm 0,8$ olarak saptandı. Bizim çalışmamızda da Simon ve

ark. ile Candan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarla uyumlu olarak, hastaların serum 25(OH)D düzeyi ile EDSS skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Bir başka çalışmada düşük doz D vitamini (1000 İÜ/gün) replasmanı ile EDSS skoru arasındaki ilişki ve yüksek doz D vitamini (6000 İÜ/gün) replasmanı ile EDSS skoru arasındaki ilişki karşılaştırılmıştır. Düşük dozda verilen grupta takiplerde yüksek dozda verilen gruba göre daha yüksek EDSS skoru saptanmıştır. Aynı çalışmada MRG lezyonlarında değişiklik saptanmamıştır (123). Çalışmamızda da diğer çalışmaları destekler şekilde RR-MS hastalarında kontrol grubuna göre düşük D vitamin düzey ortalaması saptanmış olması ile MS hastalarına D vitamin replasmanı ile takiplerde EDSS skorlarının artmasını engellemeye yardımcı olabileceği öngörülebilir.

RR-MS hastalarında, yukarıda bahsedilmiş çalışmalarda belirtildiği gibi genellikle düşük serum 25(OH)D vitamini düzeyi ortalaması saptanmıştır. Semptomların başlamasında 25(OH)D vitamini düzeyleri normale yakındır ama hastalığın ilerlemesi ile 25(OH)D vitamini düzeylerinde düşüş olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (90). Yani hastalık süresi ile D vitamin düzeyi arasında ters bir orantı olduğu saptanmıştır. 2010 yılında Bursa’da Gökçen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 32 MS hastasının serum 25(OH) D düzeyi ile hastalık süresi ilişkisi incelenmiştir. MS hastalık süresi ile relaps ve remisyon dönemlerindeki serum D vitamini düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (120). 2011 yılında İstanbul’ da Candan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 30 RR-MS hastasının serum 25(OH) D düzeyi ile hastalık süresi ilişkisi incelenmiştir. Atak sırasında ve atak dışı 25(OH)D vitamini düzeyi ile hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (117). Yaptığımız çalışmanın sonuçlarına göre; RR-MS grubunda bakılan 25 (OH) D vitamini düzeyi ile hastalık süresi korelasyon analizinde Türkiyede yapılan, yukarıda bahsedilmiş olan iki çalışma ile uyumlu olup, istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. KİS grubunda da 25 (OH) D vitamini düzeyi ile hastalık süresi korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamız KİS grubunun hastalık süresi ile D vitamin düzeyinin ilişkisinin incelendiği ilk çalışmadır. Bu yüzden diğer

alışmalarla KİS grubu açısından karşılaştırma yapılmamıştır. Hastalık süreleri ile anlamlı korelasyonun olmayışı, KİS grubunda hastalığın başlangıcından itibaren geçen süresinin grubun genelinde kısa ve benzer olmasına bağlanmıştır. Ancak hastalık süresinin artması ile D vitamin düzeyinin azalması korelasyon gösterebileceği başka çalışmalarda bildirilmiş olup, KİS ve MS hastalarında D vitamin düzeyinin hastalık sürecinde rutin olarak takip edilebilecek bir belirteç olabileceği öngörülebilir.

Yapılan bazı çalışmalarda atak sayısının serum 25(OH)D vitamini düzeyi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (63). Smolders ve ark.'nın yaptığı çalışmada; 5 yıldan daha uzun süredir RRMS tanısı olan ve son 2 yıl içinde 1 ya da daha fazla atak geçiren hastalarda, son 2 yıldır atak geçirmeyen hastalara göre serum 25(OH)D vitamini düzeyinin dikkate değeri derecede daha düşük olduğu saptanmıştır (98). RRMS'li çocuklarda yapılan prospektif bir başka çalışmada ise D vitamin düzeyinde her 10 nmol/L'lik artışın, relaps riskinde %14'lük bir düşüşe sebep olduğu saptanmıştır (91). Runia ve ark.'nın yaptığı prospektif çalışmada; serum D vitamini düzeyinin iki katına çıkartılmasıyla atakların %27 azaldığı saptanmıştır (100). Simpson ve ark.'nın yaptığı geniş ölçekli bir prospektif çalışmada serum 25 (OH) D vitamini düzeyinde 10 nmol/L artışın relapslarda % 9-12 azalmaya sebep olduğu saptanmıştır. Bu alışmalar sonucunda; D vitaminin ataklar arası koruma tedavisi olarak kullanılabileceği ön görülmüştür (96). 2010 yılında Bursa'da Gökçen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 32 MS hastasının serum 25(OH)D düzeyi ile atak sayıları arasındaki ilişki incelenmiştir. Atak sayısı ile relaps ve remisyon dönemindeki hastaların serum 25(OH)D düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (120). 2011 yılında İstanbul' da Candan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 30 RR-MS hastasının serum 25(OH) D düzeyi ile atak sayıları arasındaki ilişki incelenmiştir. Atak sırasındaki ve atak dışındaki 25(OH)D vitamini düzeyi ile atak sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (117). Çalışmamızda RR-MS grubunda, hastalık başlangıcından itibaren geçirilen tüm atak sayısı ile 25(OH)D vitamini düzeyi arasındaki ilişkiye bakılırken; farklı olarak Smolder'ın çalışmasında son iki yıl içinde atak geçiren hastaların 25(OH)D vitamini düzeyi ile son iki yıldır atak geçirmeyen hastaların 25(OH)D vitamini düzeyi

karşılaştırılmıştır. Runia ve arkadaşlarının ile Simpson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda ise D vitamini düşük olan hastalara D vitamini replasmanı verilip, tedavi sonrası atak sayılarında azalma olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamıza alınan hastaların tümünden ilk olarak atak dışı 25(OH)D vitamin düzeyi baktığımız ve tedavi sonrası takipleri henüz bitmediğinden, Runia ve Simpson'ın yaptığı çalışmalar gibi tedavi sonrası karşılaştırma yapmamız mümkün olmamıştır. Gökçen ve arkadaşları ile Candan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar, çalışmamızla uyumlu olarak D vitamini düzeyi ile atak sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Görüldüğü üzere bir çok çalışmada atak sayısı ile D vitamin düzeyi arasında negatif korelasyon mevcut olup, prospektif çalışmalarda da D vitamin replasmanlarının relaps riskini azaltabileceği belirtilmiştir.

Çalışmaya dahil ettiğimiz katılımcıların demografik özelliklerinden yaş, kilo, boy ve kadın-erkek dağılımlarından, her üç grup arasında yaptığımız karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu da bize BMI ve cinsiyet farklılığı nedeni ile ortaya çıkabilecek yanlış pozitif ya da yanlış negatif D vitamin düzeyi verilerinden uzak durmamızı sağlamıştır.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak serum PTH, ALP, kalsiyum, fosfor değerleri açısından RR-MS, KİS grupları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (111,112). Bu da bize D vitamini metabolizmasında ilişkili olan serum PTH, ALP, kalsiyum, fosfor farklılığı nedeni ile ortaya çıkabilecek yanlış pozitif ya da yanlış negatif D vitamin düzeyi verilerinden uzak durmamızı sağlamıştır.

Düşük D vitamini düzeyi ile insülin direnci ve Tip 2 DM arasında ilişkiyi gösteren çalışmalar mevcuttur (124). Hayvan modelleri ve insan çalışmaları ışığında, D vitamin eksikliğinin insülin sekresyonunun inhibe ettiği ve periferik insülin direncini artırdığı, bazı çalışmalarda da insülin direnci, tip 2 DM ve obezite gibi hastalıkların D vitamin eksikliğine yol açabileceği saptanmıştır. Bu nedenle D vitamini yetersizliği bulunan kişilerde, Tip 2 DM risk faktörü olarak görülmektedir (70). Vitamin D ile tip 2 DM, metabolik sendrom, obezite, hipertansiyon ve

ateroskleroz gibi hastalıkların ilişkisinin, vitamin D'nin insülin direnci, insülin sekresyonu ve inflamatuvar süreçler üzerindeki etkisine bağlı olduğu çeşitli çalışmalarda öne sürülmüştür. Ancak halen D vitamini eksikliği ile insülin direnci ve DM arasındaki ilişki kesin olarak anlaşılabilmiş değildir (125,126). Bizim çalışmamızda, açlık kan glukozu düzeyi gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. İnsülin düzeylerinin üç grubun karşılaştırılmasında ise istatistiksel olarak anlamlı derecede fark olduğu saptanmıştır. RR-MS grubu ile diğer gruplar arasında insülin düzeyi karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. KİS grubu insülin düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda gruplardaki olası insülin direnci durumu D vitamin düzeylerini etkileyip etkilememesini saptamak açısından, her üç grupta insülin direncinin göstergesi olan HOMA-IR indeksi kullanılmıştır. İnsülin direncinin bir göstergesi olan HOMA-IR indeksinin üç grubun karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık olduğu saptanmıştır. RR-MS grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. KİS grubu HOMA-IR indeksi, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. RR-MS, KİS ve kontrol gruplarında HOMA-IR, insülin ve açlık kan glukozu parametrelerinin, 25(OH)D vitamin düzeyi ile yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu sonuçlar 25(OH)D vitamin düzeyi sonuçlarını etkilememesi açısından çalışmamızı güçlendirici bir özelliktir.

D vitamini düzeylerinin MS hastalarında kranial MRG üzerine etkisini araştıran bir çok çalışma yapılmıştır. Retrospektif çalışmalar; yüksek D vitamini düzeyinin, klinik ve MRG sonuçlarında belirgin bir iyileşme ile ilişkili olduğunu göstermiştir (85). 2000 yılında Auer ve ark.'nın Almanya'da ilkbahar ve erken yaz aylarında MR'daki T1 sekanslarında gadolinum tutan lezyonların daha fazla olduğu, sonbaharda ise daha az olduğu rapor edilmiştir. Ancak bu gözlemler, D vitamini serum konsantrasyonlarıyla korele saptanmamıştır (127). 2011 yılında İstanbul'da Candan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 30 RR-MS hastasının serum 25(OH)D düzey ortalaması ile kranial MRG lezyon sayısı ve servikal MRG'da lezyon varlığı arasındaki ilişki incelenmiştir. Atak sırasındaki ve atak dışı 25(OH)D vitamini düzey

ortalaması ile kranial MRG lezyon sayısı ve servikal MRG’da lezyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (117). Çalışmamızda, KİS ve RR-MS grubu arasında kranial MRG T2 hiperintens lezyon sayı grupları (1-5, 6-10, 11-15, 16-20, 21-25, 26-↑ adet) karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. RR-MS ve KİS gruplarında kranial MRG T2 hiperintens lezyon sayı gruplarının (1-5, 6-10, 11-15, 16-20, 21-25, 26 ve ↑ adet) 25 (OH) D vitamin düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. RR-MS grubunda, 25(OH)D vitamin düzeyi ile kranial MRG T2 hiperintens lezyon sayısı arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. KİS grubunda 25(OH)D vitamin düzeyi ile kranial MRG T2 hiperintens lezyon sayısı arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı zayıf düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır. KİS grubundaki bu pozitif yönde ilişki beklentimiz dışında bir sonuç olmuştur. KİS gruplarında bu düzeyde çalışma olmamasından dolayı ileride yapılacak çalışmalarla karşılaştırma açısından örnek teşkil edebilir. RR-MS ve KİS grupları arasında servikal MRG’da lezyon var olanlarla, yok olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. RR-MS ve KİS gruplarında, servikal MRG’de lezyonu var olanlarla, yok olanlar arasında 25(OH)D vitamini düzeyleri ortalaması, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamız KİS grubunun kranial MRG T2 hiperintens lezyon sayısı ile D vitamin düzeyi ,servikal MRG’ da lezyonu olan ve servikal MRG’ da lezyonu olmayan grup ile D vitamin düzeyi ilişkilerinin incelendiği ilk çalışma özelliği taşımaktadır. Çalışmamız yukarıda bahsedilmiş olan bazı retrospektif çalışmalarla uyumsuz olmakla birlikte, Candan ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu olup, istatistiksel anlamlılık saptanamamasının nedeni kranial MRG T2 hiperintens lezyon sayı gruplarının heterojenitesinin fazla olmasına bağlanmıştır. D vitamini eksikliği saptanan MS’li hastalarda D vitamin takviyesinin MRG lezyon yükünün azaltacağı yapılan bazı çalışmalar ışığında öngörülebilir. Bu çalışmalara örnek olarak; Mowry ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, toplamda 2,362 MS hastasının 3T beyin MR görüntüleri incelenmiştir. 25(OH)D vitamini düzeyinin her 10ng/ml artışında MRG’da yeni bir T2 sekansında lezyon oluşması riskinin %15 azaldığı saptanmıştır (106). Başka bir çalışmada, bir grup RR-MS hastasına D vitamini, bir gruba ise interferon beta verilmiştir. Hastalar 1 yıl süre ile takip edilmiş

olup, D vitamini haftalık 20000 İÜ dozlarla verilmiştir. 1 yıl sonunda D vitamini verilen grupta MRG lezyonlarında gadolinyum tutan lezyon sayısı daha az saptanmıştır. Özürlülük oranları da D vitamini verilen grupta daha az artma saptanmıştır (128).

Çalışmamızda atak döneminde 25 (OH) D vitamin düzeyi bakılmamış olması çalışmamızın kısıtlılıkları arasında sayılabilir. Yukarıda belirtilen bazı çalışmalar gibi RR-MS grubunda atak ve atak dışı D vitamin düzeyi karşılaştırılma imkanı olabilirdi. Ancak çalışmanın şubat-mart-nisan aylarında yapılmış olması, yani kısa bir sürede yapılmasından dolayı 60 kişilik RR-MS grubunun hepsinde bu süre içerisinde atak geçirmesinin beklenmesi mümkün olmamasından dolayı atak dönemleri 25 (OH) D vitamin düzeyi bakılmamıştır. Bu çalışmadan elde edilen veriler hem yeni prospektif çalışmalara esin kaynağı olabilecek sonuçlar içermektedir hem de retrospektif olgu eklemelerine olanak sağlamaktadır. Elde edilen verilerin retrospektif olgu örnekleriyle zenginleştirilmesi planlanmaktadır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Tarıştırmada sözedilen tüm çalışmalar, vitamin D'nin MS patogenezindeki rolünü güçlü biçimde vurgulamaktadır. D vitamini eksikliğinde; immun mekanizmaların eşlik ettiğı hastalıkları önleyici etkinin ortadan kalkmasıyla MS'in karşımıza çıkan ilk klinik tablosu KİS oluşabilmektedir. D vitamini eksikliği devam ettikçe hastaların kranial MR lezyon sayılarında artış ve atak oluşması kolaylaşıyor olabilir. Bunun sonucunda KİS' den MS'e giden bir süreç muhtemelen hızlanabilmektedir.

Çalışmamızda RR-MS hastalarının 25(OH)D vitamin düzey ortalaması, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca KİS'li hastalarının da 25(OH)D vitamin düzey ortalaması, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır.

RR-MS grubunda, 25 (OH) D vitamini düzeyi ile yaş, hastalık süresi, atak sayısı, en son ataktan itibaren geçen süre, EDSS skoru, insülin, açlık kan şekeri, kalsiyum, fosfor, PTH, ALP, HOMA-IR, BMI ve kranial MRG T2 hiperintens lezyon sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

KİS grubunda, 25 (OH) D vitamin düzeyi ile yaş, hastalık süresi, insülin, açlık kan şekeri, kalsiyum, fosfor, PTH, ALP, HOMA-IR ve BMI parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Kranial MRG T2 hiperintens lezyon sayısı ile pozitif yönde zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır.

Kontrol grubunda, 25 (OH) D vitamin düzeyleri ile yaş, insülin, açlık kan şekeri, kalsiyum, fosfor, ALP, HOMA-IR ve BMI parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. 25 (OH) D vitamin düzeyi ile PTH arasında negatif yönde zayıf düzeyde ilişki olduğu saptanmıştır.

Çalışmamız RR-MS ve KİS grubunun, sağlıklı bireylerle 25(OH)D vitamin düzey ortalamasının karşılaştırıldığı ilk çalışma özelliği taşımaktadır. Bu bulgularla; vitamin D eksikliğinin, MS immunopatogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. D vitamini eksikliğinin giderilmesiyle, KİS grubunun MS'e ilerlemesini ve EDSS skorlarının artmasını engellemeye yardımcı olabileceği öngörülebilir. İleride oluşturulacak yeni tedavi seçenekleri arasında D vitamini preparatlarının MS ve KİS hastalarına kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Hastalık spektrumun erken evresinden itibaren D vitamin eksikliği olmasından dolayı, hem KİS hastalarında hem de MS hastalarında 25(OH)D vitamin düzeyinin rutin olarak bakılması ve eksikliğinde replase edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

7.KAYNAKLAR

- 1) Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. N Eng J Med 2000;343:938-52.
- 2)Karabudak R, Siva A. Multipl Sklerozda Tanı ve Tedavi Klavuzu.2009; 2-5.
- 3)Jameson JL, Weetman AP. Tiroid bezi hastalıkları. In: Braunwald E, Fauci AS, KasperDL, Hauser SL, LongoDL, Jameson JL, editors. Çeviri editörü: Sağlık Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (15. Edisyon). İstanbul: Nobel Matbaacılık. 2004; S.2060-2075.
- 4)İlçin G, Ünal S, Biberoğlu K, Akalın S, Süleymanlar G, İç Hastalıkları cilt 2 2. Baskı Ankara: Güneş Kitapevi ISBN 975- 8531- 78- 6. S:2217- 2219.
- 5) Kurne A, Karabudak R, Multipl Skleroz'da sıkça karşılaşılan semptomlar ve semptomatik tedavi prensipleri. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi. Multipl skleroz Özel Sayısı, 237-243. 2004.
- 6) Brust J CM. Current Diagnosis & Treatment in Neurology.2008; 245-249.
- 7)Lublin FD, Miller AE (Çev.Kurne A.) Multipl Skleroz ve Santral Sinir Sisteminin Diğer Demiyelinizan Hastalıkları. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. Neurology in Clinical Practice 5th Edition (Tan E, Özdamar SE. Çev Ed.) İçerisinde, Ankara: Veri Medikal Yayıncılık,2008;1583-1613.
- 8)Prineas JW, Kwon EE, Cho ES, Barnett MH. İmmunopatoloji of secondary-progressive multiple sclerosis, Ann Neurol, 2001;50:646-657.
- 9) Lucchinetti CF, Parisi J, Bruck W. The pathology of multiple sclerosis. Neurol Clin 2005;23:77-105.
- 10)Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions implications for the pathogenesis of demyelination, Ann Neurol, 2000;47:707-717.
- 11)McFarland HF. Martin R. Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity Nat Immunol 2007; 8: 913-19.
- 12) Kebir H, Ifergan I, Alvarez JL, Bernard M, Poirier J, Arbour N. et al. Preferential Recruitment of Interferon gamma Expressing TH17 Cells in Multiple Sclerosis Ann Neurol 2009; 66: 390-4.
- 13) Bennett JL, Stüve O. Update on Inflammation, Neurodegeneration and Immunoregulation in Multiple Sclerosis: Therapeutic Implications Clin Neuropharmacol 2009; 32: 121-32.
- 14) Aranow C. Vitamin D and the Immune System, J Invest Med. (2011) ; 59(6):

881–886. doi:10.231/JIM.0b013e31821b8755.

15) Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, Stigliano E, Aloisi F. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Brain Pathol* 2004;14:164-74.

16) Magliozzi R, Howell O, Vora A, Serafini B, Nicholas R, Puopolo M, Reynolds R, Aloisi F. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain* 2007;130:1089-104.

17) Harris VK, Sadiq SA. Disease biomarkers in multiple sclerosis: potential for use in therapeutic decision making. *Molecular Diagnosis & Therapy* 2009;13:225–44.

18) Racke MK. The role of B cells in multiple sclerosis: rationale for B-cell targeted therapies. *Curr Opin Neurol*, 2008;21(suppl 1):9-18.

19) Hafler DA, Slavik JM, Anderson DE, O'Connor KC, De Jager P, Baecher-Allan C. Multiple Sclerosis, *Immünol Rev*, 2005;204:208-231.

20) Sotelo J, Martínez-Palomo A, Ordoñez G, Pineda B Varicella-zoster virus in cerebrospinal fluid at relapses of multiple sclerosis. *Ann Neurol*.2008;63(3):303.

21) Tunalı G. Multipl skleroz'da tanı kriterleri. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi*. 2004; 2: 205-209.

22) Pugliatti M, Sotgiu S, Rosati G. The worldwide prevalence of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2002;104:182–91.

23) Türk Ü, Alp R, Sur H. Prevalence of Multiple Sclerosis Door-to Door Survey in Maltepe Istanbul, Turkey. *Neuroepidemiology* 2006;27:17-21.

24) Sadovnick AD, Yee IM, Guimond C, Reis J, Dymment DA, Ebers GC. Age of Onset in Concordant Twins and Other Relative Pairs With Multiple Sclerosis. *Am J Epidemiol* 2009;170:289–296.

25) Samuels MA, Ropper HA. Adams and Victor's Principles of Neurology. 9th Edition, Mc Graw-Hill, New York. 2009; 875-896.

26) Fernando KTM, Tozer DJ, Miszkil KA, et al. Magnetization transfer histograms in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Brain* 2005 128:2911–25.

27) Kurne A., Isikay C., Karlioguz K., Kalyoncu U. et al. A clinically isolated syndrome: A challenging entity Multiple sclerosis or collagen tissue disorders: Clues for differentiation, *J Neurol* (2008) 255:1625–1635.

- 28) Kamate M, Chetal V, Hattiholi V. Fulminant Cerebellitis: A Fatal, Clinically Isolated Syndrome. *Pediatr Neurol*. 2009 Sep;41(3):220-2.
- 29) Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernandez O, Hartung H, Seeldrayers P, Sorensen PS, Rovaris M, Martinelli V, Hommes OR. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001;357:1576-82.
- 30) Beck RW, Chandler DL, Cole SR, et al. Interferon beta-1a for early multiple sclerosis: CHAMPS trial subgroup analyses. *Ann Neurol* 2002;51:481-90.
- 31) Kurtzke JF: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33 (11): 1444–52.
- 32) Lublin FD, Miller AE (Çev.Kurme A.) Multipl Skleroz ve Santral Sinir Sisteminin Diğer Demiyelinizan Hastalıkları. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. *Neurology in Clinical Practice 5th Edition* (Tan E, Özdamar SE. Çev Ed.) İçerisinde, Ankara: Veri Medikal Yayıncılık,2008;1134-1224.
- 33) Aydar G, Kurt S, Unaldı HK, Erkorkmaz U, Restless Legs Syndrome in Multiple Sclerosis. *Eur Neurol*. 2011;65: 302-306
- 34) Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH. Comparison of MR imaging criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120: 2059-69.
- 35) Tinnore M, Rovira A, Martinez M, Rio J, Villoslada PD, Brieva L. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Am J Neuroradio* 2000;21:702-6.
- 36) Schumacher GA, Beebe G, Kubler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: Report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Annals of New York Academy of Science* 1965; 122:522-68.
- 37) McDonald W, Halliday A. Diagnosis and classification of multiple sclerosis. *Br Med Bull* 1977;33:4–8.
- 38) Poser CM, Paty PW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-31.
- 39) Gilman S. Imaging the brain: first of two parts. *N Engl J Med* 1998;338(12):812-20.
- 40) Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R, Freidl W, Floch E, Payer F. Assessment of MRI criteria for diagnosis of MS. *Neurology* 1993;43:905-9.

- 41) McDonald WI, Compston A, Edan G, Googkin D, Hartung HP, Lublin FD. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-7.
- 42) Anderson M, Alveraz-Cermeno J, Bernardi G, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1994;57:897-902.
- 43) Beer S, Rösler KM, Hess CW. Diagnostic value of paraclinical tests in multiple sclerosis: relative sensitivities and specificities for reclassification according to the Poser committee criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995 August; 59(2): 152–159.
- 44) O' Connor P; Canadian Multiple Sclerosis Working Group. Key Issues in the Diagnosis and treatment of multiple sclerosis: an overview. *Neurology* 2002;59 (6 suppl3):S1-33.
- 45) Freedman MS. Multiple Sclerosis and Demyelinating Diseases. *Advances in Neurology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2006:111-185.
- 46) Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):292-302. doi: 10.1002/ana.22366.
- 47) Andersson PB, Goodkin DE. Glucocorticosteroid therapy for multiple sclerosis: a critical review. *Journal of the Neurological Sciences* 1998;160:16–25.
- 48) Kieseier BC, Wiendl H, Leussink VI, Stüve O. Immunomodulatory treatment strategies in multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 2008;255 Suppl :15–21.
- 49) Vollmer T, Stewart T, Baxter N. Mitoxantrone and cytotoxic drugs' mechanisms of action. *Neurology* 2010; 5: 41-6.
- 50) Coyle PK, Jeffery DR. Clinical efficacy and benefit of natalizumab. *Mult. Scler.* 2009; 15: 7–15.
- 51) DeAngelis T, Lublin F. Multiple sclerosis: new treatment trials and emerging therapeutic targets. *Curr Opin Neurol* 2008; 21:261–271.
- 52) Singer BA. Fingolimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2013;13:589–602.
- 53) Hochberg Z. Requirements for vitamin D in an indoors culture. *Highlights* 2004;12: 19- 23.
- 54) Kesselring J, Beer S. Symptomatic therapy and neurorehabilitation in multiple sclerosis. *Lancet Neurology* 2005;4:643–52.

- 55) Schwendimann RN. Treatment of symptoms in multiple sclerosis. *Neurological Research* 2006;28:306–15.
- 56) Holick MF. McCollum award lecture, 1994: vitamin D-new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr.* 1994; 60: 619-630.
- 57) Goldblatt H, Soames KN. A study of rats on a normal diet irradiated daily by the mercury vapor quartz lamp or kept in darkness. *Biochem J* 1923; 17: 294- 7.
- 58) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Vitamin D (January 13, 2011) www.cdc.gov (erişim tarihi Mayıs 2014).
- 59) Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005; 289: 8-28.
- 60) Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005; 289: 8-30.
- 61) Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266–81.
- 62) Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:39–48.
- 63) Smolders J, Menheere P, Thewissen M, Peelen E, Tervaert JW, Hupperts R, Damoiseaux J. Regulatory T cell function correlates with serum 25- hydroxyvitamin D but not with 1,25-dihydroxyvitamin D, parathyroid hormone and calcium levels in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121(12):243-6.
- 64) DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *J J Clin Nutr* 2004; 80: 1689- 96.
- 65) Özkan B, Yıldırım ZK. Rikets. *Güncel Çocuk Sağlığı.* 2007; 5(1): 34-41.
- 66) Wagner CL, Taylor SN, Hollis BW. Does Vitamin D make the world go round? *Breastfeeding Medicine* 2008; 3: 239-250.
- 67) Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, Garland CF, Giovannucci E. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect.* 2006; 134(6): 1129-40.
- 68) Holick MF. Vitamin D deficiency: what a pain it is. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78: 1457-1459.
- 69) Adams JS. Hewison M. Update in Vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010; 95: 471-478.

- 70) Norman A.W., Frankel J.B., Heldt A.M., Grodsky G.M., Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 209: 823–825 (1980).
- 71) Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin d and muscle function. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2002;13:187-194.
- 72) Lips P. Vitamin d physiology. *Progress in biophysics and molecular biology*. 2006;92:4-8.
- 73) Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin d deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96:1911-1930.
- 74) MF, Chen TC. Vitamin d deficiency: A worldwide problem with health consequences. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;87:1080S-1086S.
- 75) Morris HA, Anderson PH. Autocrine and paracrine actions of vitamin d. *Clin Biochem Rev*. 2010 Nov;31(4):129-38.
- 76) Townsend K, Evans KN, Campbell MJ, Colston KW, Adams JS, Hewison M. Biological actions of extra-renal 25-hydroxyvitamin D-1.alpha-hydroxylase and implications for chemoprevention and treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005 Oct;97(1-2):103-9. Epub 2005 Aug 2.
- 77) Tang J, et al. Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response. *J Immunol*. 2009; 182(8):4624–32. [PubMed: 19342637]
- 78) Ransohoff RM. Mechanisms of inflammation in MS tissue: adhesion molecules and chemokines. *J Neuroimmunol* 1999; 98: 57–68.
- 79) Mattner F, Smirardo S, Galbiati F, Muller M, Di Lucia P, Poliani PL, Martino G, Panina-Bordignon P, Adorini L. Inhibition of Th1 development and treatment of chronic-relapsing experimental allergic encephalomyelitis by a nonhypercalcemic analogue of 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Eur J Immunol*. 2000 Feb;30(2):498-508.
- 80) Adorini L. Selective immunointervention in autoimmune diseases: lessons from multiple sclerosis. *J Chemother*. 2001 Jun;13(3):219-34.
- 81) Chen S, Chinnaswamy A, Biswas SK, Goryachev AB, Yap CK, Lam KY, Tay CP, Low HS, Pokhilko A, Da-Jun T, Mishra SK. Cell interaction knowledgebase: an online database for innate immune cells, cytokines and chemokines. *In Silico Biol*. 2007;7(6):569-74.

- 82) Penna G, et al. Expression of the inhibitory receptor ILT3 on dendritic cells is indispensable for induction of CD4⁺Foxp3⁺ regulatory T cells by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Blood*. 2005; 106(10): 3490–7. [PubMed: 16030186]
- 83) Szeles L, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is an autonomous regulator of the transcriptional changes leading to a tolerogenic dendritic cell phenotype. *J Immunol*. 2009; 182(4):2074–83. [PubMed: 19201860]
- 84) Lips P. Vitamin d physiology. *Progress in biophysics and molecular biology*. 2006;92:4-8.
- 85) Chen TC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A, Kohn N, Martinello S, Berkowitz R, Holick MF. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin d. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2007;460:213-217.
- 86) Aloia JF. Clinical review: The 2011 report on dietary reference intake for vitamin d: Where do we go from here? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96:2987-2996.
- 87) Hamilton B. Vitamin d and human skeletal muscle. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2010;20:182-190.
- 88) Van Groningen L, Opdenoort S, van Sorge A, Telting D, Giesen A, de Boer H. Cholecalciferol loading dose guideline for vitamin d-deficient adults. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2010;162:805-811.
- 89) Goldberg P. Multiple sclerosis: vitamin D and calcium as environmental determinants of prevalence (A viewpoint) Part 1: Sunlight, dietary factors and epidemiology. *Int J Environ Stud* 1974; 6:19–27.
- 90) Munger KL, L.I. Levin, B.W. Hollis, N.S. Howard, A. Ascherio, Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis, *JAMA* 296 (2006) 2832–2838.
- 91) Mowry EM, Krupp L, Milazzo M.S., Chabas D., Strober J.B., Belman A.L., Nald J.C., Oksenberg J.R., Bacchetti P., Waubant E., Vitamin D Status is Associated with Relapse Rate in Pediatric-Onset MS, *Ann. Neurol*. 67 (2010) 618–624.
- 92) Banwell B, Bar-Or A, Arnold DL, et al. Clinical, environmental and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol* 2011; 10:436–445.
- 93) Munger KL, Chitnis T, Frazier AL, et al. Dietary intake of vitamin D during adolescence and risk of multiple sclerosis. *J Neurol* 2011; 258:479–485.

- 94) Mirzaei F, Michels KB, Munger K, et al. Gestational vitamin D and the risk of multiple sclerosis in offspring. *Ann Neurol* 2011; 70:30–40.
- 95) Cabre P, Migration and multiple sclerosis: the French West Indies experience, *J. Neurol. Sci.* 262 (2007) 117–121.
- 96) Simpson S Jr, Taylor B, Blizzard L, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2010;68:193–203.
- 97) Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2010; 9:599–612.
- 98) Smolders J, Menheere P, Kessels A. Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in MS. *Mult. Scler.* 2008 Nov;14(9):1220–4.
- 99) Ramagopalan S, Maugeri N, Handunnetthi L. Expression of the multiple sclerosis associated MHC class II allele HLA-DRB1 is regulated by vitamin D. *PLoS Genetics* 2009;5(2):e1000369.
- 100) Runia TF, Hop WC, de Rijke YB, et al. Lower serum vitamin D levels are associated with a higher relapse risk in multiple sclerosis. *Neurology* 2012;79:261–6.
- 101) Dörr J, Ohlraun S, Skarabis H, Paul F. Efficacy of vitamin D supplementation in multiple sclerosis (EVIDIMS Trial): study protocol for a randomized controlled trial 2012 Feb 8.
- 102) Weinstock-Guttman B, Zivadinov R, Qu J, et al. Vitamin D metabolites are associated with clinical and MRI outcomes in multiple sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82:189–195.
- 103) Simon KC, Munger KL, Ascherio A, Vitamin D and multiple sclerosis: epidemiology, immunology, and genetics. *Curr Opin Neurol.* 2012 Jun;25(3):246–51.
- 104) Embry FA, Snowdon LR, Vieth R, Vitamin D and Seasonal Fluctuations of Gadolinium-Enhancing Magnetic Resonance Imaging Lesions in Multiple Sclerosis *Annals of Neurology*, 2000; 48:271–272.
- 105) Zivadinov R, Treu CN, Weinstock-Guttman B, Turner C, Bergsland N, O'Connor K, Dwyer MG, Carl E, Ramasamy DP, Qu J, Ramanathan M. Interdependence and contributions of sun exposure and vitamin D to MRI measures in multiple sclerosis. *JNNP Online First*, published on February 5, 2013 as 10.1136/jnnp-2012-304661.
- 106) Mowry EM, Waubant E, McCulloch CE, Okuda DT, Evangelista AA, Lincoln RR, Gourraud PA, Brenneman D, Owen MC, Qualley P, Bucci M, Hauser

SL, Pelletier D, Vitamin D status predicts new brain magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2012 Aug;72(2):234-40.

107) Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol*. 2009;19:73-8.

108) Yetley EA. Assessing the vitamin D status of the US population. *Am J Clin Nutr* 2008; 88:558S.

109) Forrest KY, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res* 2011; 31:48.

110) Van der Mei IA, Ponsonby AL, Dwyer T, et al. Past exposure to sun, skin phenotype and risk of multiple sclerosis: case-control study. *BMJ* 2003;327: 316–21.

111) Soilu-Hanninen M, Laaksonen M. A longitudinal study of serum 25 hydroxyvitamin D and intact parathyroid hormone levels indicate the importance of vitamin D and calcium homeostasis regulation in MS. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008 Feb;79(2):152-7.

112) Kimball SM, Ursell MR, O'Connor P, Vieth R. Safety of vitamin D3 in adults with multiple sclerosis. *Am J Clin Nutr* 2007;86(3):645-51.

113) Satman I, Omer B, Tutuncu Y et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013 Feb;28(2):169-80. doi: 10.1007/s10654-013-9771-5. Epub 2013 Feb 14.

114) Erkal MZ, Wilde J, Bilgin Y et al. High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish immigrants in Germany: identification of risk factors. *Osteoporos Int*. 2006;17:1133-1140.

115) Pierrot –Deseilligny C. Clinical implications of a possible role of vitamin D in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2009;256:1468–79

116) Burton JM, Kimball S, Vieth R. A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D3 and calcium in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;74(23):1852–9.

117) Candan FÜ. Multipl skleroz hastalarında 25 hidroksikalsiferol düzeyinin kranial manyetik rezonans görüntüleriyle değerlendirilmesi (Tıpta Uzmanlık Tezi). İstanbul : Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2013.

118) Grau-López et al.: Regulatory role of vitamin D in T cell reactivity against myelin peptides in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *BMC Neurology* 2012; 12:103.

- 119)M. Soilu-Hanninen, L. Airas, I. Mononen, A. Heikkila, M. Viljanen, A. Hanninen, 25-Hydroxyvitamin D levels in serum at the onset of multiple sclerosis, *Multiple Sclerosis* 2005;11 (3) ; 266–271.
- 120)Gökçen Tolgay EN. Relapsing remitting multipl skleroz hastalarında atak ve remisyon dönemlerinde serum d vitamin düzeylerinin ve nöropsikolojik testlerle ilişkisinin değerlendirilmesi (Tıpta Uzmanlık Tezi). Bursa : Uludağ Üniversitesi; 2011.
- 121) Smolders J. Vitamin D and multiple sclerosis: Correlation, causality nad controversy. *SAGE-Hindawi Autoimmune diseases* 2011, review article ID 629538.
- 122)Van der Mei IA, Ponsonby AL, Dwyer T. Vitamin D levels in people with multiple sclerosis and community controls in Tasmania, Australia. *Journal of Neurology* 2007; 254(5):581–590.
- 123) Stein MS,Liu Y,Gray OM,etal.Arandomized trial ofhigh-dose vitamin D2in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2011;77:1611–8.
- 124) Avenell A, Cook JA, MacLennan GS, McPherson GC. Vitamin D supplementation and type 2 diabetes: a substudy of a randomized placebo controlled trial in older people. *Age Ageing* 2009;38:606-609.
- 125) Ford ES, Zhao G, Tsai J, Li C. Associations between concentrations of vitamin D and concentrations of insulin, glucose, and HbA1c among adolescents in the United States. *Diabetes Care*. 2011;34(3):646-648.
- 126) Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among US adults. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1228-1230.
- 127) Auer DP, Schumann EM, Kumpfel T, Gossel C, Trenkwalder C. Seasonalfuctuations of gadolinium-enhancing magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 2000;47(2):276–7.
- 128)Soilu-Hanninen M,Aivo J,Lindstrom BM,etal.Arandomised,double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 asanadd ontreatment tointerferon beta-1b in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:565–71.
- 129) Simpson S Jr, Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B Latitude issignificantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a metaanalysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(10):1132.
- 130) Correale J, Ysraelit MC, Gaitan MI. Immunomodulatory effects of 1,25dihydroxyvitamin D3 in multiple sclerosis. *Brain*. 2009;132:1146–60.

- 131) Dawodu A, Absood G, Patel M, Agarwal M, Ezimokhai M, Abdulrazzaq Y, Khalayli G. Biosocial factors affecting vitamin D status of women of childbearing age in the United Arab Emirates. *J Biosoc Sci.* 1998 Oct;30(4): 431-7.
- 132) Manolagas SC, Wernitz DA, Tsoukas CD, Proveddini DM, Vaughan JH. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ receptors in lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis. *J Lab Clin Med* (1986);108:595-600.
- 133) Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, et al. Cuttingedge: 1, 25- dihydroxyvitamin D₃ is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol.* 2004; 173(5):2909–2912.
- 134) Sloka JS, Stefanelli M. The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2005.11;425-432
- 135) Simmons RD, Ponsonby AL, van der Mei IA, Sheridan P. What affects your MS? Responses to an anonymous, Internet-based epidemiological survey. *Mult Scler.* 2004 Apr;10(2):202-11.
- 136) Sotgiu S, Pugliatti M, Sotgiu MA, Fois ML, Arru G, Sanna A, Rosati G, Seasonal fluctuation of multiple sclerosis births in Sardinia, *J. Neurol.* 253 (2006) 38–44.
- 137) Willer CJ, Dymment DA, Sadovnick AD, Rothwell PM, Murray TJ, Ebers GC. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study, *BMJ* 330 (2005) 120.
- 138) Kurtzke JF, Kurland LT, Goldberg ID, Mortality and migration in multiple sclerosis, *Neurology* 21 (1971) 1186–1197.
- 139) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985 Jul;28(7):412-9.
- 140) World Health Organization (WHO).
http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html, Erişim tarihi: 14 Kasım 2014.
- 141) Terzi M. Multiple sklerozda patoloji ve patogenez. *MS Akademisi Türkiye*. Editör: Eraksoy M. 2010;14-18.
- 142) Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20 year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008; 131: 808–17.

- 143) Dalton CM, Brex PA, Miszkiel KA, et al. Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2002;52:47–53
- 144)Çınar Bilge Piri. Klinik İzole Sendrom'da Multipl Skleroza Dönüşümü Etkileyen Prognostik Etmenler: Kontrollü, Prospektif Çalışma(Tıpta Uzmanlık Tezi). İzmir :Dokuz Eylül Üniversitesi; 2012.
- 145) Michael K. Racke AE. Lovett R. Karandikar NJ. The mechanism of action of glatiramer acetate treatment in multiple sclerosis *Neurology* 2010; 74: 25-30.
- 146)Rudick RA. Cutter G. Interferon-beta for multiple sclerosis: long-term benefits *Ann Neurol* 2007; 61:283-85.
- 147) Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 1998;352:1498–504.
- 148) Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 1993 [classical article]. *Neurology* 2001;57:S46–53.
- 149) Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Lancet* 1998;352:1491–7.

8.EKLER

EK 1 - EDSS SKALASI

EDSS Skalası

FONKSİYONEL SİSTEMLER

Piramidal Fonksiyonlar

0. Normal

1. Özürlülük olmaksızın anormal bulgular

2. Minimal özürlülük

3. Hafif ya da orta paraparezi veya hemiparezi; ağır monoparezi.

4. Belirgin paraparezi veya hemiparezi; orta kuadriparezi; ya da monopleji.

5. Parapleji, hemipleji, ya da belirgin kuadriparezi.

6. Kuadripleji.

V. Bilinmeyen

Serebellar Fonksiyonlar

0. Normal

1. Özürlülük olmaksızın anormal bulgular

2. Hafif ataksi

3. Orta trunkal ya da ekstremitate ataksisi

4. Ağır ataksi, tüm ekstremiteler

5. Ataksiye bağlı olarak koordine hareket edememe

V. Bilinmeyen

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

Beyin Sapı Fonksiyonları

0. Normal

1. Yalnızca bulgular

2. Orta derecede nistagmus ya da diğer hafif özürlülükler

3. Ağır nistagmus, belirgin ekstraoküler güç kaybı veya diğer kranial sinirlerde orta derecede özürlülük

4. Belirgin dizartri ya da belirgin başka özürlülük

5. Yutma ya da konuşma yeteneğinin kaybı

V. Bilinmeyen

Duysal Fonksiyonlar

0. Normal

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

V. Bilinmeyen

Barsak ve Mesane Fonksiyonları

0. Normal

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

V. Bilinmeyen

Görsel (ya da Optik) Fonksiyonlar

0. Normal

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

V. Bilinmeyen

X. Temporal pallor varsa, 0-6. derecelere X eklenir.

Serebral (ya da Mental) Fonksiyonlar

0. Normal

1. Yalnızca mood bozukluğu (DSS skorunu etkilemez)
2. Mental fonksiyonlarda hafif azalma
3. Mental fonksiyonlarda orta derecede bozulma
4. Mental fonksiyonlarda ileri derecede bozulma (orta dereceli kronik beyin sendromu)
5. Demans ya da kronik beyin sendromu - ağır ya da inkompetan

V. Bilinmeyen

Diğer Fonksiyonlar

0. Yok

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

V. Bilinmeyen

GENİŞLETİLMİŞ ÖZÜRLÜLÜK DURUMU DERECEİ

- **0** : Normal Nörolojik inceleme (fonksiyonel sistemlerin (FS) tümünde 0 derece; serebral derece 1 ise kabul edilebilir)
- **0.5** : Özürlülük yok, bir FS' de minimal bulgu (örn. 1. derece – serebral 1.derece hariç)
- **1.0** : Özürlülük yok, birden fazla FS' de minimal bulgu (1. dereceden fazla – serebral 1.derece hariç)
- **2.0** : Bir FS' de minimal özürlülük (bir FS 2. Basamak; diğerleri 0 ya da 1).
- **2.5** : iki FS' de minimal özürlülük (iki FS 2. Derece, diğerleri 0 ya da 1).
- **3.0** : Bir FS' de orta derecede özürlülük (bir FS 3. derece, diğerleri 0 ya da 1); ya da 3 veya 4 FS' de hafif özürlülük (3/4 FS 2. Derece, diğerleri 0 ya da 1), tam ambulator hasta.
- **3.5** : Tam ambulator hasta, ancak bir FS'de orta derecede özürlülük (bir adet 3. derece) ve bir ya da iki FS 2. derece; veya beş FS 2. derecede (diğerleri 0 ya da 1)
- **4.0** : Yardımsız tam ambulator hasta, bir FS' de 4. derece ağır özürlülük (diğerleri 0 veya 1) olmasına karşın günde 12 saat ve üzerinde kendine yetebilen hasta, ya da önceki basamakların sınırlarını asacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ve dinlenmeden 500 metre civarında yürüyebilir.
- **4.5** :Günün çoğuna yakın bir bölümünde yardımsız tam ambulator hasta,tam gün çalışabilir, bunun dışında aktivitesinin tam olmasında bazı kısıtlıklar olabilir veya minimal yardıma ihtiyaç duyabilir, göreceli olarak bir FS' de 4. derece görece olarak ağır özürlülük(diğerleri 0 veya 1), ya da önceki basamakların sınırlarını asacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ya da dinlenmeden 300 metre yürüyebilir.

- **5.0** : Yardımsız ya da dinlenmeden yaklaşık 200 metre yürüyebilir; özürllülüğügünlük aktivitelerini tam olarak yürütmesine engel olacak kadar ağırdır (özel kosul olmaksızın tam gün çalışmak gibi). (Genel olarak FS esdegeri tek başına bir FS’ de derece 5, diğerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini aşan kombinasyonları)
- **5.5** : Yardımsız ya da dinlenmeksizin yaklaşık 100 metre yürüyebilir; özürllülük günlük aktiviteleri engelleyecek kadar ağırdır. (Genel olarak FS esdegerleri bir FS’ de tek başına 5. derece, diğerleri 0veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini aşan kombinasyonları)
- **6.0** :Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı ya da tek taraflı sabit destek (koltuk değnegi, baston vb.) gerekir. (FS esdegerleri ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)
- **6.5** : Dinlenmeden 20 metre yürüyebilmek için sabit iki taraflı destek (koltuk değneği, baston v.b.) gerekir. (FS esdegerleri ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)
- **7.0** : Yardımla bile 5 metrenin ötesinde yürüyemez, esas olarak tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekleri kendisi çevirir ve kendisi tekerlekli sandalyeye geçebilir; yaklaşık günde 12 saat ya da daha fazla tekerlekli sandalyede geçirebilir. (Genel olarak FS esdegerleri bir FS'de 4. derece ya da daha fazla; nadiren piramidal 5. derece)
- **7.5** : Birkaç adımdan fazlasını atamaz; tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekli sandalyeye geçiste yardım gerekebilir; tekerlekli sandalyeyi kendisi çevirir ancak standart tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalye gerekebilir. (Genel olarak FS eşdeğerleri 4. derece bozukluk içeren birden fazla FS)

- **8.0** : Esas olarak yatağa ya da sandalyeye bağımlı, ya da tekerlekli sandalyede ambule olabilir, günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok işini kendisi görebilir. (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir)
- **8,5** : Günün çoğunda yatağa bağımlıdır; kolunu/kollarını bir dereceye kadar etkili olarak kullanabilir; bazı işlerini kendisi görebilir. (FS esdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir)
- **9.0** : Ümitsizce yataga bağlı hasta; iletişim kurabilir ve yiyebilir. (FS esdeğerleri çoğu 4. derece ve üstünde olan kombinasyonlar)
- **9.5** :Tümüyle ümitsiz, yatağa bağlı hasta;etkin iletişim kuramaz ya da yutma yemebozulmustur.(FS esdeğerleri neredeyse tümü 4. derece üstünde olan kombinasyonlardır)
- **10.0** :MS'e bağlı ölüm

EK-2-HASTA BİLGİ FORMU

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

‘Relapsing Remitting Multipl Skleroz ve Klinik İzole Sendrom Gruplarında 25(OH) D Vitamin Düzeyi Çalışması’

Hastanın adı soyadı:

Hasta no :

Cinsiyeti:

Yaş:

Hastalık süresi (ilk ataktan itibaren geçen süre) :

Kullandığı ilaç:

Atak sayısı:

En son atak:

EDSS skoru:

Boy:

Kilo:

BMI:

Mrg lezyon yükü:

Kranial :

Servikal :

Serum 25-OH D vitamin düzeyi:

KİS ise atak türü :