



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**RELAPSİNG REMİTTİNG MULTİPL SKLEROZDA
GH, IGF-1, IGFBP-3, TSH DÜZEYLERİ VE
İMMÜNMODÜLATÖR TEDAVİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Berrin YAŞAR BAL
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Aylin AKÇALI**

Ağustos - 2010

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**RELAPSİNG REMİTTİNG MULTİPL SKLEROZDA
GH, IGF-1, IGFBP-3, TSH DÜZEYLERİ VE
İMMÜNMODÜLATÖR TEDAVİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Berrin YAŞAR BAL
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Aylin AKÇALI**

Bu tez, Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından TF1011 proje numarası ile desteklenmiştir.

TEZ ONAY SAYFASI

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**RELAPSİNG REMİTTİNG MULTİPL SKLEROZDA GH,
IGF-1, IGFBP-3, TSH DÜZEYLERİ VE
İMMÜNMODÜLATÖR TEDAVİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Berrin YAŞAR BAL

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof. Dr. Abdurrahman KADAYIFÇI
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....
Prof. Dr. Münife NEYAL
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Yrd. Doç Dr. Aylin AKÇALI
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ

1.(İsim ve imza).....
2.(İsim ve imza).....
3.(İsim ve imza).....
4.(İsim ve imza).....
5.(İsim ve imza).....

I. ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca çok büyük emekleri olan, bilgisi ve klinik deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım *Prof. Dr. Münife NEYAL*, *Prof. Dr. Mustafa YILMAZ*, *Yrd. Doç. Dr. Remzi YİĞİTER'e* ve aynı zamanda tez danışmanım olan *Yrd. Doç. Dr. Aylin AKÇALI'ya* en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Koordinatörü ve Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı *Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU'na* ve katkılarından dolayı *Prof. Dr. A. Binnur ERBAĞCI'ya*;

Asistanlığım süresince beraber çalıştığımız ve birçok güzel günü paylaştığımız *asistan arkadaşlarıma*;

Sevgilerini daima yüreğimde hissettiğim, bana güç veren ve emeklerini asla ödeyemeyeceğim *aileme*;

Gösterdiği sabır, hoşgörü ve verdiği destek için *eşime* teşekkür ediyorum...

Dr. Berrin YAŞAR BAL
Gaziantep -2010

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET	IV
IV. ABSTRACT	V
V. KISALTMALAR	VI
VI. TABLO LİSTESİ	VII
VII. ŞEKİL LİSTESİ	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Tarihçe	3
2.3. İnsidans ve Epidemiyoloji	4
2.4. Etiyoloji.....	5
2.5. Patoloji	7
2.6. İmmünopatogenez.....	9
2.7. Demiyelinizasyon	11
2.8. Remiyelinizasyon.....	12
2.9. Klinik Bulgular	12
2.10. Laboratuvar	15
2.10.1. BOS Çalışmaları	15
2.10.2. Uyandırılmış Potansiyeller	16
2.10.3. MRG Bulguları	16
2.10.4. Tanı Kriterleri	17
2.11. Sınıflandırma	20
2.12. Prognoz	21
2.12.1. Prognoz Üzerine Etkili Faktörler	21
2.13. Ayırıcı Tanı	21
2.14. Tedavi	22
2.15. Expanded Disability Status Scale (EDSS).....	24
2.16. GH, TSH, IGF-1, IGFBP-3.....	29
2.16.1. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri (IGF'ler).....	29
2.16.2. IGF reseptörleri (IGF-R).....	30
2.16.3. İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinler (IGFBP'ler).....	31
2.16.4. IGFBP Proteazlar	32
2.16.5. IGF-1 (İnsülin-Like Growth Factor-1)	32
2.16.6. GH - IGF Aksı	33
2.16.7. Tiroid Hormonları.....	33

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1. Olguların Çalışmaya Alınma Kriterleri	35
3.2. Araştırmanın Dışlama Kriterleri	35
3.3. Örneklerin Toplanması ve Saklanması	36
3.4. Kullanılan Cihazlar ve Sarf Malzemeleri	36
3.5. Serumların Değerlendirilmesi.....	36
3.6. İstatistiksel Yöntem	37
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇLAR.....	55
7. KAYNAKLAR	56
8. EKLER	67
Ek: 1- Araştırma Başvuru Onayı	67
Ek: 2- Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	68

III. ÖZET

RELAPSİNG REMİTTİNG MULTİPL SKLEROZDA GH, IGF-1, IGFBP-3, TSH DÜZEYLERİ VE İMMÜNMODÜLATÖR TEDAVİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Berrin YAŞAR BAL
Uzmanlık Tezi, Nöroloji Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Aylin AKÇALI
Ağustos 2010, 70 sayfa

Multipl Skleroz'da remiyelinizasyon eksikliğinin ortamda oligodendrosit ve oligodendrosit öncül hücre bulunmaması değil mekanizmanın işlemesi için gerekli sinyallerin yetersizliği olduğu düşünülmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda IGF-1'in SSS miyelinizasyonunu, maturasyonunu ve proliferasyonunu, nöronal yaşam ve nörit filizlenmesini arttırdığı, in vitro çalışmalarda apoptozisi engellediği ve immunomodülasyonda rol aldığı bildirilmektedir. GH'un nöronlarda nöroprotektif ve antiapoptotik etkisi olduğu ve IGF-1'in ana düzenleyicisi olduğu belirtilmektedir. Tiroid hormonlarının da oligodendrosit olgunlaşması, miyelin tabakalarının düzenlenmesi ve nöroprotektif etkileri bildirilmektedir.

Bu araştırmada, RRMS'li hastalarda serum TSH, GH, IGF-1, IGFBP-3 düzeylerinin ölçümü planlanmıştır. Bu düzeylerin ölçümü ile gerek hasta-kontrol grubu arasında, gerekse hastalarda farklı tedavi gruplarının ve klinik özelliklerin ilişkilendirilmesi amaçlanmıştır. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim dalı Kliniği'ne başvuran, RRMS tanısı almış olan hastalar (n=100) ve sağlıklı gönüllüler (n=100) çalışmaya alınmıştır. Hastalarda ve kontrol grubunda serumda GH, TSH, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri incelenmiştir. MS'li grupta cinsiyet dağılımı, atak sayısı, hastalık süresi, EDSS skoru ve kullanılan immünmodülatör tedavilerle biyokimyasal değerler karşılaştırılmıştır.

Hasta ve kontroller arasında serum GH ve IGF-1 düzeyleri bakımından istatistiksel olarak fark görülmemiştir. TSH ve IGFBP-3 düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olarak tespit edilmiş ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kullandıkları immünmodülatör tedaviler açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yaş ve EDSS skorlarındaki artış ile IGF-1 düzeylerinin azaldığı görülmüştür. Yaş ve EDSS ile yine IGFBP-3'ün azaldığı gözlenmiştir. MS hastalarında IGF-1'in etkinliğinde gözlenen yetersizlik sebeplerinden birisi IGFBP-3 azlığı olabilir. TSH düşüklüğü, remiyelinizasyon için gerekli olan oligodendrositlerin olgunlaşmamasında yer alan faktörlerden biri olabilir.

Bu konuda ataklı ve ataksız dönemlerde yapılacak ve BOS incelemelerinin de yer aldığı ileri incelemelere gereksinim olduğu düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Multipl Skleroz, TSH, GH, IGF-1, IGFBP-3

IV. ABSTRACT

GH, IGF-1, IGFBP-3, TSH LEVELS AND THEIR ASSOCIATION WITH IMMUNOMODULATORY TREATMENT IN RRMS

Dr. Berrin YAŞAR BAL

Recidency Thesis, Nöroloji Department of Neurology

Supervisor: Ass. Prof. Dr. Aylin AKÇALI

August 2010, 70 pages

In Multiple Sclerosis, it is thought that there is a deficiency in signaling pathways essential for remyelination rather than the absence of oligodendrocytes and oligodendrocyte precursor cells. Recently, the studies show that IGF-1 increases CNS myelination, maturation and proliferation. It also increases neuronal survival and neuron budding. It is also stated that Growth Hormone is the main regulator of IGF-1 and has a neuroprotective and antiapoptotic effect. Also the neuroprotective effects of thyroid hormones are declared in oligodendrocyte maturation and the regulation of myelin sheaths.

In this study it is aimed to analyze of serum TSH, GH, IGF-1 and IGFBP-3 levels in patients with relapsing and remitting multiple sclerosis. With measuring of these hormones it is purposed to make an association between different treatment groups and their clinical features either in patient groups or the patient-control group. 100 healthy volunteers and 100 patients with RRMS referred to the Neurology Department, the Gaziantep University Faculty of Medicine. The serum levels of TSH, IGF-1 and IGFBP-3 are investigated. The gender, the attack frequency, the duration of attacks, the EDSS scores, the immunomodulatory treatments and the biochemical values are compared in the patient group.

No differences are statistically found in terms of serum growth hormone levels and IGF-1 levels. In patient group, the TSH and IGFBP-3 levels are lower than control group. These results are found statistically different. There were no differences in immunomodulatory treatment of the patients. IGF-1 levels and IGFBP-3 levels are negatively correlated with IGF-1 levels and EDSS scores. In the patients with MS, one of the reasons of inadequacy might be the scarcity of IGFBP-3 observed in the IGF-1 activity. Low levels of TSH could be one of the factors that take place in the oligodendrocyte maturation which is necessary for remyelination.

We thought that further studies are necessary about this issue, especially including CSF samples obtained in attack and in nonattack periods.

Key Words: Multiple Sclerosis, TSH, GH, IGF-1, IGFBP-3

V. KISALTMALAR

MS	Multipl Skleroz
SSS	Santral Sinir Sistemi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
KBB	Kan Beyin Bariyeri
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
GH	Büyüme Hormonu
IGFBP-3	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-3
IGFBP-2	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-2
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
TSH	Tiroid Stimülan Hormon
RRMS	Relapsing Remitting Multipl Skleroz
EAE	DeneySEL Allerjik Ensefalomyelit
ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
PPMS	Primer Progresif Multipl Skleroz
MMPs	Matriks Metalloproteinazlar

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. MS ile İlişkili Olduğu Düşünülen Enfeksiyonlar	6
Tablo 2. MS'de Başlangıç Bulguları	13
Tablo 3. McDonald Tanı Kriterleri (Revize 2005)	19
Tablo 4. Prognostik Faktörler	21
Tablo 5. Hasta ve Kontrol Grubunun Yaş ve Cinsiyet Dağılımı	39
Tablo 6. Hasta Grubundaki Değişkenler Arasındaki Korelasyon İlişkisi	39
Tablo 7. Kontrol Grubunda Değişkenler Arasındaki Korelasyon İlişkisi.....	40
Tablo 8. Tedavi Bakımından Biyokimyasal Değişkenlerin Durumu.....	42
Tablo 9. Tedavi Alıp Almama Bakımından Biyokimyasal Değişkenlerin Durumu	42
Tablo 10. Atak Sayısı Bakımından Değişkenlerin Durumu.....	43
Tablo 11. Atak Sayısı Yüksek Hastalarla Kontrol Grubunun Karşılaştırılması	44
Tablo 12. Hastalık Süresi Bakımından Değişkenlerin Durumu.....	45
Tablo 13. Hasta ve Kontrol Grupları Arasındaki Değişkenlerin Durumu	46

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Cinsiyet Dağılımı	38
Şekil 2. Tedavi Durumu.....	41
Şekil 3. Atak Sayısı	43
Şekil 4. Hastalık Süresi.....	44

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl skleroz (MS), genç erişkinlerde görülen, santral sinir sistemi (SSS) beyaz cevherini multipl lokalizasyonda etkileyen, genellikle relaps ve remisyonlarla seyreden, genetik ve çevresel etmenlerin karmaşık etkileşimleri sonucu oluştuğu varsayılan, olasılıkla demiyelinizasyon yanısıra akson kaybının da olduğu kronik bir hastalıktır (1).

MS, genç erişkin dönemde görülür ve 20-40 yaşları arasında pik yapar. Kadınlar erkeklerden daha fazla etkilenmektedir ve genç erişkinlerde nörolojik kökenli özür lülüğün en sık nedenidir. Hastalığın prevalansının enlemlere göre farklılık gösterdiği ve en sık ılıman iklimlerde ortaya çıktığı bilinmektedir (2,3).

Son yıllarda yapılan immünolojik, patolojik ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) çalışmalarının kanıtları MS'in tek bir antiteden çok bir hastalık spektrumunu olabileceğini göstermektedir (4). Hastalığın kesin nedeni henüz bilinmemektedir.

MS'de SSS periventriküler makrofaj infiltrasyonu ve lenfosit varlığının gösterilmesi otoimmün kökenli bir hastalık olduğunu göstermektedir (5). Sistemik kompartımanlarda sensitize olan miyelin antijenine spesifik otoreaktif T-hücrelerinin, Kan Beyin Bariyerini (KBB) geçip self antijeni tanıyarak, SSS'de inflamatuvar olayı başlattığı T-hücre aracılı bir hastalık olması daha olasıdır (6,7).

Günümüzde MS tedavisinde 3 temel hedef bulunmaktadır. Birincisi atak hızını ve inflamasyonu azaltmak, ikincisi beyin dokusunu dejenerasyondan korumak, üçüncüsü ise hasar görmüş miyelin dokusunu tamir ederken nöronal bütünlüğünü koruyarak, yeni ve fonksiyonel miyelin kılıfları oluşturmaktır.

İnsanda en sık görülen demiyelinizan hastalık olan MS'de, oligodendroglial hücreler demiyelinizasyonun tamirinde (remiyelinizasyon) başarısız kalmaktadırlar.

Remiyelinizasyon süreci için yeterli yoğunlukta uyarıcı ve destekleyici sinyale gereksinim vardır. Multipl sklerozda problemin, remiyelinizasyon için gerekli hücrelerin (oligodendrosit, oligodendrosit öncül hücre) ortamda bulunmaması değil, mekanizmanın işleme için gerekli sinyallerin yetersizliği olduğu düşünülmektedir (8).

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), santral sinir sisteminde nöron ve oligodendrosit sağkalımını arttırması, oligodendrosit gelişimi ve miyelin sentezini düzenlemesi nedeni ile merkezi bir role sahiptir. IGF-1'in ana düzenleyicisi büyüme hormonudur (GH). IGF-1, serumda insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein- 3 (IGFBP-3) ile taşınırken, Beyin Omurilik Sıvısında (BOS) insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-2 (IGFBP-2) ile taşınır. İnsan serumunda en fazla görülen IGFBP olan IGFBP-3, IGF-1 bioaktivitesini ve bağımsız olarak hücre gelişimini ve sağkalımını düzenler. IGF eksikliği olan hayvan çalışmaları SSS'de açık bir miyelin eksikliği ve anlamlı derecede daha az sayıda oligodendroglial hücre bulunduğunu göstermiştir (9,10).

GH'un, miyelinizasyon üzerine direkt etkisi olduğu gibi otokrin büyüme faktörleri (özellikle IGF'ler) üzerinde regülatuar etkisi de vardır (11). GH'un SSS'inde fizyolojik durumu korumaya yönelik görevine ilişkin farklı bir bakış açısı ise nöronlarda nöroprotektif ve antiapoptotik etkisi olduğudur ki, bu mekanizmaların her ikisi de MS patogenezinde yer almaktadır (12-14).

Bu çalışmada, nöroprotektif, proliferatif etkileri nedeniyle serumda tiroid stimulan hormon (TSH), IGF-1, serumda taşıyan IGFBP-3 ve IGF-1'in ana düzenleyicisi olan GH'un Relapsing Remitting Multipl Skleroz (RRMS) hastalarındaki düzeylerinin ölçümü amaçlanmıştır. Bu düzeylerin ölçümlü ile gerek hasta-kontrol grubu arasında, gerekse hasta grubundaki farklı tedavi gruplarının ve klinik özelliklerin ilişkilendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Multipl skleroz (MS), santral sinir sisteminin, kronik, otoimmün bir hastalıdır. İnflamasyon, demiyelinizasyon ve akson kaybı patolojik bulgularını oluşturmaktadır. MS, genellikle genç erişkinlerde görülür, yaşam kalitesini bozar ve ciddi sakatlıklara yol açar. Hastaların mesleki başarılarını ve toplumsal ilişkilerini olumsuz yönde etkiler. Hastalığın tıbbi ve toplumsal etkilerinin yanı sıra, önemli bir ekonomik boyutu da vardır. Tanı ve tedavi giderlerinin yanı sıra iş verimini de ileri derecede düşürerek ülke ekonomisini olumsuz yönde etkiler. Kliniği, seyri, tedavi cevabı ve patolojik bulguları başta olmak üzere birçok yönden hastalar arasında büyük farklılıklar vardır. Bu farklılıklar, MS'in tek bir hastalıktan çok bir sendrom olarak görülme eğiliminin oluşmasına neden olmuştur (15).

2.2. Tarihçe

MS'le ilişkili olabilecek, patolojik kanıtlar olmaksızın ilk olgu, 14. yy. da Hollanda'da yaşamış bir kadın hastadır (1380–1433). Bu olguda yürüme güçlüğü şeklinde başlayıp zamanla görme kaybının geliştiği belirtiler ortaya çıkmıştır. 18. yy. da tanımlanan bir erkek hasta ise ikinci olgudur. Bu kişide hastalık tekrarlayan ve kendiliğinden düzelen görme bulanıklığı şeklinde başlamış ve zamanla yürüme güçlüğü ortaya çıkmıştır (16).

Fransız nörolog Jean Martin Charcot 1868 yılında MS'in en önemli klinik ve patolojik yönlerini ortaya koyan ilk tanımını yapmıştır. Hastalığın klinik spektrumunu tanımlamış, inflamasyon ve miyelin kaybının temel histopatolojik görünüm olduğuna dikkat çekmiştir. Ayrıca patolojik süreci "Sclerose en plaques" olarak tanımlamıştır (16).

1933 yılında Thomas River, MS'in bir hayvan modeli olan deneysel alerjik ensefalomyelit (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE)) geliştirmiştir. Bu ilk EAE modelleri monofazik seyir gösterdiği için MS'in klinik gidişini tam yansıtmamaktadır. Fakat takip eden yıllarda, immünizasyon yöntemleri ile kronik veya ataklarla seyreden EAE modelleri geliştirilmiştir. 1946'da McAlpine MS'in bir enfeksiyon sonrası gelişen immün reaksiyon olduğunu öne sürmüştür. 1948 yılında Evlin Kabat hastaların BOS'unda oligoklonal immünglobulinlerin arttığını göstererek, hastalığın inflamatuvar yönüne dikkat çekmiştir. Bu çalışmaların sonucu günümüzde halen geçerli bir görüş olan MS'in SSS'nin otoimmün bir hastalığı olduğu görüşünün ortaya çıkmasına yol açmıştır (16).

1960-70'li yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda, hastalığın ılıman bölgelerde daha hakim olduğu gösterilmiştir. 1965'te Schumacher ilk olarak MS tanı kriterlerini belirlemiştir (17). 1970 yılında Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) tedavisinin akut atakta iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilmiş ve 1980'li yıllarda da immünosupresif ajanlar kullanılmaya başlanmıştır (17). 1980'li yıllara doğru, MS tedavisinde interferon beta (IFN- β)'nin etkinliği araştırılmış ve sonraki on yıl içinde de profilaktik tedavide kullanılmaya başlanmıştır (18).

2.3. İnsidans ve Epidemiyoloji

MS kadınlarda daha sık görülür ve kadın-erkek oranının 1,77/1 olduğu görülmektedir. Kadınlardaki ortalama başlangıç yaşı, erkeklerden 5 yıl daha öncedir (19). En sık 20 ile 40 yaşları arasında başlamaktadır. Nadiren 10 yaşından önce ve 60 yaşından sonra da başlayabilmektedir. Çocukluk çağında yine kızlarda daha sık görülmektedir. Geç başlangıçlı olgularda her iki cinste görülme sıklığı birbirine yakındır (20,21).

RRMS, ortalama 25-29 yaşlarında erken başlama eğilimindedir. Sekonder progresif forma dönüşmesi, ortalama 40-44 yaşlarında olmaktadır. Primer Progresif Multipl Skleroz (PPMS) ise, ortalama 35-39 yaşlarında başlamaktadır (19).

MS, Avrupa kökenlilerde ve beyaz ırkta daha sık görülür, buna karşın Asya kökenlilerde ve siyahılarda nadirdir. MS'in görülme sıklığı, coğrafik enlemlerle

korelasyon göstermektedir. Prevalans, kutuplar dışında ekvatorдан uzaklaşmakla orantılı bir şekilde artmaktadır (20).

En sık görüldüğü yerler Kuzey Avrupa, Kanada, Kuzey ABD, Güneydoğu Avustralya ve Yeni Zelanda'dır. Bu ülkelerdeki prevalans 30–80/100.000 veya biraz daha fazladır. Asya (Çin, Japonya), Afrika, Meksika ve Güney Amerika'nın kuzeyi de düşük prevalansa sahip bölgelerdir (<5/100.000) (22).

MS prevalansının düşük olduğu ülkelerden, MS prevalansının yüksek olduğu ülkelere göç eden topluluklar üzerinde birtakım epidemiyolojik çalışmalar sonucunda yaş faktörünün oldukça önemli olduğu görülmektedir. 14–15 yaşından önce göç edenlerde prevalans, göç edilen ülkeye benzemekte, bu yaştan sonra göç edenlerde ise prevalans, terk ettikleri ülkeye benzemektedir. Bunun nedeni ya yaşamın erken dönemlerinde etkili olan bir takım çevresel faktörlerdir ya da muhtemelen virüs gibi bazı enfeksiyöz ajanlardır (17).

Hastalığın başlangıcından sonra ortalama yaşam yaklaşık 30 yıldır. MS'li hastalarda yaşam beklentisinin genel popülasyona göre ortalama 5–10 yıl daha az olduğu düşünülüyor. Sosyo-ekonomik düzeyi yüksek olan toplumlarda sık görüldüğü hipotezi henüz ispatlanmamıştır (23,24).

MS semptomlarını presipite eden en önemli faktörler; enfeksiyon, travmadır. Travma ve aşılarla ilgili olarak çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Fakat tetanoz ve Hepatit B aşısı tavsiye edilmez. Stres MS için önemli bir risk faktörüdür. Remisyonadaki MS hastaları stres ile akut atak geçirebilmektedir (24-26).

2.4. Etyoloji

MS'in etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu nedenle hastalığın genetik yatkınlığı olanlarda çevresel faktörlerin etkisiyle SSS'de gelişen sınırlı bir otoimmün yanıtla ortaya çıktığı düşünülmektedir.

a) Virüsler

MS etyopatogenezinde virüslerin majör çevresel faktör olduğu kabul edilmektedir. Virüsler doğrudan oligodendrositleri enfekte ederek oluşturdukları demiyelinizasyonla hücre ölümüne neden olabilirler ve yine viral antijenler oligodendrosit hücre yüzeyi üzerinde veya miyelin içinde yerleşerek, immün sistemin miyeline saldırmasına neden olabilirler. Viral antijenler nöral antijenlerle çapraz reaksiyon verebilir ve her iki antijende moleküler taklitçilik ve benzerlik yoluyla immün sensitizasyon yaratabilir. Virüslerin MS'in doğrudan nedeni olduğuna ilişkin bir kanıt yoktur. Fakat viral enfeksiyonun yardımcı rolü, hastalığın klinik başlangıcından sonrada oluşabilir. Doku transplantasyonu yoluyla MS pasif olarak transfer edilemez. Ko-kültür ve MS'li beyin dokusunun transmisyon çalışmaları ile virüs izole etme çalışmaları da başarılı olmamıştır (27).

Tablo 1'de MS'in etyopatogenezinde rolü olduğu düşünülen ancak kesin olarak ispatlanmamış ajanlar gösterilmiştir (28).

Tablo 1. MS ile İlişkili Olduğu Düşünülen Enfeksiyonlar

- HHV 1 ve 6	- B. Burgdorferi	- Enterovirus
- HTLV 1 ve 2	- Kızamık	- Retrovirus
- EBV	- Kızamıkçık	- Herpes Zoster
- CMV	- Suçiçeği	- Koronavirüs
- Adenovirus	- Kabakulak	- C. Pnömonia

b) Genetik Yatkınlık

MS'de yapılan aile çalışmaları hastaların akrabalarında hastalık riskinin arttığını göstermektedir. Ailesinde MS bulunan bir bireyin hastalığı geliştirme riski %3'tür. İkiz çalışmalarında monozigotlarda %30 konkordans tespit edilirken aynı cinsiyetten dizigot ikizlerde ise %2.6 konkordans saptanmıştır. Bu oran ikiz olmayan kardeşlerdeki hastalık izlenme oranlarına yakındır. Mono ve dizigot ikizler arasındaki bu fark genetik bir temele işaret etmektedir (2,28,29).

İkizler arasında yapılan çalışmalar ve ailesinde MS olanlarda hastalık riskinin arttığına ait veriler sonucu MS'te genetik faktörlerin rol oynadığı, ancak bunun daha çok genetik yatkınlık şeklinde olduğunu düşündürmektedir. MS hastalarında yapılan araştırmalarda bazı İnsan Lökosit Antijenlerine (HLA) kontrol gruplarından daha sık rastlanmış ve dikkatler bu yöne çekilmiştir. Sınıf II Majör Histokompabilite Kompleksi (MHC Class II) antijenleri normalde sadece lenforetiküler sistem hücrelerinde bulunur ve T hücrelerinin bazı antijenleri tanımlarında rol oynar. MHC Sınıf II için gen kodları 6. kromozomda HLA-D bölgesinde (6p21.1-21.3) bulunur. MS hastalarında kontrol gruplarına göre sık görülen HLA antijenlerinden başlıcaları; HLA-DR2, DR15, DR3, DR B1, B7, B18, A3, DQ A1, DQ B1, DQ6 ve Dw2'dir (79). Bu alellik ilişkiler popülasyonlar arasında farklılık gösterir. Örneğin beyazlarda Sınıf II haplotipi DR15, DQ6 ve Dw2 MS risk artışı ile ilişkilidir. Yaygın düşünce MS'in poligenik olduğu şeklindedir. MS ile ilişkisi olduğu düşünülen diğer genler 5q13-23, 7q21-22 ve 19q13'tür (33-35,79).

Epidemiyolojik çalışmalar sonucunda MS'in genetik yatkınlığı olanlarda, kritik bir yaş döneminde spesifik veya nonspesifik nörotropik bir enfeksiyona bağlı anormal immün reaksiyonun sonucunda olduğu fikrini desteklemektedir. Bu enfeksiyon birinci olaydan yıllar sonra izlenen inflamasyon ile tetiklenen organ spesifik otoimmün bir bozukluk ile sonuçlanmaktadır. Diğer bir görüşte, miyelinin hasar mekanizmasının inflamatuvar yanıt ile sonuçlanan, SSS'de periyodik değişikliklere yol açan, persistan sistemik bir viral enfeksiyon ya da T hücre yanıtına yol açan SSS'nin viral bir enfeksiyonu olabileceğidir (33).

2.5. Patoloji

MS'te lezyonların temel özelliği, fokal inflamasyon, demiyelinizasyon, oligodendrosit kaybı, remiyelinizasyon ve reaktif astroglizmdir. Aksonlar görece korunmuş ve sinir hücre gövdesi sağlamdır. MS'in karakteristiği, oligodendrositlerde meydana gelen ve immünolojik olarak düzenlenen hasardır. Plaklarda çok sayıda akson kesintisiz bir yol izler. Ancak miyelin kılıfın yokluğu, sıçrayıcı tarzdaki (saltatory) iletimi bozar ve akson iletim yavaşlaması sonucu nörolojik defisit olur. Çok sayıda akson hasarı ya da kaybı nörolojik disfonksiyonu artırır. Akson kaybı hafif vakalarda %10'dan ağır vakalarda %80'e kadar değişkenlik gösterir.

Akut ve kronik lezyonlarda Őu olaylar gözlenir:

- KBB hasarı ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu,
- Oligodendrosit hasarı ve demiyelinizasyon,
- Astrositoz,
- Akson hasarı,
- Sınırlı remiyelinizasyon (34).

MS'de beyin genel görünüm olarak normaldir, ancak kesitler alındığında beyaz maddede, dağınık halde, pembe-gri renkte, büyüklükleri milimetreden birkaç santimetreye kadar değişen demiyelinize plaklar görülür. Lezyonlar esas olarak periventriküler yerleşimlidir. Diğer yerleşim alanları; Optik sinir, kiyazma (nadiren optik traktus) ve spinal korddur. Beyin sapı ve serebellar pedinküllerde de sıklıkla plaklara rastlanır. Patolojik olarak üç tip MS lezyonu görülür: (35,36)

Akut MS plağı: Venüller çevresinde gelişir. Plak etrafında lenfosit, makrofaj, plazma hücreleri ve immünglobülinler ve ödem dikkati çeker. Akut MS lezyonu akut demiyelinizasyon ve yoğun inflamatuvar cevapla karakterizedir. İnflamasyon miyelin tabakalarının yanı sıra bazı aksonları da tahrip eder. Daha sonra oligodendroglial proliferasyon ve remiyelinizasyon gelişir. Akut MS plağı, genellikle akut bir MS atağı ile birlikte (37).

Kronik aktif MS plağı: Plağın merkezinde geçirilmiş olaylara ilişkin eski bulgular vardır. Kenarlarda aktif demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon görülür. Bu farklı bulgular lezyonun farklı yaşlarda olduğunun göstergesidir (38).

Kronik sessiz MS plağı: Bu plaklarda demiyelinizasyona ait bulgu yoktur. Ciddi fibriller gliosis ve demiyelinize aksonlar görülür. Astrositik proliferasyon mevcuttur. Lezyon içinde immünokompetan hücreler azdır (37).

Demiyelinizasyonun esas olarak etkisi ranvier boğumları arasındaki elektrik akımını engellemektir. Akut gelişen ve birkaç gün içerisinde düzelen demiyelinizasyonda sinir liflerindeki iletim bloğu patolojik değil, fizyolojiktir. Bu durumda düzelmeye yol açan

neden remiyelinizasyon değil, lezyon çevresindeki ödem ve akut inflamatuvar değişikliklerin gerilemesidir. Muhtemelen remiyelinizasyonun fonksiyonel etkileri bilinemez. Yaygın olan görüş MS’de remiyelinizasyonun inhibisyonu yönündedir. Fakat zamanla demiyelinize plak alanlarında remiyelinizasyon görülebilir (38).

Oligodendrosit kaybı, direk immün aracılı olarak veya apopitotik bir süreçte gelişebilir. Apopitotik oligodentrositlerin T hücre, nöron ve miyelinin normal görüldüğü alanlarda lezyon oluşumundan önce görülmesi ve kronik MS’li hastalarda lezyonun bulunmadığı alanlarda görülmesi apopitozun bağımsız gelişim mekanizmasını desteklemektedir (38).

İnflamasyona bağlı akson kaybı; akson spesifik antikor, kompleman, miyelin spesifik antikor, miyelin spesifik T hücresi, makrofaj ve mikroglial hücreler, CD8 T hücresi, nitrik oksit (NO), kalpain, matriks metalloproteinazlar (MMPs), glutamat aracılığıyla oluşan kompleks bir inflamatuvar süreç neticesinde gelişebilir (39).

2.6. İmmünopatogenez

MS’in henüz etyolojisi bilinmediği gibi, altta yatan patogenez de belli değildir. Ancak MS’te lezyonların histolojik görünümü, hastalığın EAE’ye benzerliği, genetik bilgiler, immünomodülatör ve immünosupresif tedaviye verdiği cevap, MS’in, miyeline spesifik aktif CD4+ T helper (Th) hücreleriyle ortaya çıkan otoimmün bir hastalık olduğu görüşünü desteklemektedir. Her ne kadar otoimmün T hücreleri, immün olayı başlatan ve devam ettiren en önemli immun sistem elemanları olsa da, makrofajlar, antikorlar ve bazı immün mediyatörler de miyelin, oligodendrosit ve akson kaybına katkıda bulunmaktadır (40,41).

MS patogenezinde miyelin basic proteinin (MBP) önemli rolü olduğu söylenmesine rağmen, proteolipid protein (PLP), miyelin associated glikoprotein (MAG) ve miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) gibi miyelin proteinlerinden hiçbirisinin MS’de otoimmün hedef olduğu net olarak gösterilememiştir (42,43).

MS’in immünopatogenezi, T lenfositler üzerine odaklanmıştır. CD8+ T hücrelerinin in vivo inflamasyon modellerinde, nöron ve oligodendrositlerin üzerindeki MHC I molekülüne sunulan antijeni tanıyarak nöronları direkt olarak öldürdüğü saptanmıştır.

MS'de bu hücrelerin hedef antijenleri bilinmemektedir. Fakat beyin, BOS ve kanda klonal olarak çoğalmaları, antijenle tetiklenen bir immün yanıt gösterdiklerini düşündürmekle birlikte MS patogenezindeki rolü henüz tam olarak bilinmemektedir (44,45).

MS olgularının hem BOS'unda hem de periferik dolaşımında aktif lenfositlerin sayısı artmıştır, süpresör fonksiyonu da azalmıştır.

MS olgularında görülen immünolojik anormallikler:

1. Periferik Kanda:

- Nonspesifik T süpresör hücre fonksiyon kaybı
- T süpresör indükleyen lenfosit sayısında azalma
- Aktif lenfosit sayısında artma

2. BOS

- Gama globülin düzeyinde artma
- Oligoklonal immünoglobülin (Ig) G bandı görülmesi
- T helper indükleyen lenfositlerin, T süpresör indükleyen lenfositlere oranında artma
- Aktif lenfosit sayısında artma
- Serumdakinden farklı lenfositik aktivasyon özellikleri

SSS'de tanı açısından en yararlı anormallik olarak, SSS içi Ig üretimi bulunmuştur. Bu da BOS'da Ig düzeyinin artmasına ve dolayısıyla BOS'daki Ig düzeyinin diğer serum proteinlerine oranının artmasına neden olmaktadır. Ig'ler SSS'de oligoklonal özellikte bulunurlar (17). Viral ensefalit, SSS sifilizi, SSS vaskülit gibi başka hastalıklarda da oligoklonal band görülebilmektedir. BOS'daki Ig düzeyleri ile hastalığın progresyonu arasında korelasyon saptanmamıştır (19,21).

CD4+ T hücreleri periferde sensitize olurlar. Bu sensitizasyon, bir otoantijenin antijen sunan hücre (APC) ile SSS'ye giren lenfositlerdeki spesifik T hücre reseptörüne (TCR) sunulması ile olur. Antijen ile APC'nin karşılaşması sonucu, nötr CD4+ T

hücreleri, T helper hücrelerine dönüşür. Aktif T hücreleri, KBB'ni geçip vasküler endotelyumdaki adezyon molekülleri ile etkileşime geçerler (17).

Periferdeki aktivasyondan sonra immun hücreler, KBB'ni geçip hedef organa ulaşabilmek için, bir dizi molekül sekrete ederler. Amaç sıkı halde birleşmiş olan (tight junction) endotel hücrelerini ve bazal membranı geçerek SSS parankimini invaze etmektir (46). T hücreleri, aktivasyon belirleyicilerini (marker) [lymphocyte function associated antigen-1 (LFA-1), P-integrin ve very late activation molecule-4 (VLA-4) gibi] üretirler. Bu belirleyiciler, endotel hücre yüzeyine adezyonu kolaylaştırırlar. Erken lezyonlarda plak çevresindeki doku ile karşılaştırıldığında, SSS endotel hücrelerinde endotel hücre aktivasyon belirleyicileri ve adezyon molekülleri (VCAM-1, E-Selektin / endothelial cell leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1)), MHC klas II antijen, intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1 ve 2 gibi) belirgin olarak artmıştır. Tüm bunlar hücre adezyonunda ve T hücrelerinin endotelden SSS'ye geçişinde önemli rol oynarlar (40,47,48).

Endotele tutunan T lenfosit, SSS parankimine geçebilmek için beyin venüllerinin bazal membranını geçmek durumundadır. T lenfositlerin membranlardan geçişinde MMPs gibi proteolitik enzimler önemli rol oynar. MMPs'in önemli fonksiyonları proinflamatuvar sitokin artışı, ekstraselüler matriks proteinlerinin harabiyeti ile KBB'nin bozulması ve direkt miyelin harabiyetidir. MS'de kan mononükleer hücrelerinde MMP-3 ve MMP-9 artışı gösterilmiştir. Böylece T lenfositleri KBB'yi kolayca geçebilirler (44,47).

KBB'den geçen CD4+ Th1 hücreleri, IFN- γ , IL-2, TNF- α ve diğer sitokinlerin ve kemokinlerin salınımını sağlar ve KBB'nin daha fazla bozulmasına neden olurlar. Sonrasında hücrelerin içeri girmesi, miyelin ve oligodendrositlere direkt hasar veren mikrogliaı aktive eder veya NO ve serbest radikaller gibi doku hasarı yapan moleküllerin üretimini sağlar (17).

2.7. Demiyelinizasyon

MS'te SSS demiyelinizasyonu farklı mekanizmalarla olabilir. Bunlar:

a) *Antikor aracılıklı demiyelinizasyon*; aktif lezyon bölgesinde Ig depolanmasının gözlenmesi ve makrofajlar tarafından reseptör aracılığı ile miyelin fagositozuna dair kanıtların olması MS'te antikor aracılı demiyelinizasyonun indirekt bulgusudur. Antikor aracılığında demiyelinizasyon için en önemli antijen olarak MOG tespit edilmiştir.

b) *TNF- α aracılı demiyelinizasyon*; TNF- α proteini ve m-RNA'sı, akut ve kronik MS lezyonlarında yüksek derecede eksprese olduğu için sadece inflamatuvar cevabın yayılmasında değil, doğrudan demiyelinizasyonda da rol alabilir. Demiyelinizan etki makrofaj, mikrogliya varlığına dayanır ve oligodendrosit apoptozu ile olur (49).

c) *Sitotoksik T hücrelerinin indüklediği demiyelinizasyon*; oligodendrositler açıkça TNF- α 'dan bağımsız olarak, aktive CD8+ T lenfositleri tarafından direkt olarak yıkıma uğratılabilir (32).

2.8. Remiyelinizasyon

MS lezyonlarında spontan remiyelinizasyon siktir. Hastalığın erken dönemlerinde bir miktar miyelin tamiri oluşmaktadır ve bunlar immatür oligodendrositler tarafından oluşturulan normalden daha ince miyelinize aksonlar olarak görülmektedir (50). Remiyelinizasyonun derecesi oligodendrositlerin bulunmasına ve lezyon içinde progenitor hücrelerin varlığına dayanır. Aynı plak içerisinde tekrarlayan demiyelinizasyon atakları, oligodendrositlerin harabiyeti ve progenitörlerin progressif kaybına neden olur. Bununla birlikte bazı MS alt gruplarında daha ilk atakta oligodendrosit ve progenitörlerin tümüyle kaybı gözlenebilmektedir. Yapılan çalışmalarda Siliyer Nörotrofik Faktör ve Platelet Kökenli Büyüme Faktörü (PDGF) gibi bazı büyüme faktörlerinin TNF aracılı oligodendrosit hasarını inhibe edebileceği gösterilmiştir. Ancak bunlar antikor ve kompleman aracılı oligodendrosit yıkımına engel olamamaktadırlar. Yine çalışmalar IGF ile in vivo remiyelinizasyonun başlatılabileceğini göstermektedir (51-54).

2.9. Klinik Bulgular

MS, sıklıkla nörolojik disfonksiyon epizotlarını takiben, semptomlarda tam veya kısmi düzelmenin görüldüğü stabilizasyon dönemleri ile karakterizedir. Bir ya da daha fazla ekstremitede güç kaybı, uyuşukluk en sık karşılaşılan başlangıç semptomlarıdır.

İlk ataktan sonra spontan remisyon siktir. Ancak zamanla defisitler birikir ve progresif nörolojik fonksiyon bozukluğu gelişir. Tablo 2’de hastalığın başlangıç belirtileri yüzde olarak ifade edilmiştir. (2,27,29,33).

Tablo 2. MS'de Başlangıç Bulguları

Duyusal Bozukluk	%40
Retrobulber Nörit	% 17
Ekstremitte Güçsüzlüğü	% 12
Diplopi	% 11
Vertigo	%20
Ataksi	
Sfinkter Bozukluğu	

Atak, akut veya subakut başlangıçlı, günler haftalar içerisinde en yüksek düzeye ulaşan, sonrasında semptom ve bulgularda değişken derecelerde düzelmeye görüldüğü klinik disfonksiyon olarak tanımlanmaktadır. Atak için minimum süre 24 saattir ve iki atak arasında en az bir aylık bir süre olmalıdır (17,19,55).

a) Motor Bulgular

Motor güçsüzlük MS'in en sık görülen belirtilerindendir. Sıklıkla paraparezi ya da monoparezi şeklinde başlar, hemiparezi ve tetraparezi daha seyrekdir. Motor güçsüzlüğe hiperrefleksi, klonus, spastisite, patolojik refleksler, yüzeysel reflekslerin kaybı eşlik eder (27,33).

b) Duyusal Bulgular

MS'te uyuşukluk, parestezi, dizestezi gibi duyuşal yakınmalar sık görülür. Bulgular spinotalamik trakt, posterior funnikulus ya da dorsal kök giriş bölgesi yerleşimli olabilir. MS hastalarında, servikal spinal kordun posterior kolonunu tutan lezyonlarda boynun fleksiyonu ile sırt, kol ve bacaklara yayılan elektriklenme hissi olur. Lhermitte belirtisi denilen bu bulgu, demiyelinizan liflerin mekanik deformasyonu sonucu hastaların 1/3'ünde görülür ve genç bir hastada tespit edildiğinde, ayırıcı tanıda MS mutlaka düşünölmelidir (27,33).

c) Görsel Bulgular

Tüm hastaların yaklaşık %25'inde görülen ilk klinik tablo optik nörit ya da retrobulber nörittir. Dakikalar, saatler ya da günler içinde gelişebilir. Tek gözde kısmi ya da tam görme kaybı olabilir. Genellikle baş ağrısı ve göz küresi hareketleriyle ortaya çıkan ağrı eşlik eder. Görme keskinliğinde azalmanın yanı sıra, sıklıkla santral skotom eşlik edebilir. Tipik olarak sadece bir göz tutulsa da bazen her iki göz aynı anda ya da ardarda tutulur. Lezyon genellikle optik sinirin orta ya da arka bölümünde olduğundan fundoskopik muayene normaldir. Hastaların büyük kısmı bir kaç hafta içinde iyileşir (2,27,29,33).

d) Kraniyal Sinir Bulguları

Nistagmus, trigeminal nevralji, fasiyal paralizi ve Medial Longitudinal Fasciculus (MLF) tutulumuna bağlı internükleer oftalmopleji en sık görülen beyin sapı bulgularıdır. Bilateral internükleer oftalmopleji, özellikle gençlerde MS için tipik bulgudur (2,27,29,33).

e) Serebellar Bulgular

Serebellar bulgular başlangıçta nispeten az görülmekle birlikte, hastalığın gidişatında sıklıkla gözlenir. MS'in karakteristik konuşma şekli olan patlayıcı tarzda konuşma "scanning speech" palatal ve labiyal kasların inkoordinasyonu ve kortikobulber yolların tutulumuna bağlıdır (29,33).

f) Otonomik Fonksiyon Bozukluğu

Üriner sistem bozukluğu, hastaların %80'in de hastalığın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir. Üriner semptomların nedeni, spinal korddaki lezyon sonucu pontin miksiyon merkezi ile sakral spinal kordu bağlayan nöronal yolun kesintiye uğramasıdır. En sık görülen semptomlar, idrara yetişme güçlüğü (urgency), sık idrara çıkma, üriner inkontinans ve tam olmayan mesane boşalmasıdır. Akut relaps esnasında ya da sakral segmentleri tutan lezyonlarda idrar retansiyonu olabilir. Konstipasyon sıktır. Erkeklerde tüm bu bulgular impotansla birlikte (2,27,29,33).

g) Diğer Bulgular

MS'te kognitif fonksiyon bozuklukları sık olarak görülmektedir. Hastalar daha çok hafıza, dikkat ve konsantrasyon bozukluğundan yakınır. Depresyon, öfori, demans, psikotik durumlar, bipolar affektif bozukluk olabilir. MS'li hastalarda normal popülasyondan daha sık epilepsiye rastlanır. 'Fatigue' (Yorgunluk), MS olgularında en sık görülen semptomlardandır. Özellikle sıcakla provoke olur, hasta en basit işleri yapamaz duruma gelebilir (2,27,29,33).

2.10. Laboratuvar

2.10.1. BOS Çalışmaları

Pleositoz: MS vakalarının 1/3'ünde, hücre sayısında ılımlı bir artış olabilir. Hücre sayısı genellikle mm³'te 25–50 civarındadır ve T lenfositler hakimdir.

Protein: BOS proteini genellikle normaldir. Ancak bazı hastalarda (%40) özellikle alevlenme döneminde KBB'deki bozulmaya bağlı olarak ılımlı bir yükselme olabilir. Bu yükseklik nadiren 100 mg/dl'yi geçer (14,17,57).

İmmünglobulinler: MS'de en önemli BOS bulgusu gamaglobulin sentezindeki artıştır. Ig G, A, M'in hepsi artmakla beraber, özellikle IgG'de artış olur. Bu plazma hücrelerinden artmış intratekal immünglobulin sentezinin göstergesidir. Bu amaçla IgG indeksi kullanılır.

$$\text{BOS IgG indeksi} = \frac{\text{BOS IgG/BOS Albumin}}{\text{Serum IgG/Serum Albumin}}$$

IgG indeksinin 0,7'nin üzerinde olması patolojiktir. Kesin MS tanısı almış hastaların %90'nın da bu artış tespit edilebilir. Ancak bu test nonspesifiktir, Lyme hastalığı, sifiliz, Behçet hastalığı, SSPE vs. gibi pek çok hastalıkta da pozitif bulunabilir.

İmmünolojik tanı yöntemleri içinde en sensitif olanıdır. Kesin MS tanısı almış hastaların %90'ında pozitifdir, izole optik nörit ve sadece spinal kord tutulumu olan vakalarda bu oran %50-60'a düşer. BOS IgG indeksi ve oligoklonal bantların anlamlı

olması için, serumda IgG artışı ve oligoklonal bant pozitifliğinin olmaması gerekir. Bu nedenle tetkik hem BOS hem de kanda yapılmalıdır (14,17).

2.10.2. Uyandırılmış Potansiyeller

Uyandırılmış potansiyellerin klinik olarak sessiz lezyonların ortaya konmasında büyük katkıları vardır, ancak MS tanısında MRG'nin daha sensitif olması ve daha fazla anatomik bilgiler vermesi nedeniyle kullanımları çok azalmıştır (19,21).

Görsel Uyandırılmış Potansiyel (Visual Evoked Potential, VEP): Optik sinir, kiazma ve traktustaki plakları belirlemede çok duyarlıdır.

Beyinsapı İşitsel Uyandırılmış Potansiyel (Brainstem Auditory Evoked Potential, BAEP): Pontin lezyonların tespitinde çok faydalıdır (19,21).

2.10.3. MRG Bulguları

MRG ile erken dönemde tanı konan hasta sayısı artmıştır. MRG'de hastaların %90'ında anormal bulgular görülmektedir (19,21,58,59).

MRG'de çoğu plak T1 ağırlıklı görüntülemelerde izo-hipointens, T2 ağırlıklı görüntülemelerde ise hiperintensdir (19,21). MS lezyonları, yuvarlak veya oval olma eğilimindedirler ve boyutları genellikle bir kaç mm ile bir kaç cm arasında değişmektedir (49).

MS olgularının %85'den fazlasında periventriküler, uzun eksenli lateral ventriküle dik, ovoid yapıda ve çapı 0,5–3 cm arasında değişen lezyonlar görülür. Bu görünüme Dawson's Fingers denir. Periventriküler lezyon yükü ve korpus kallosumdaki atrofi ile hastaların kognitif fonksiyon bozuklukları arasında yakın ilişki vardır (19,21). İkinci sıklıktaki yerleşim yeri korpus kallosumdur.

KBB'nin bozulması nedeniyle akut dönemde lezyonlar kontrast tutmaktadır. Bunu vazojenik ödem ve demiyelinizasyon izler. KBB'nin düzelmesi için ortalama 8 hafta gerekmektedir. Daha sonra 4–8 hafta içinde ödem çözülür, astrositik proliferasyon gelişir. Kontrast tutulumu 6–12 hafta içinde giderek azalarak kaybolur (19). MRG'de

kontrast tutan ve tutmayan lezyonların aynı zamanda bulunması bu lezyonların daha çok MS ile uyumlu olduğunun bir göstergesidir.

2.10.4. Tanı Kriterleri

MS'de kesin tanı konulması, hem hastalığın seyrine etkili olabilen immun modülatör ve immünsupressif tedavilerin uygulanması ve hem de hastanın hastalığın doğası ve yapılabilecekler konusunda bilgilendirilmesi için önemlidir. MS esas olarak klinik bir tanıdır. Tanı; semptom ve bulgularla hastalığın klinik seyri dikkate alınarak konmaktadır. MR, nörofizyolojik testler ve BOS incelemesinin tanıya ulaşmada önemli katkıları olmasına rağmen henüz kesin tanı koydurtacak bir laboratuvar bulgusu yoktur (60,61).

Bu yüzden tanıya yardımcı olmak ve standardizasyonu sağlamak amacıyla tanı için belirli kriterler oluşturulması yoluna gidilmiştir.

İlk kayda değer kriterler tanımlaması Schumacher ve ark. tarafından 1965 yılında yapıldı. Uyan kriterlerin sayısına göre MS "Klinik kesin, olası (probable) ve olabilir (possible)" olmak üzere sınıflandırıldı. Kriterler lezyonların zaman ve alan içerisindeki dağılımları dikkate alınarak tarif edildi.

Schumacher kriterleri:

- 1.Hastalık başlama yaşı 10-50 arası olması
- 2.Nörolojik muayenede objektif bulguların tespit edilmiş olması
- 3.Santral sinir sisteminde beyaz cevher tutulumu gösteren bulgular
- 4.Zaman içerisinde dağılım
 - a-En az 24 saat süren ve arası en az 1 ay olan iki veya daha fazla atak
 - b-En az 6 aydan beri devam etmekte olan ve progresyon gösteren klinik seyir
- 5.Alan içerisinde dağılım (yani lezyonların multifokal oluşu)
 - İki veya daha fazla lezyon ile açıklanabilen semptom ve muayene bulguları
- 6.Tanı yönünden MS'den daha iyi açıklamanın olmaması

Schumacher kriterleri yalnızca anamnez ve muayene bulgularına dayanmaktadır. 1983 yılında Poser başkanlığında toplanan komite MS'de tanı kriterlerini yeniden

tanımlamıştır. Bu yeni tanımlamada, kesin ve muhtemel olmak üzere iki ana grup ile her bir grupta ise klinik ve laboratuvar destekli olmak üzere iki alt grup yer almaktadır. Yaş üst sınırı 50'den 59'a yükseltilmiştir. Relapslar anamnez özelliklerine, klinik bulgular ise nörolojik muayene ile tespit ve dokümente edilen bulgulara dayandırılmaktadır (62).

Poser kriterlerinin tanımlandığı tarihten sonra hem MR'ın yaygın olarak kullanılması ve hem de yeni MR tekniklerinin geliştirilmesi MS tanısında bu tekniği ön plana çıkartmıştır.

Uluslararası MS tanı paneli ABD Ulusal MS Derneği ve Uluslararası MS dernekler Federasyonu 2000 yılının Temmuz ayında Londra'da McDonald başkanlığında toplandı. Amaç 1983 yılında Poser ve arkadaşları tarafından yayınlanan tanı kriterlerini gözden geçirmek ve gerekli değişiklikleri yapmaktı. Grup kriterleri pratikte çalışan hekimlerin rahat kullanabileceği; çalışmalarda kullanılacak bir hale getirmek ve de MRG'i kriterler içerisine yerleştirmeyi amaçladı. Çalışma sonuçları McDonald kriterleri olarak 2001 yılında yayınlandı. Kriterler 2005 yılında tekrar gözden geçirildi (56). McDonald komitesi bu değişiklikleri; klinik pratikte daha kolay uygulanabilir ve daha kısa sürede doğru tanı koyulabilir hale getirdi, erken tanı koyma kolaylaştı, yalancı pozitif tanı olasılığı azaldı şeklinde açıkladı.

McDonald kriterlerinin Poser kriterlerinden farkı, erken tanıya olanak sağlamasıdır. Erken tanı koymanın avantajı olduğu gibi dezavantajıda vardır. Örneğin sigorta şirketleri MS hastalarını sigortalamak istememekte veya yüksek primler talep etmektedirler (63).

Tablo 3. McDonald Tam Kriterleri (Revize 2005)

BULGU	GEREKLİ EK BULGULAR
İki veya daha fazla atak öyküsü, iki veya daha fazla lezyonun objektif klinik bulgusu	Ek bulguya ihtiyaç yok*
İki veya daha fazla atak öyküsü, bir lezyonun objektif klinik bulgusu	MR'da alan içinde yayılım kriterleri veya MR'da 2 veya daha fazla lezyon+anormal BOS veya farklı lokalizasyonu gösteren bir atak beklemek
Bir atak öyküsü, iki veya daha fazla lezyonun objektif klinik bulgusu	MR'da zaman içinde yayılım kriterleri veya ikinci atağı beklemek
Bir atak öyküsü, bir lezyonun objektif klinik bulgusu (monosemptomatik klinik tablo yani klinik izole sendrom)	MR'da alan içinde yayılım kriterleri veya MR'da 2 veya daha fazla lezyon+anormal BOS ve MR'da zaman içinde yayılım kriterleri veya ikinci atağı beklemek
MS telkin eden progresif seyir	Anormal BOS ve MR'da alan içinde yayılım kriterleri: 1) beyinde 9 veya daha fazla T2 lezyonu veya 2) spinal iki veya daha fazla lezyon veya 3) 4-8 beyin lezyonu + 1 spinal lezyon veya Anormal VEP ile birlikte MR'da alan içinde yayılım kriterleri: 4-8 beyin lezyonu veya 4'den az beyin lezyonu+ 1 spinal lezyon ve MR'da zaman içinde yayılım kriterleri veya bir yıldan beri sürekli progresyon

McDonald 2005 kriterlerine göre alanda yayılımın MRG kriterleri

Aşağıdakilerden en az üçünün varlığı:

1. En az 1 Gd (+) lezyon veya Gd (+) lezyon yok ise 9 tane T2 hiperintens lezyon
2. En az 1 tane infratentöriyal lezyon (beyin sapı ve serebellum)
3. En az 1 tane jukstakortikal lezyon (hemisferlerde gri/beyaz cevher birleşiminde)
4. En az 3 tane periventriküler lezyon (lateral ventriküllere komşu)

* Her ne kadar ek bulguya ihtiyaç yoksa da eğer MR ve BOS incelemesi yapılmış ve negatif sonuç vermişse diğer tanımlar akla gelmelidir.

McDonald 2005 kriterlerine göre zamanda yayılımın MRG kriterleri

İzlem MRG'ler yapıldı ise aşağıdakilerde biri olmalıdır:

1. MRG ilk klinik bulgudan en az 3 ay sonra yapıldı ve ilk klinik bulgudan bağımsız Gd (+) lezyon varlığı
2. İlk MRG ilk klinik bulgudan en az 30 gün sonra yapıldı ise herhangi bir dönemde yapılan 2. MRG'de yeni T2 lezyon varlığı

2.11. Sınıflandırma

a) Relapsing-Relmitting MS (%80-85)

MS'in bu klasik formu, genellikle yirmili yaşlarda başlar. İlk ataktan sonra tam ya da tama yakın düzelme olur. Tekrarlayan ataklar sonrası giderek artan bir özürülük birikimi olur. RRMS olgularının yarısından fazlası sekonder progresif forma dönüşmektedir.

b) Sekonder Progresif MS

RRMS hastalarının %50'sinde ilk ataktan sonraki 10 yıl içerisinde, atakların eşlik ettiği ya da etmediği, kademe kademe özürülük artışının izlendiği bir fonksiyon bozukluğu gelişir. Atak sonrası remisyonlar çok az ya da yoktur.

c) Primer Progresif MS (%10-15)

Hastalığın başlangıcından itibaren yavaş ve devamlı nörolojik bozukluk söz konusudur. Ataklar yoktur. Geçici hafif iyileşmeler görülebilir. En sık görülen başlangıç semptomu güçsüzlüktür (paraparezi). Genellikle ileri yaş grubunda (45 yaş üstü) gözlenir.

d) Progresif Relapsing MS

%5'den daha az görülür. Hastalığın başlangıcından itibaren progresif seyreden ve daha sonra bir ya da daha fazla atağın görüldüğü bir klinik seyir gösterir. Relapslar sonrası düzelme azdır ve relaps arası dönemlerde progresyon devam eder (27,29,33,62).

2.12. Prognoz

MS'in seyri, hastadan hastaya değişkenlik göstermektedir. Yukarıda bahsedilen dört klinik form dışında otopside veya MRG'de saptanan, fakat klinik olarak asemptomatik MS olguları da bulunabilmektedir. Ayrıca hastaların yaklaşık %10'u hayatı boyunca ikinci bir atak geçirmemektedir (17,19,21).

Hastaların ortalama atak sayısı yılda 0,4–0,6 olarak bildirilmekte, fakat ilk atakla ikinci atak arasındaki süre oldukça farklılıklar göstermektedir. Genelde tanıdan sonraki ilk yıllarda ataklar daha fazla görülmektedir (19).

MS olgularının küçük bir yüzdesi başlangıçtan sonraki birkaç ay veya yıl içinde ölür, fakat ortalama yaşam süresi 30 yıldan fazladır (21).

2.12.1. Prognoz Üzerine Etkili Faktörler

Birçok klinik ve demografik faktörlerin prognoz üzerine etkili olduğu gösterildi. Tablo 4'de ise hastalığın prognostik faktörleri görülmektedir.

Tablo 4. Prognostik Faktörler

Faktörler	İyi Prognoz Kriterleri	Kötü Prognoz Kriterleri
Cinsiyet	Kadın	Erkek
Başlangıç yaşı	Genç (<25y)	Geç (>40y)
Başlangıç belirtisi	Sensorial	Motor
Klinik gidiş	Relapslarla	Kr.progresif
EDSS 3 olmasına kadar geçen süre	Uzun	Kısa
İlk iki yılda relaps oranı	Düşük	Yüksek

2.13. Ayırıcı Tanı

MS'de tanı güçlüğü genellikle atipik prezentasyon, monofazik epizod, progresif hastalık ve negatif görüntülemeye ortaya çıkar. MS'de SSS tutulumunu sistemik lupus eritematosus (SLE), antifosfolipid sendromu (APS) ve sjögren sendromu (SS) gibi diğer otoimmün hastalıklardan ayırmak güç olabilir (57,64).

2.14. Tedavi

I. Akut Atak Tedavisi

MS ataklarının tedavisinde steroidler ve ACTH ile immünsüpresyon uzun süredir kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar, ACTH ve kortikosteroidlerin akut atakta düzelmeyi hızlandırdığı, atak şiddeti ve süresini kısalttığı, ancak özürülük ve hastalığın uzun süreli seyrinde etkilerinin olmadığını göstermektedir. Yüksek doz IV steroid kullanımının, sadece düşük doz oral steroid kullanımından daha üstün olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Günümüzde, majör MS ataklarında yüksek doz IV Metilprednizolon ile tedavi, standart tedavi protokolü haline gelmiştir. Önerilen doz, 500-1000 mg/gün 3-7 gün süreyle IV Metilprednizolon uygulanmasıdır. Kronik progresif hastalarda intermitant pulse steroid tedavisi düşünülebilir. Atak tedavisi süresince immünmodülatör tedavileri kesmeye gerek yoktur. Akut atakta kısa süreli yüksek doz steroid uygulaması, bozulmuş olan KBB'ni düzeltmekte ve immünsüpresyon yapmaktadır (65,66).

II. Koruyucu Tedavi

Koruyucu tedavi olarak IFN- β , Glatiramer Asetat, Natalizumab, intra venöz immünoglobülin (IVIG), immünosupresif ajanlar ve diğer bazı tedavi seçenekleri kullanılmaktadır. İki veya üç ataktan sonra koruyucu tedavi gündeme gelir. Omurilik tutulumu varsa, 2. ataktan sonra koruyucu tedaviye başlanabilir. RRMS'de MRG'de akson ve nöron kaybı bulguları olduğunda da koruyucu tedaviye başlanabilmektedir. Ancak son yayınlar tedaviye erken başlanırsa, o kadar fazla fayda görüleceği şeklindedir (18,49,58,66).

İmmünosupresif ajanların yan etkilerinin çok olması, bu ilaçların kullanım alanını kısıtlamaktadır. Bu amaçla total lenfoid ışınlama, mitoksantron, metotreksat, siklosporin, siklofosamid ve azatiopürin kullanılmaktadır. Bu tedaviler daha çok progresif olgularda önerilmektedir (49).

IFN- β 'nın Etkileri

- Otoreaktif T hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ederler.

- MHC klas II moleküllerini inhibe ederler, böylece SSS içine daha az antijen girmesini sağlarlar.

- MMPs, adhezyon molekülleri ve kemokinleri inhibe ederek, T hücrelerinin SSS içine migrasyonunu azaltırlar.

İmmünoşpresif sitokinleri indükleyerek, inflamatuvar olayların gerilemesine yol açarlar. Yani Th1 proinflamatuvar sitokinlerini baskılayıp, Th2 antiinflamatuvar sitokinlerini indüklerler.

IFN- β 'nın Yan Etkileri:

- Grip benzeri semptomlar (Burun akıntısı, kas ağrıları, güçsüzlük, terleme),
- Enjeksiyon yerinde kızarma, şişme bazen de nekroz,
- Karaciğer enzimlerinde yükselme,
- Kemik iliği depresyonu (lökopeni, anemi),
- Hipersensitivite reaksiyonları (Bronkospazm, anafaksi ve ürtiker görülür, nadirdir, fakat ciddi seyredebilir),
- Antinükleer antikor (ANA) gelişimi,
- Depresyon.

IFN Kontrendikasyonları:

- Gebelik,
- Rekombinant IFN- β ve Human Albümin hipersensitivite öyküsü,
- Depresyon veya intihar girişim öyküsü,
- Karaciğer hastalığı,
- Epilepsi,
- 18 yaş altında (etkisi ve güvenliği tam anlaşılamadığı için verilmemelidir).

Betaferon (IFN- β 1b): Günaşırı 0,25mg (8 milyon ünite) subkutan önerilir.

Rebif (IFN- β 1a): Haftada üç gün subkutan 6 milyon ünite (22 ug) veya 12 milyon ünite (44 ug) uygulanabilir.

Avonex (IFN- β 1a): Haftada bir gün 30 ug (6 milyon ünite) intramuskuler olarak uygulanır.

Glatiramer Asetat (Copaxone): MBP ve diğer antijenlerle yarışa girerek T hücre aktivasyonunu önler, antijen-spesifik süpresör hücreleri indükler, Th1'den Th2'ye doğru şifte neden olur. RRMS'de iki yıl boyunca 20 mg subkutan her gün uygulanır. Yan etki olarak enjeksiyon yeri reaksiyonu, flushing, göğüste sıkışma hissi, dispne, palpasyon ve anksiyete yapabilir.

Natalizumab (Tysabri): MS'de ilk selektif immünmodülatördür. Nötrofiller dışında tüm lökositlerin yüzeylerinde eksprese edilen adezyon molekülleri olan $\alpha4\beta1$ ve $\alpha4\beta7$ integrinlere karşı hümanize monoklonal antikordur. Adezyon molekülünü bloke ederek ligandları olan “vascular cell adhesion molecule (VCAM)”-1 ve fibronektin ile ilişkisini önler. Böylece lökositlerin transmigrasyonu ve aktivasyonu önlenir. B hücre proliferasyonu üzerine de olası etkileri bulunmaktadır (67).

IVIg: Th1'in Th2'ye yönelmesini aktive eder, otoantikörleri nötralize eder, inflamatuvar sitokin üretimini bloke eder.

2.15. Expanded Disability Status Scale (EDSS)

MS hastalarının değerlendirilmesinde en yaygın biçimde kullanılan ve iyi tanımlanmış bir ölçektir. EDSS puanı, klinisyenin görüşmesi ve nörolojik bakı temel alınarak elde edilir. 0.5 aralıklı 20 basamaktan oluşan bu ölçekte, basamaklardan 0, normal nörolojik bakıyı; 10, MS'e bağlı ölümü ifade eder. EDSS'de puanlar, MS'te kötüleşmeye karşılık gelecek biçimde artar. 0'dan sonraki ilk puan 1'dir ve daha sonra 0.5 puan aralıkları ile klinik kötüleşme ifade edilir. EDSS puanı, 1.0–4.0 arasında işlevsel sistemler (İS)'e dayanır: Piramidal, serebellar, beyin sapı, duysal, görsel, barsak-mesane ve mental İS olmak üzere 7 İS vardır. EDSS, 4.0–8.0 puanları arasında ambulasyon durumunu gösterir. Değerlendirme hastanın aşırı çaba göstermeden ortaya koyduğu en iyi performansa dayanır. 6.0 puandan itibaren hastanın destek gereksinimi kaydedilmektedir. 6.0, tek taraflı desteğe; 6.5 ise iki taraflı desteğe gereksinim duyulduğunu ifade etmektedir. 7.0'dan itibaren tekerlekli sandalye ve giderek yatağa bağımlılık söz konusudur. EDSS kullanımı ile ilgili bazı sorunlar vardır (68):

- Düşük EDSS puanlarının hesaplanmasında temel alınan İS'lerin değerlendirilmesi öznelidir,

- Orta değerdeki puanlarda EDSS bir ambulasyon indeksi gibidir,
- Yüksek puanlarda EDSS basamakları farkları belirlemede duyarsız olacak biçimde çok geniştir.

Herhangi bir puan düzeyinde MS için çok önemli bir özörlölük nedeni olan bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinden uzak bir ölçektir ve EDSS, 4.0-6.5 arasında üst ekstremite işlevlerinin değerlendirilmesine duyarsızdır. Son yıllarda geliştirilen ve kullanım yaygınlığı açısından EDSS'nin düzeyine ulaşması beklenen Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) ise EDSS'nin bu sınırlılıklarını gidermiş gibi görünmektedir.

Multipl Skleroz 'da Özörlölük Durum Ölçeği (Expanded Disability Status Scale 'EDSS')

- | | |
|--|---|
| <p>0.0. Normal nörolojik muayene (Bütün fonksiyonel Sistemlerde [FS] grade 0)</p> <p>1.0. Özörlölük yok, bir FS'de minimal belirtiler (grade 1)</p> <p>1.5. Özörlölük olmaksızın birden fazla FS'de minimal bulgular(birden fazla FS grade 1)</p> <p>2.0 .Bir FS'de minimal özörlölük (Bir FS grade 2, diğerleri 0 veya 1)</p> <p>2.5. İki FS'de minimal özörlölük (İki FS grade 2, diğerleri 0 veya 1)</p> <p>3.0. Bir FS'de orta derecede özörlölük (Bir FS grade 3, diğerleri 0 veya 1) ya da üç veya dört FS'de hafif özörlölük (Üç/Dört FS grade 2, diğerleri 0 veya 1) hasta tamamen ambulatuvar</p> | <p>3.5 Tam ambulatuvar hasta, bir FS'de orta derecede özörlölük (Bir FS grade 3) ve bir veya iki FS grade 2 veya iki FS grade 3 veya beş FS grade 2 (diğerleri 0 veya 1)</p> <p>4.0.Tam ambulatuvar hasta. Bir FS'de grade 4 (diğerler 0 veya 1)'den oluşan göreceli şiddetli özörlölük. Hasta günün önemli bir bölümünde yardıma ihtiyaç duymaz. Geri kalan bölümünü hafif bir desteğe gereksinim duyar. Veya önceki basamakların limitlerini aşan daha küçük grade'lerin kombinasyonları 500 metreden daha uzun bir mesafeyi yardım almadan ve dinlenmeden yürüyebilir.</p> |
|--|---|

- 4.5.Günün önemli bir bölümünde yardımsız olarak tam ambulatuvar, geri kalan kısmında minimal düzeyde yardıma gereksinim duyar. Nispeten şiddetli özürülük söz konusudur. Genellikle bir FS'de grade 4 (diğerleri 0 veya 1) veya önceki basamakların limitlerini aşan daha küçük derecelerin kombinasyonları. Yardım almadan ve dinlenmeden 300 metre yürüyebilir.
- 5.0.Yardımsız en az 200 metre yürüyebilir; özürülük tam günlük aktivitesini bozacak kadar şiddetli (özel önlem olmaksızın tam gün çalışabilme gibi).(genel olarak FS eşdeğerleri tek başına bir FS'de grade 5, diğerleri 0 veya 1) ya da genellikle 4. basamağın özelliklerini aşan daha küçük grade'lerin kombinasyonları
- 5.5 Yardımsız veya dinlenmeksizin 100 metre yürüyebilir. Özürülük tam günlük aktiviteleri engel olabilecek kadar şiddetli. (genel olarak FS eşdeğerleri bir FS'de tek başına bir grade 5, diğerleri 0 veya 1) ya da daha önceki basamağın limitlerini aşan daha küçük derecelerin kombinasyonları
- 6.0.Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı veya tek taraflı sürekli yardım (Koltuk değneği, baston vb) gerektirir (genel FS eşdeğerleri birden çok FS'de 3 veya daha fazla grade kombinasyonu)
- 6.5.Dinlenmeden yaklaşık 20 metre yürümek için sabit iki taraflı destek (Koltuk değneği, baston vb) gerekir (Genel FS eşdeğerleri ikiden çok FS'de 3 veya daha fazla grade'de bozukluk kombinasyonları)
- 7.0.Yardımla bile 5 metrenin üzerinde yürüyemez, esasen tekerlekli sandalyeye muhtaç; standart tekerlekli sandalyeyi sürebilir ve tek başına yer değiştirebilir; günde 12 saatini tekerlekli sandalyede geçirir (genel FS eşdeğerleri birden fazla FS'de grade 4 + kombinasyonlarıdır; (çok nadiren, tek başına piramidal grade 5)
- 7.5 Birkaç adımdan fazlasını atamaz, tekerlekli sandalyeye bağımlı; yer değiştirmek için yardıma ihtiyacı olabilir; sandalyeyi sürebilir, fakat standart tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalyeye ihtiyaç duyabilir (genel FS eşdeğerleri birden fazla FS'de grade 4)

- 8.0 Esas olarak yatak veya sandalyeye bağımlı ya da tekerlekli sandalye ile hareket edebilir, fakat günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok işini kendisi görebilir; genellikle kollarını etkin kullanabilir. (genel FS eşdeğerleri birçok sistemde genellikle 4.+ grade'lerin kombinasyonları)
- 8.5.Günün büyük kısmında yatağa bağımlıdır; kollarını bir miktar etkili kullanabilir, bazı kendine bakma fonksiyonlarını devam ettirebilir (Genel FS eşdeğerleri birçok sistemde genellikle grade 4+ kombinasyonları)
- 9.0.Ümitsizce yatağa bağımlı; iletişim kurabilir ve yemek yiyebilir (genel FS eşdeğerlerinin çoğu grade 4+ kombinasyonları)
- 9.5 Tamamen çaresiz, yatalak; etkin iletişim kuramaz ya da yiyemez, yutamaz. (Genel FS eşdeğerleri hemen hepsi grade 4+ kombinasyonları)
- 10.0 MS'e bağlı ölüm.

Fonksiyonel Sistemler

Piramidal Fonksiyonlar

0. Normal
- 1.Yetersizlik (Malüliyet olmaksızın anormal belirtiler)
2. Minimal özürlülük
3. Hafif ya da orta derecede paraparezi ya da herniparezi veya şiddetli monoparezi
4. Belirgin paraparezi ya da herniparezi; orta derecede quadriparezi veya monopleji
5. Parapleji, hemipleji veya belirgin quadriparezi
6. Quadripleji

Serebellar Fonksiyonlar

1. Normal

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

Beyinsapı Fonksiyonları

0. Normal
1. Yalnızca belirti var
2. Orta derecede nistagmus ya da diğer hafif yetersizlikler
3. Şiddetli nistagmus, belirgin ekstraoküler kuvvetsizlik ya da orta derecede diğer kranial sinirlerin yetersizliği

4. Belirgin dizartri ya da diğ er belirgin yetersizlikler

5. Yutma ya da konuşmada beceriksizlik

Duyusal Fonksiyonlar

0. Normal

1. Bir ya da iki ekstremitede vibrasyon ya da grafestezi duyusunda azalma

2. Bir ya da iki ekstremitede dokunma veya ağ rı ya da pozisyon duyusunda hafif azalma ve/veya orta derecede vibrasyon duyusunda azalma veya üç ya da dört ekstremitede tek baş ına vibrasyon duyusunda azalma

3. Bir ya da iki ekstremitede dokunma veya ağ rı ya da pozisyon duyusunda orta derecede azalma ve/veya bir veya iki ekstremitede vibrasyon duyusu kaybı veya dokunma ve ağ rı duyusunda hafif azalma ve/veya 4 ekstremiteden 3 tanesinde orta derecede proprioseptif duyu azalması

4. Bir ya da iki ekstremitede, tek baş ına veya kombine, dokunma veya ağ rı duyusunda belirgin azalma ve derin duyu kaybı; veya iki ekstremiteden fazlasında dokunma veya ağ rı duyusunda orta derecede azalma ve/veya derin duyuda ileri derecede azalma

5. Bir ya da iki ekstremitede duyu kaybı; veya baş altındaki vücudun

hemen tamamında dokunma veya ağ rı duyusunda orta derecede azalma

ve/veya derin duyu kaybı.

6. Baş altında duyu kaybı

Bağ ırsak ve Mesane Fonksiyonları

0. Normal

1. Hafif üriner tutukluk, aciliyet veya retansiyon

2. Barsak veya mesanede orta derecede tutukluk, aciliyet, retansiyon, ya da nadir üriner inkontinans

3. Sık üriner inkontinans

4. Hemen daima kateterizasyon ihtiyacı

5. Mesane fonksiyon kaybı

6. Barsak ve mesane fonksiyonlarının kaybı

Görsel (Optik) Fonksiyonlar

0. Normal

1. Skotom ile görme keskinliğı (Düzeltilmiş) 20/30

2. Daha kötü gözde skotom ile maksimal görme keskinliğı 20/30 ile 20/59 arası

3. Daha kötü gözde geniş skotom, görme alanlarında orta derecede azalma, fakat maksimal görme keskinliğı 20/60 ile 20/99 arası

4. Daha kötü gözde görme alanlarında belirgin azalma ve maksimal görme keskinliğı 20/100 ile 20/200 arasında, üçüncü dereceye ek olarak daha iyi

gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az

5. Daha kötü gözde maksimal görme keskinliği 20/200'den az; dördüncü dereceye ek olarak daha iyi gözün inaksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az

6. Beşinci dereceye ek olarak daha iyi gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az

Serebral (Mental) Fonksiyonlar

0. Normal

1. Sadece duygulammda değişiklik (EDSS skorunu etkilemez)

2. Zihinsel aktivitede hafif azalma

3. Zihinsel aktivitede orta derecede azalma

4. Zihinsel aktivitede belirgin azalma (Orta derecede kronik beyin sendromu)

5. Demans ya da şiddetli veya yetersiz kronik beyin sendromu

Diğer Fonksiyonlar

a.Spastisite

b.Diğer

0.Yok

1.Yok

1. Hafif

2.MS'a bağlanan

nörolojik bulgulardan herhangi biri

2.Orta derecede

3. diğer

2.16. GH, TSH, IGF-1, IGFBP-3

2.16.1. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri (IGF'ler)

İnsülin benzeri büyüme faktörü, büyüme hormonunun (GH) primer mediatörüdür. Büyüme hormonu karaciğerde ve diğer hedef hücrelerde somatomedin veya insüline benzer büyüme faktörleri (IGF-1 ve IGF-2) denilen proteinlerin yapımını tetikler. İnsülin benzeri büyüme faktörünün 2 tipi vardır (IGF 1-2). İnsülin benzeri büyüme faktörlerinin, insülin benzeri etkileri hemen ortaya çıkar, GH'nun etkilerine aracılık ettiği aktivitesi ise geç başlar. IGF'ler plazmada IGF bağlayıcı proteinlere (IGFBP'ler) bağlı olarak dolaşırlar. IGF'lerin çoğu serumda IGFBP-3'e bağlı olarak dolaşır. IGF'ler özellikle IGF-1, büyüme kıkırdağı gibi hedef organları etkileyerek büyüme tetikler. IGF'ler ve bağlayıcı proteinleri büyüme hormonu eksikliğinde azalır ve fazlalığında artarlar. Ancak büyüme hormonunun tüm anabolik etkisinin IGF'ler aracılığı ile olmadığı insanda IGF tedavisi ile de görülmüştür (69). IGF'ler hipofizde feedback etki göstererek GH salgısını baskılar.

IGF-1 molekül ağırlığı yaklaşık 7 kDa olan peptid bir hormondur. IGF'ler insülin, proinsülin ile aynı aileden olup molekül yapısı bakımından proinsüline büyük benzerlik gösterir. IGF-1 geni 12. kromozomun uzun bacağındadır. 95 kb boyundadır, 67 aminoasitten oluşur ve 6 eksonu vardır.

IGF'ler hücre büyümesi ve metabolizması için gerekli, önemli metabolik ve mitojen faktörlerdir. Karaciğerde, kemik hücrelerinde ve diğer dokularda bulunurlar. Dolaşımdaki IGF'ler somatik büyüme ile birçok doku ve hücre grubunun çoğalması için direkt endokrin etki ederler. Bu etkileri gerek in vivo gerekse invitro için geçerlidir. IGF'lerin hücre çoğalmasında etkili ayrıca önemli otokrin ve parakrin etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Beyin, kemik, prostat, kas, meme dokusu ve diğer bazı dokularda lokal sentezlenen IGF'ler gösterilmiş ve bunların dokuların büyümesinden ve farklılaşmasından sorumlu olduğu düşünülmüştür. Serumdaki IGF'lerin %80'i karaciğer tarafından yapılır. Bu, karaciğerin IGF'nin önemli etki alanlarından biri olduğunu gösterir (70). IGF-1'in kan düzeyi yaşla birlikte giderek azalır ve 65 yaş altı ile üstü bireyler arasındaki fark neredeyse %50'ye ulaşır. Serbest halde plazma yarı ömrü 20 dakika iken, bağlayıcı proteinlere bağlı olduğu durumda bu süre uzar (12-18 saat). Serum IGF-1 konsantrasyonları beslenme durumu, GH salınışı yanı sıra insülin ve tiroid hormon düzeylerinden de etkilenir (71,72).

2.16.2. IGF reseptörleri (IGF-R)

IGF'ler etkilerini özel reseptörleri aracılığı ile gösterirler. IGF reseptörü Tip-1 ve 2 olmak üzere iki çeşittir. Yapısı insülin reseptörüne benzerdir. Tip -1 IGF reseptörü IGF-1'e büyük afinite gösterir. IGF-2'ye daha az, insüline çok daha az afinitesi vardır. Tip-1 IGF reseptörü ve çok yakın yapıda olan insülin reseptörü iki çift alfa ve beta alt ünitelerinden oluşan heterotetramer şeklindedir. İki alfa subuniti disülfid bağları ile bağlıdır. İntraselüler tirozinkinaz gibi fonksiyon görürler. Reseptörler, ligandları ile bağlandığında bir dizi hazırlayıcı değişimle beraber otofosforilasyona giderler. Bundan sonra bu kinazlar sitoplazmik moleküller olan insülin responsiv substratları (IRS) fosforile eder. IRS-ler, 1'den 4'e kadar olup en önemlileri IRS-1 ve IRS-2'dir. İnsülin ve IGF'lerin birçok etkisini gerçekleştirirler. IGF'lerin mitojenik etkisi tip-1 IGF reseptörünün etkisi ile oluşur.

2.16.3. İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinler (IGFBP'ler)

IGFBP'ler IGF'lere büyük afinitesi olan önemli bir grup proteindir. IGF'lerin hücre üzerindeki proliferatif ve mitojenik etkilerinin modülasyonunu sağlarlar. Bu moleküller, serbest IGF'lerin IGF reseptörü ile etkileşimini sağlar ve doğrudan hücre fonksiyonunu etkilerler. IGF'lerin plazmadaki yarı ömrünü uzatır, hedef hücrelere taşınmasını ve IGF'lerin yüzey membran reseptörü ile ilişkisini sağlarlar.

İnsan IGFBP ailesi 6 proteinden oluşur. IGFBP'ler 1 den 6 ya kadardır. IGFBP-1 25 kDa büyüklüğünde bir proteindir. IGFBP-2 molekül ağırlığı 31 kDa'dur ve serumda, serebrospinal sıvıda, seminal plazmada bulunur. Birçok hücre tarafından salgılanır, fetal ve erişkin birçok dokuda bulunur. IGFBP-3 postnatal yaşamda en önemli bağlayıcı proteindir. Serumda bulunur, başta hepatositler olmak üzere birçok farklı hücreler tarafından sentez edilir. Plazmada 150 kDa'lık bir kompleks olarak bulunur. IGFBP-4 24 kDa'lık bir proteindir. Serumda ve seminal plazmada bulunur ve birçok hücre tarafından sentezlenir. IGFBP-5 serebrospinal sıvıda ve az miktarda serumda bulunur. IGFBP-6 serebrospinal sıvıda bulunur ve transformasyona uğramış fibroblastlar tarafından sentez edilir. Bağlayıcı proteinler önemli oranda benzerlik gösterirler. IGFBP'ler çeşitli endokrin faktörler tarafından sıkı bir şekilde düzenlenirler. IGFBP'ler, IGF'ler ve reseptörleri arasındaki ilişki de üç muhtemel etkileşim söz konusudur. Birinci mekanizma; IGFBP'lerin, serbest IGF'ler ile IGF reseptörleri arasındaki etkileşimi regüle etmesidir. IGFBP'ler fazla olduğunda IGF etkisini baskılayıcı etki göstermektedir. Bu durum IGFBP'lerin baskılanması veya uyarılmasının hücre büyümesini baskıladığı veya uyardığı şeklinde yorumlanmaktadır. IGFBP-3'ün hücre içine girebildiği ve bazı hücrelerin nükleuslarında lokalize olabildiği gösterilmiştir. Gen transkripsiyonunda rol oynayabildiği sanılmaktadır.

Her ne kadar IGFBP'ler IGF'lerin etkisini artırabilirse de, IGF'lerde IGFBP'lerin yapımında hücresel düzeyde etkili olabilir. Bu artırıcı etki IGFBP-1, IGFBP-3, IGFBP-5'de gösterilmiştir. Sonuçta bazı invitro sistemlerde görüldüğü gibi IGFBP'ler IGF'den bağımsız bir hücre inhibisyonuna sahiptir (70).

2.16.4. IGFBP Proteazlar

IGF etkisini, potansiyel olarak yönlendiren bir grup enzim tanımlanmıştır. Bu enzimler IGFBP'leri parçalayabilme özelliğindedir. IGFBP'lerin tümü için proteazlar tanımlanmıştır. IGFBP proteazların, IGF'nin biyoaktivitesi ve biyoyararlılığı için önemli düzenleyiciler olduğu ve IGF taşıyıcı proteinleri modifiye ederek bu etkiyi gösterdikleri düşünülmektedir. Proteolitik aktivite, doku düzeyinde IGF etkisini, bağlayıcı proteinlerin büyüme faktörlerine olan afinitesini değiştirerek sağlayabilir, serbest IGF'ler açığa çıkarak reseptöre bağlanmasını artırabilir (70).

2.16.5. IGF-1 (Insülin-Like Growth Factor-1)

Somatomedin C olarak da bilinen IGF-1 esas kaynağı karaciğer olan 7.65-kDa'luk bir polipeptiddir. Nöron, astrosit, makrofaj, insan ve fare lökositlerinin IGF-1 ürettiği gösterilmiştir (73). IGF-1 doku onarımında ve hücre proliferasyonunda rol oynar. Birçok yoldan bağışıklık sistemini uyarır; T ve B lenfositlerin sayısını arttırıp, fonksiyonlarını uyarır (74).

Santral sinir sisteminde IGF-1, oligodendrositlerin myelinizasyon, maturasyon ve proliferasyonunun artırılması, astrositlerde timidin birleşmesinin artırılması, in vitro olarak nöronların mitozunun, farklılaşmasının ve maturasyonunun artırılması ve in vitro sempatik, sensoryel, kortikal ve motor nöronlarda protein sentezi, nöronal yaşam ve nörit filizlenmesini artırır. İn vitro olarak deneysel apoptozisi, in vivo olarak ta gelişimsel apoptozisi bloke ettiği gösterilmiş güçlü bir antiapoptotiktir. IGF-1'in bu nöronal sağ kalım özellikleri fosfatidilinozitol-3-kinaz ve mitojen aktive edici protein kinazı içeren çoklu sinyal dönüştürücü yolların aktivasyonu ile ayarlanır.

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) santral sinir sisteminde nöron ve oligodendrosit sağkalımını arttırması, oligodendrosit gelişimi ve myelin sentezini düzenlemesi nedeni ile merkezi bir role sahiptir. IGF eksikliği olan hayvan çalışmaları SSS'inde açık bir myelin eksikliği ve anlamlı derecede daha az sayıda oligodendroglial hücre bulunduğunu göstermiştir (9,10).

Serumdaki IGF-1'in %80'i IGFBP-3'e bağlı bulunmaktadır. IGFBP-3, IGF-1'in yarı ömrünü uzatmakta, dokulara dağılımını ve hücresel seviyede IGF-1'in biyoyararlanımını

regüle etmektedir. IGFBP-3, IGF-1'in reseptörlerine bağlanmasını engelleyebilir veya hedef dokuda daha uzun süre kalarak daha yavaş salınımlarla etkisini göstermesine neden olur. IGFBP-3 muhtemelen integrin gibi yüzey reseptörü aracılığıyla IGF'lerden bağımsız yollarla direkt hücresele etkilerde gösterebilmektedir. IGF-1'in nöroprotektif etkinliği'nin bağlayıcı proteinlere bağlı olduğuna yönelik deliller mevcuttur. Bu etki kısmen IGF-1'in nöron yüzeyi hedeflemesini artırmaya yardımcı olmak şeklinde de değerlendirilebilir (75-77).

2.16.6. GH - IGF Aksı

Büyümeyi sağlayan başlıca hormon GH ve IGF'lerdir. Bunun dışında tiroid hormonu, adrenal androjenler, seks steroidleri, glikokortikoid, leptin ve insülin büyümeyi sağlar. GH ön hipofizden salgılanır. GH'un salgılanmasını hipotalamustan salgılanan büyüme hormonu salgılatan hormon (GHRH) ve somatostatin düzenler. GH büyümeyi IGF-1 ve onun ana bağlayıcı proteini olan IGFBP-3'ü uyarmak yolu ile sağlar. Beslenmesi normal bir organizmada IGF-1'in ana düzenleyicisi GH'dur. Beslenme bozukluğu olanlarda IGF-1 düzeyi düşüktür. Ayrıca karaciğerden salgılanan IGF-1 düzeyi üzerine insülin, tiroid hormonu ve kortizolün etkisi vardır. Puberte döneminde artan seks hormonları IGF-1'i de artırır. Pubertede büyümenin hızlanmasını sağlayan ana etken GH ve seks steroidleridir. Kızlarda overlerden salgılanan erkeklerde ise testesterondan aromataz enzimlerin etkisi ile dönüşen estradiol GH salgısını artırır. Androjenler ise doğrudan IGF-1 üretimini uyarır (78).

2.16.7. Tiroid Hormonları

Tiroid hormon sekresyonunu kontrol eden başlıca etki glikoprotein yapısında hipofizer bir hormon olan tirotropindir (TSH). TSH'nin salınımindan primer olarak tirotropin releasing hormon sorumludur. Tiroksin (T₄) ve triiyodotronin (T₃) TSH sekresyonunun negatif feed back inhibisyonunda rol oynar. Ayrıca kortizol ve diğer glikokortikoidler, dopamin ve somatostatinde TSH salınımlarını inhibe eder. TSH, tiroid follikül hücrelerinin bir plazma membran reseptörü aracılığıyla iyot uptake'ini, tiroid hormon sentezini ve sekresyonunu stimüle eder. Normal şartlar altında TSH; T₄ ve T₃'ün fizyolojik sınırlar içindeki seviyelerini sürdürür. T₄'ün tümü tiroid dokusu

tarafından sentezlenir ve salınır. Üretilen miktar günde 90 µg dir. Bunun yanında dolaşımdaki T₃'ün yalnızca % 20'si tiroid dokusu tarafından yapılır. Geri kalanı T₄'ün 5-deiodinaz enzimi tarafından deiodinizasyonuyla elde edilir. Bu süreç özellikle karaciğer ve böbrek olmak üzere periferik dokularda gerçekleşir. Tiroid hormonları beyin, dalak ve hipofizin ön kısmı hariç birçok dokunun O₂ tüketimini arttırmırlar. Tiroid hormon aktivitesinin bir sonucu olarak metabolik hız ve ısı üretimi artar. Diğer etkileri; bağırsaklardan karbonhidrat emilimini arttırmak, santral ve periferik sinir sistemini stimüle etmek ve uzun dönemde büyüme ve gelişmeyi etkilemektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Haziran 2009 ile Nisan 2010 tarihleri arasında, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Hastanesi Nöroloji Kliniğinde revize McDonald tanı kriterlerine göre kesin MS tanısı almış olan, relaps ve remisyonlarla seyreden, akut atak döneminde olmayan, 16-62 yaş arası 100 olgu dahil edilmiştir (56). Olgulara çalışma hakkında bilgi verilip olurları alınmıştır. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan 21.05.2009 tarihinde 05-2009/137 karar numarası ile araştırma için onay alınmıştır ve Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından TF1011 proje numarası ile desteklenmiştir.

3.1. Olguların Çalışmaya Alınma Kriterleri

1. 16-60 yaş arasında olması,
2. Kesin MS tanısı alması,
3. Hastalığın relaps ve remisyonla seyreden tipte olması,
4. Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamış olması,

3.2. Araştırmanın Dışlama Kriterleri

1. Üç ay önce relaps geçirmiş,
2. Üç ay içinde steroid tedavisi almış olması,
3. Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamamış olması

Olguların anamnezleri hazırlanmış bir anket formu doğrultusunda alındı, nörolojik muayeneleri yapıldı ve hastalığın tipi belirlendi. EDSS skorları hesaplandı ve kanları alındı. RRMS tanısıyla izlenen hastaların serum TSH, GH, IGF-1, IGFBP-3 düzeyleri yaş, cinsiyet, atak sayısı, hastalık süresi, EDSS skoru, immünmodülatör tedavi ile ilişkileri değerlendirildi.

3.3. Örneklerin Toplanması ve Saklanması

Kan örnekleri 10-12 saatlik açlığı takiben, sabah 09:30-11:00 saatleri arasında ve oturur pozisyonda antekübital venden düz tüplere alındı. Alınan kanın pıhtılaşması için oda ısısında 30 dakika bekletildi. Pıhtılaşmayı takiben 4°C'ta, 2000 g'de 10 dakika santrifugasyon ile elde edilen serum örnekleri ependorf tüplere aktararak çalışma gününe kadar -70°C'ta saklandı.

Kontrol Grubu

Bu çalışmada kontrol grubu olarak, herhangi bir nörolojik veya dahili hastalığı olmayan, yaş ve cinsiyet uyumlu 100 sağlıklı kişi seçildi.

3.4. Kullanılan Cihazlar ve Sarf Malzemeleri

Immulate 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics, UK)

UniCel DxI 800 (Beckman Coulter Inc, USA)

Çeşitli ayarlanabilir otomatik pipet (Socorex, İsveç)

Ependorf tüpler

Santrifüj (NF 800 R, masaüstü santrifüj, Nüve, Türkiye)

Immulate 2000 GH, IGF1, IGFBP-3 kiti (Siemens Healthcare Diagnostics, UK)

hipersensitive hTSH kiti (Beckman Coulter Inc, USA)

Kalibratörler

3.5. Serumların Değerlendirilmesi

Örneklerin bir defadan fazla dondurulup çözündürülmemesine, belirgin hemoliz veya lipemi bulunmamasına dikkat edildi. Çalışma öncesinde dondurulmuş örneklerin oda ısısında çözünmesi beklendi. Partikül içeren örnekler çözüldükten sonra 13.000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi.

Büyüme Hormonu, IGF1 ve IGFBP-3 düzeyleri katı faz kemiluminesans enzim immunometrik yöntemle Immulate 2000 analizöründe, Immulate reaktifleri ile (Immulate 2000 GH, IGF1, IGFBP-3, Siemens Healthcare Diagnostics, UK) üretici firmanın önerilerine göre çalışıldı. Serum TSH düzeyleri 0.01-0.02 mIU/mL işlevsel hassasiyet gösteren 3. kuşak katı faz kemiluminesans sandviç enzim immunometrik yöntemle

UniCel DxI 800 analizöründe orijinal kitleriyle (hipersensitive hTSH, Beckman Coulter Inc, USA) üretici firmanın önerilerine göre çalışıldı.

Çalışmalar arası varyasyonun olumsuz etkisinden kaçınmak amacıyla tüm örnekler aynı çalışmada analiz edildi. Tüm testlerde üretici firmanın temin ettiği iç kalite kontrol sistemi ve EQAS dış kalite kontrol sistemi uygulandı.

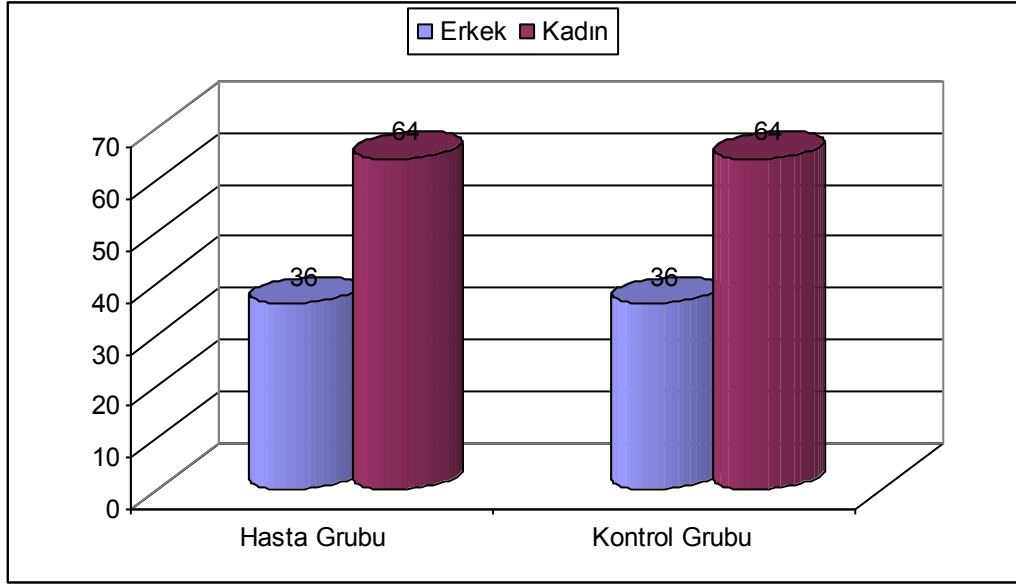
3.6. İstatistiksel Yöntem

Bu çalışmada istatistiksel değerlendirmeler SPSS (SPSS, sürüm 17, 2009, SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) programı ile yapıldı. Demografik incelemeler (yaş, cinsiyet vb.) ortalama olarak özetlendi. Parametreler için her iki grupta da spearman korelasyon analizi yapıldı. Parametreler açısından hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılması Ki kare ve Mann-Whitney U Testi ile yapıldı. Hastalık süresi ve tedavi bakımından biyokimyasal değerlerin durumu Kruskal Wallis testi ile incelendi. Tüm testlerde istatistiksel anlam düzeyi $p<0.05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Hastanesi Nöroloji Kliniğinde revize McDonald kriterlerine göre kesin MS tanısı almış olan ve çalışmaya alınma kriterlerini tamamen sağlayan 100 RRMS olgusu dahil edildi. Kontrol grubu ise, herhangi bir nörolojik hastalığı olmayan yaş ve cinsiyeti hasta grubuna uyumlu 100 sağlıklı birey olarak seçildi.

Şekil 1’de, görüldüğü üzere her iki grubun %64’ü kadınlardan %36’sı ise erkek bireylerden oluşmaktadır.



Şekil 1. Cinsiyet Dağılımı

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin cinsiyetleri ve yaşları arasında istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edildi ($p=1.00$, $p=0.91$). Hasta grubunun yaş ortalamasının

kadınlarda 33.26, erkeklerde 35.02, kontrol grubunda kadınlarda 34.23, erkeklerde ise 35.52 olduğu Tablo 5’te görülmektedir.

Tablo 5. Hasta ve Kontrol Grubunun Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

	Hasta Grubu (n=100) ±std	Kontrol Grubu (n=100) ±std	p
Kadın	64 (%64)	64 (%64)	1.00
Erkek	36 (%36)	36 (%36)	
Kadın Yaş Ortalaması	33.26±8.6 (17-59)	34.23±8.9 (19-56)	0.91
Erkek Yaş Ortalaması	35.02±9.2 (17-58)	35.52±9.3 (21-58)	
Yaş Ortalamaları	33.90±8.8 (17-59)	34.70±8.3 (19-58)	

Hasta grubundaki biyokimyasal değerler ve hastalığa ilişkin değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla Spearman korelasyon analizi yapıldı (Tablo 6).

Tablo 6. Hasta Grubundaki Değişkenler Arasındaki Korelasyon İlişkisi

	Yaş	EDSS	Atak Sayısı	Has. Sür.	TSH	GH	IGF-1	IGFBP-3
Yaş	1							
EDSS	0.414(**)	1						
Atak Say.	-0.28	0.480(**)	1					
Has.Sür.	0.463(**)	0.509(**)	0.328(**)	1				
TSH	-0.117	-0.64	0.016	0.060	1			
GH	-0.105	-0.039	0.030	0.000	0.054	1		
IGF-1	-0.564(**)	-0.333(**)	-0.208(*)	-0.419(**)	0.050	0.259(**)	1	
IGFBP-3	-0.210(*)	-0.198(*)	-0.189	-0.144	0.094	-0.004	0.567(**)	1

(**) p<0.01, (*) p<0.05

Hücrelerde (r) katsayısı verilmiştir.

Korelasyon analizinde; iki değişken birbirinden tamamen bağımsız ise ve birbirini etkilemiyorsa ilişkinin yokluğundan, bir değişkenin artan değerleri diğer değişkenin artan değerleri ile doğrusal biçimde ilişkili ise pozitif ilişkiden, eğer bir değişkenin artan değerleri, diğer değişkenin azalan değerleri ilişkili ise negatif ilişkiden söz edilebilir. İki değişken arasındaki ilişkinin gücünün ölçümünde ise korelasyon katsayısından (r) faydalanılır. Bu katsayı -1 ile +1 arasında değişir. Korelasyon katsayısının -1 olması

negatif yönlü mükemmel ilişki olduğunu, 0 olması ilişkinin yokluğunu, +1 ise pozitif yönde mükemmel ilişki olduğunu göstermektedir (80).

Tablo 6 incelendiğinde, hasta grubunda EDSS ile atak sayısı ve hastalık süresi arasında pozitif ($p<0.01$), IGF-1 ($p<0.01$) ve IGFBP-3 ($p<0.05$) ile negatif korelasyon tespit edilmiştir. Atak sayısı ile hastalık süresi arasında pozitif ($p<0.01$), IGF-1 ile negatif ($p<0.05$) korelasyon görülmüştür. Hastalık süresi ile IGF-1 arasında negatif ($p<0.01$) korelasyon saptanmıştır. GH ile IGF-1 arasında ve IGF-1 ile IGFBP-3 arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($p<0.01$).

Kontrol grubundaki değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla korelasyon analizi yapıldı (Tablo 7).

Tablo 7. Kontrol Grubunda Değişkenler Arasındaki Korelasyon İlişkisi

	Yaş	TSH	GH	IGF-1	IGFBP-3
Yaş	1				
TSH	0.034	1			
GH	-0.275(**)	-0.181	1		
IGF-1	-0.701(**)	-0.135	0.330(**)	1	
IGFBP-3	-0.350(**)	-0.172	0.300(**)	0.622(**)	1

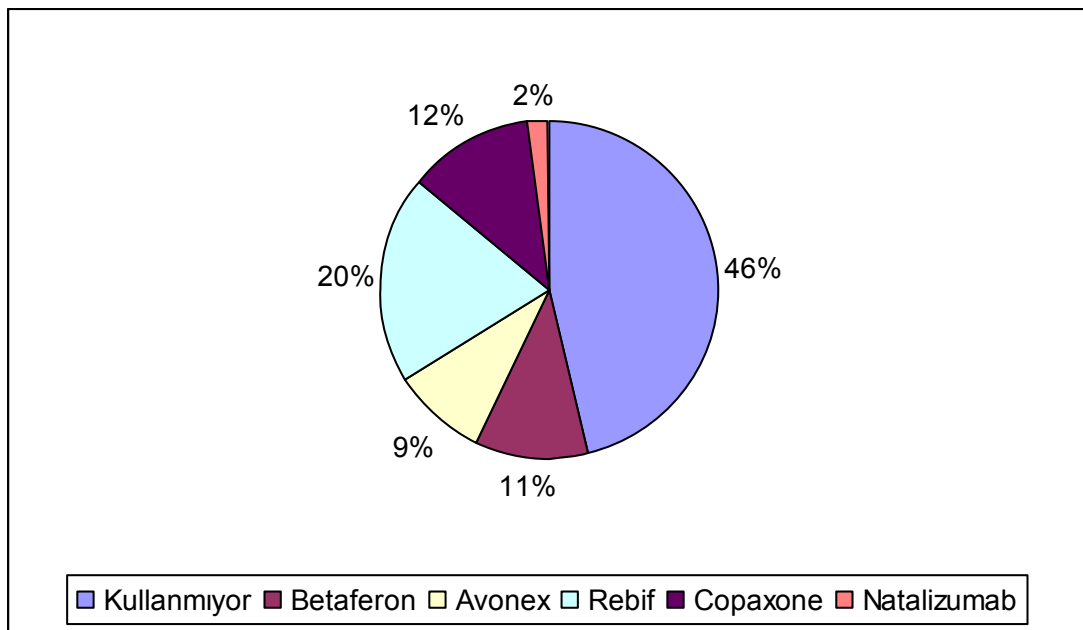
(**) $p<0.01$, (*) $p<0.05$ Hücrelerde (r) katsayısı verilmiştir.

Tablo 7 incelendiğinde, kontrol grubunda yaş ile GH, IGF-1, IGFBP-3 arasında ($p<0.01$) anlamlı negatif korelasyon olduğu görülür. Aynı şekilde, GH ile IGF-1, IGFBP-3 arasında ve IGF-1 ile IGFBP-3 arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($p<0.01$).

Hasta ve kontrol grubunda yaş ile IGF-1 ve IGFBP-3 arasında negatif korelasyon saptanırken ($p<0.01$), kontrol grubunda r katsayı hasta grubuna göre daha büyük olduğu gözlenmiştir. Her iki grupta da IGF-1 ve IGFBP-3 arasında anlamlı ($p<0.01$) pozitif korelasyon belirlenmiş ve bu ilişkinin kontrol grubunda hasta grubuna göre daha güçlü olduğu görülmüştür. GH hasta ve kontrol grubunda IGF-1 ile anlamlı ($p<0.01$) pozitif

korelasyona sahip iken, sadece kontrol grubunda IGFBP-3 ile anlamlı ($p<0.01$) pozitif korelasyon görülmüştür.

Hasta grubunun kullandıkları immünmodulatör tedavi açısından dağılımı Şekil 2’de verilmiştir. Hastaların %46’sının herhangi bir immünmodulatör tedavi kullanmadığı, %20’sinin Rebif, %12’sinin Copaxone, %11’inin Betaferon, %9’unun Avonex ve %2’sinin Natalizumab kullandığı tespit edilmiştir.



Şekil 2. Tedavi Durumu

Hasta grubu, tedavi almayanlar (%46), Copaxone alanlar (%12), İnterferon β (%40) (Betaferon, Avonex, Rebif) olmak üzere 3 gruba ayrılarak biyokimyasal değişkenlerin durumları Kruskal Wallis testi ile incelenerek sonuçlar Tablo 8’de verilmiştir. Natalizumab kullanan hasta sayısının az (%2) olması nedeniyle analize dahil edilmemiştir.

Tablo 8. Tedavi Bakımından Biyokimyasal Değişkenlerin Durumu

	TSH* ±std	GH* ±std	IGF-1* ±std	IGFBP-3* ±std
Tedavi Almayanlar (%46)	1.38±0.13	1.67±0.55	197.05±12.68	3.93±0.12
Copaxone (%12)	0.92±0.03	1.53±0.48	163.16±9.23	3.85±0.11
İnterferon β (%40)	1.94±0.15	2.40±0.85	195.39±11.02	3.95±0.15
p	0.11	0.26	0.46	0.76

* Ortalama Değerleri

Tablo 8’de görüldüğü üzere, ilaç kullanmayanlar ve tedavi grupları arasında biyokimyasal değişkenler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Hastaların kullandıkları ilaçlar ya da ilaç kullanmamaları ile biyokimyasal değişkenler arasında istatistiksel olarak bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir.

Tedavi almayan 46 hasta ile farklı tedavileri alan 54 hastadan oluşan iki grup arasındaki biyokimyasal değişkenlerin durumu Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır (Tablo 9).

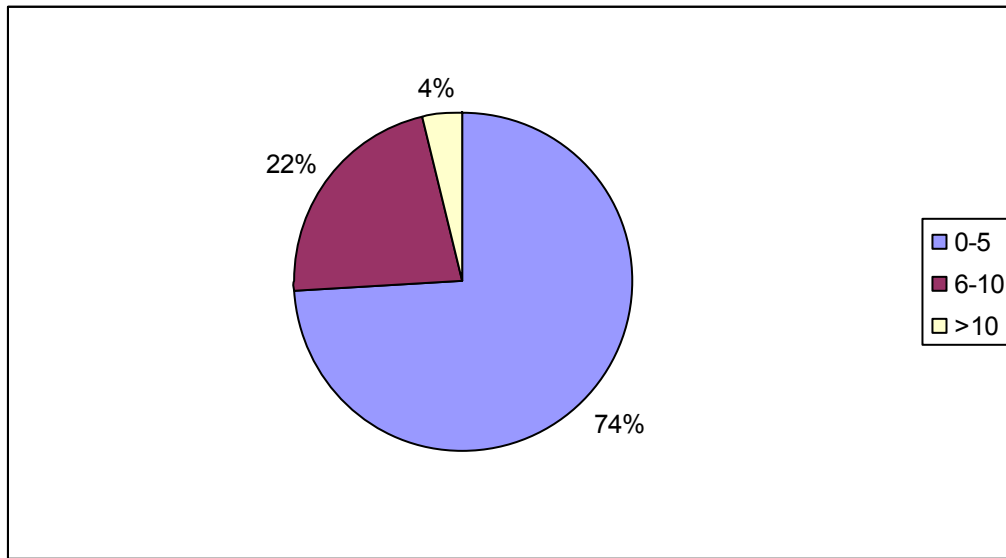
Tablo 9. Tedavi Alıp Almama Bakımından Biyokimyasal Değişkenlerin Durumu

	Tedavi Almayan (%46)	Tedavi Alan (%54)	p
TSH*	1.38 ±0.13	1.71 ±0.35	0.92
GH*	1.67 ±0.55	2.12 ±0.43	0.32
IGF-1*	197.05 ±12.68	187.62 ±11.67	0.48
IGFBP-3*	3.93 ±0.12	3.91 ±0.10	0.77

* Ortalama Değerler

Tablo 9’deki bulgular, hastaların tedavi alıp almamaları açısından biyokimyasal değişkenlerde anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir ($p>0.05$).

Hastaların atak sayıları 0-5, 6-10 ve 10+ olmak üzere üç gruba ayrılarak dağılımları Şekil 3’te gösterilmiştir. Hastaların %74’ünün 0-5 arası atağı, %22’sinin 6-10 arası atağı ve %4’ünün de 10’nun üzerinde atağı olduğu belirlenmiştir.



Şekil 3. Atak Sayısı

Atak sayısı >10 (%4) olan kişilerin sayılarının oldukça düşük olması sebebiyle 6-10 (%22) ataklı hastalarla birleştirilerek yeni bir grup oluşturulmuştur. Bu yeni grup ve 0-5 (%74) atağa sahip iki grubun atak sayısı ile diğer değişkenler arasındaki ilişkisini incelemek amacı ile Mann-Whitney U testi yapılmış ve bulgular Tablo 10'da verilmiştir. Gruplar arasında EDSS, hastalık süresi ve IGF-1 açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu gözlenmiştir. Bu durum Tablo 6'daki korelasyon analizi sonuçları ile örtüşmektedir. Korelasyon analizi sonucunda, atak sayısı ile EDSS ve hastalık süresi arasında pozitif, IGF-1 ile negatif yönlü ilişki tespit edilmiştir. Diğer değişkenler (yaş, biyokimyasal değerler) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 10. Atak Sayısı Bakımından Değişkenlerin Durumu

Atak Sayısı	EDSS* ±std	YAŞ* ±std	TSH* ±std	GH* ±std	IGF-1* ±std	IGFBP-3* ±std	Hastalık Süresi* ±std
0-5	0.99±1.1	33.68±9.7	1.60±2.2	2.05±3.8	202±93	4.02±0.8	4.63±3.5
6-10+ >10	2.65±1.7	34.50±10.5	1.44±0.9	1.53±2.3	160±47	3.62±0.7	7.41±3.8
p	0.00	0.86	0.78	0.64	0.03	0.06	0.01

* Ortalama Değerler

Atak sayısı düşük olan (0-5) gruba kontrol grubu değerleri karşılaştırılmış ve hiçbir biyokimyasal değişkende istatistiksel fark olmadığı saptanmıştır ($p<0.05$). Bu karşın

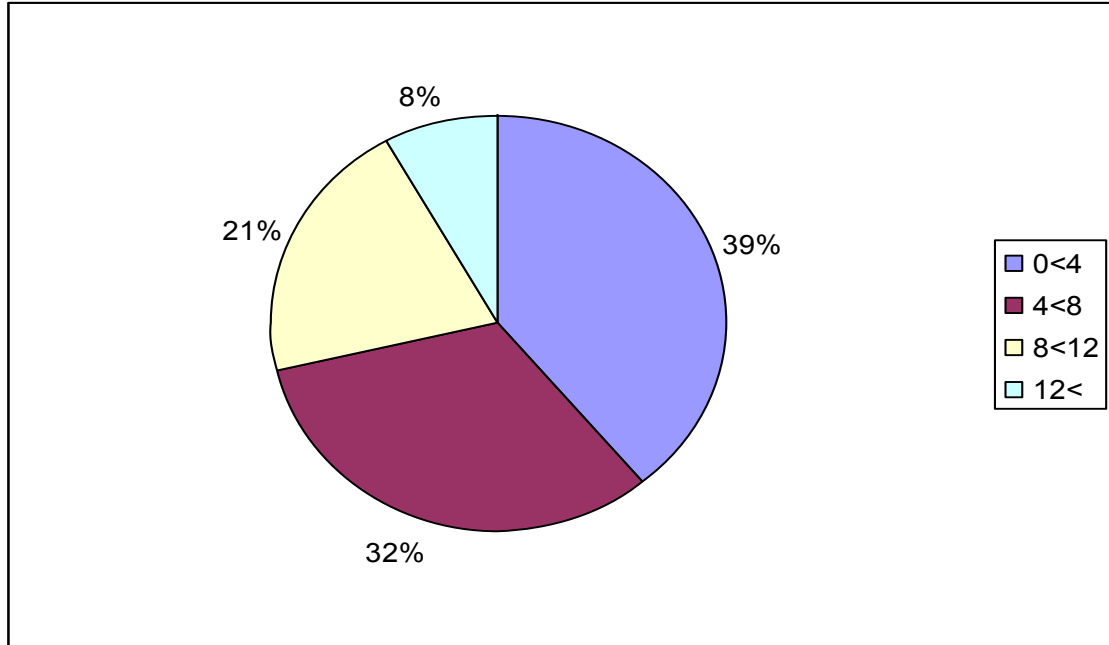
atak sayısı yüksek (6-10, >10) olan grup ile kontrol grubunun değerleri karşılaştırıldığında IGFBP-3 bakımından istatistiksel olarak farklı olduğu belirlenmiştir ($p<0.01$), (Tablo 11). Kontrol grubunda IGFBP-3 düzeyinin atak sayısı yüksek olan hastalara göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Tablo 11. Atak Sayısı Yüksek Hastalarla Kontrol Grubunun Karşılaştırılması

n - %	YAŞ* ±std	TSH* ±std	GH* ±std	IGF-1* ±std	IGFBP-3* ±std
6-10, >10 (26- %26)	34.58±10.5	1.44±0.9	1.53±2.3	160±47	3.62±0.7
Kontrol (100- %100)	34.70±9.5	1.82±1.3	1.79±3.6	192±99	4.21±0.8
p	0.68	0.06	0.16	0.25	0.00

* Ortalama Değerler

Şekil 4'te Hasta grubundaki bireylerin ne kadar süredir bu hastalığa sahip oldukları bilgisi görülmektedir.



Şekil 4. Hastalık Süresi

Hastaların %39'unun hastalık süresinin 0-4 yıla kadar, %32'sinin 4-8 yıla kadar, %21'nin 8-12 yıla kadar, %8'nin ise 12 yılın üzerinde olduğu görülmüştür.

Hastalık süresi bakımından dört gruba ayrılan hastaların hastalık süreleri ile diğer değişkenler arasındaki ilişkisini incelemek amacı ile Kruskal Wallis testi yapılmış ve bulgular Tablo 12’de verilmiştir. Hastalık süresi ile yaş, EDSS ve IGF-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum korelasyon analizi sonuçları ile örtüşmektedir (Tablo 6). Korelasyon analizi sonucunda, hastalık süreleri ile yaş ve EDSS arasında pozitif yönlü, IGF-1 ile negatif yönlü anlamlı ($p<0.01$) ilişki tespit edilmiştir. Diğer değişkenler (TSH, GH, IGFBP-3) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ($p>0.05$)

Tablo 12. Hastalık Süresi Bakımından Değişkenlerin Durumu

Hastalık Süresi (%)	Yaş*	EDSS*	TSH*	GH*	IGF-1*	IGFBP-3*
0<4 (%39)	29.4	0.59	1.20	1.55	231.1	4.11
4<8 (%32)	33.2	1.48	1.58	2.72	181.2	3.78
8<12 (%21)	38.7	2.14	1.54	0.70	153.2	3.76
12< (%8)	46.2	3.38	1.33	0.42	146.2	3.84
p	0.00	0.00	0.96	0.20	0.00	0.40

* Ortalama Değerler

Tablo 12’ye bakıldığında, hastalık süresi ile yaş ve EDSS ortalaması arasında doğrusal, hastalık süresi ile IGF-1 ortalaması arasında ters yönlü ilişki görülür. Bu durum (Hastalık süresi ile IGF-1 için $r = -0.419$ $p<0.01$, Tablo 6) korelasyon ilişkisini doğrulamaktadır.

Hasta ve kontrol grubu arasında Mann-Whitney U testi yapılarak değişkenlerin ilişkisi incelenmiş ve sonuçlar Tablo 13’te verilmiştir. TSH ($p<0.01$) ve IGFBP3 ($p<0.05$) değerleri açısından grupların istatistiksel olarak farklı olduğu görülürken, GH ve IGF 1 ($p>0.05$) bakımından ise gruplar arasından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir.

Tablo 13. Hasta ve Kontrol Grupları Arasındaki Değişkenlerin Durumu

	TSH			GH			IGF-1			IGFBP-3		
	N	D	Y	N	D	Y	N	D	Y	N	D	Y
Hasta (%)	94	5	1	85	9	6	87	12	1	77	23	0
Kontrol (%)	99	0	1	78	14	8	79	15	6	87	13	0
Hasta Grubu Ortalaması	1.56 ±0.20			1.91 ±0.34			191 ±8.52			3.92 ±0.80		
Kontrol Grubu Ortalaması	1.82 ±0.13			1.79 ±0.36			192 ±9.93			4.21 ±0.81		
p	0.00			0.43			0.11			0.01		
N=Normal Değer, D=Düşük Değer, Y=Yüksek Değer												

TSH açısından hasta ve kontrol grubu değerlerinin farklı olduğu Tablo 13'te görülmektedir. Hasta grubunun TSH değerleri kontrol grubuna göre daha düşüktür. Bu farklılık ($p<0.01$) istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edilmiştir.

IGFBP-3 açısından hasta ve kontrol grubu değerlerinin farklı ve istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) olduğu saptanmıştır. Hasta grubunun IGF-1 değerleri kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

GH ve IGF-1 değerlerinin ortalamaları hasta ve kontrol grubu arasında farklı olmasına rağmen bu farklılığın Tablo 13'te görülen sonuçlara göre istatistiksel olarak anlamsız ($p>0.05$) olduğu görülmüştür.

5. TARTIŞMA

Multipl Skleroz (MS), kendini multifokal sklerotik plaklarla gösteren, remiyelinizasyonun sınırlı olduğu, akut fokal demiyelinizasyonla seyreden bir SSS hastalığıdır. MS'deki duyusal, motor ve bilişsel kayıpların nedeni irreversible aksonal hasardır. Buna karşın birçok demiyelinizasyon modelinde deneysel olarak remiyelinizasyonun olduğu gösterilmiştir. Fakat bu remiyelinizasyon yetersizdir. Bu yetersizliğin sebebi ise bilinmemektedir (81,82).

Çeşitli çalışmalar IGF-1'in immünmodulasyon, remiyelinizasyon ve rejenerasyonda özellikle MS'li ve ensefalomiyelitli hastalarda yararlı olduğunu gösteriyor (83).

İnsanlarda travmatik yaralanma ve nörodejeneratif hastalıklardan sonra SSS'inde meydana gelen hasarlanmalara yönelik tamir mekanizmalarının aktif olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. İlk olarak hasarlanmış dokuda nöron ve oligodendositlerin in situ ortamda olgunlaşabilen prekürsörleri toplanırlar. İkinci adımda miyelin kılıflarının gördüğü hasar remiyelinizasyonlarla onarılır. MS'de yeni plaklarda yeni miyelin kılıflarının oluşumu ve artmış oligodendrosit rejenerasyonu gözlenebilir (84,85). Yakın zamanda yapılmış bir otopsi çalışması göstermiştir ki, bazı hastalarda remiyelinizasyon çok geniş alanlarda olabilir ve hastalık gidişatı boyunca devam edebilir (86).

Üçüncüsü, beynin bazı bölgelerinde akson kollaterallerinden dallanmalar ve yeni sinaps oluşumları meydana gelebilir. En son olarak ise sınırlı bir aksonal rejenerasyon denir. Bu nedenle bu tamir mekanizmalarının güçlendirilmesi MS'te gerçekçi terapotik bir hedefdir (87).

MS'de problemin remiyelinizasyon için gerekli hücrelerin (oligodendrosit, oligodendrosit öncül hücre) ortamda bulunmaması değil mekanizmanın işleme için gerekli sinyallerin yetersizliği olduğu düşünülmektedir. Remiyelinizasyon çeşitli

büyüme faktörlerinin özellikle aralarında en önemlisi olan IGF- 1'in varlığı da dahil birçok faktörün birbiriyle etkileşimine dayanmaktadır (8).

Deneyisel modellerde remiyelinizasyonun oligodendrosit öncül hücreleri tarafından gerçekleştiğini göstermiştir. IGF-1 ve IGFBP'de oligodendrosit proliferasyonu ve yaşam sürelerinde önemli rol oynayabilmektedir (88).

IGF-1 ve diğer büyüme faktörlerinin immünmodulasyon, rejenerasyon ve nöroprotektif etkilerinin olduğu öne sürülmüştür. Somatomedin C olarak da bilinen IGF-1 esas kaynağı karaciğer olan 7.65-kDa'luk bir polipeptiddir. Nöron, astrosit, makrofaj, insan ve fare lökositlerinin IGF-1 ürettiği gösterilmiştir (73,89). Ayrıca IGF-1'in deneysel demiyelinizasyon ve MS plaklarında SSS'in astrosit hücrelerinde eksprese edildiği gözlenmiştir (90).

IGF-1, SSS'de nöron ve oligodendrosit sağkalımını arttırması, oligodendrosit gelişimi ve miyelin sentezini stimüle etmesi ve immün mekanizmaları düzenlemesi nedeni ile merkezi bir role sahiptir. IGF sistemi; iki IGF peptidi (IGF-1 ve IGF-2), iki IGF reseptörü, en az 7 IGF bağlayıcı protein, IGFBP hücre yüzey reseptör proteinleri, IGFBP'i yıkan proteazlardan oluşur (91).

Bu büyüme faktörünün santral sinir sistemindeki 3 reseptöre bağlanma kabiliyeti vardır. Bu reseptörler IGF-1 reseptörü, IGF-2 reseptörü ve insülin reseptörüdür (92). IGF reseptörleri nöronlar, monosit/makrofajlar, B ve T hücreleri ve NK hücrelerinde bulunurlar (92).

IGF-1 ve IGF-2 kan ve BOS'da dolaşır. Buralarda IGFBP'lere bağlanırlar. Dolaşımdaki IGFBP'ler, IGF'lerin yarılanma ömrünün uzaması, hedef dokuya transportu ve IGF reseptörü ile etkileşiminden sorumludurlar. Kanda IGFBP-3 en önemli bağlayıcı protein iken, BOS'taki major bağlayıcı protein IGFBP-2'dir (91).

IGF-1 serumda yüksek konsantrasyonda bulunur. Esas olarak IGF-1'in BOS'a geçiş yolu koroid pleksus epitelyumudur (93). Hem IGF-1 hem de IGF-2, birçok yoldan bağışıklık sistemini etkiler. IGF-1, T ve B lenfositlerinin sayısını arttırıp, fonksiyonlarını uyarırken, IGF-2, T hücelere daha çok etkilidir (92).

IGF-1, kültür ortamında oligodendrositlerin hayatta kalması ve rejenerasyonunu indükler. Miyelin basic protein ve proteolipid proteini içeren miyelin genlerinin ekspresyonunun düzenlenmesi yoluyla miyelin sentezini uyarır (94).

Çeşitli çalışmalarla, dolaşımdaki IGF-1'in yetişkindeki düzgün beyin fonksiyonlarının önemli bir göstergesi olduğu; nöronal hücrelerin fonksiyonlarının düzenlenmesi, antiapoptotik-prosurvival etki, beyin kan bariyer geçirgenliğini düzenleme, nöronal uyarılma ve yeni nöron formasyonu gibi rolleri olduğu gösterilmektedir.

Son yıllarda nörodejeneratif hastalıklarda IGF-1'in rolüne ilişkin deneysel ve klinik çalışmalar yapılmaktadır. Konunun her yönüyle aydınlatılmasına çalışılmaktadır. Mason ve ark. kuprizon (cuprizon) ile indüklenen demiyelinizasyon sonrası IGF-1 ekspresyonu fazla olan transgenik farelerin, wild-type (vahşi tip) farelere göre daha hızlı iyileştiğini gözlemlemişler ve bu durumu IGF-1'in matür oligodendrosit apoptozunu önleme kabiliyetine bağlamışlardır (95).

IGF-1'in etkisinin araştırıldığı deneysel ensefalomyelitli canlılarda, klinik defisitlerde görülen azalmanın tedavinin başlangıcından sonra 48 saat içinde belirgin hale geldiği görülmüştür. Denejde Lewis ratlarında deneysel ensefalomyelitin indüksiyonundan 12 gün sonra 100 µg IGF-1 IV ya da SC olarak 12 saatte bir 8 gün boyunca verildiğinde, klinik defisitlerde azalmaya ek olarak, lezyon büyüklüğünde %88-92 azalma görülmüştür. Lezyon sayısında ise %77-85 oranında azalma saptanmıştır. Miyelin proteinlerinin mRNA sentezinde artış da görülmüştür. Bu da IGF-1'in, remiyelinizasyonun ilerlemesinde rol aldığını göstermektedir. (96).

IGF-1'in etkisini değerlendirmeye yönelik diğer bir çalışmada, MBP reaktif T hücreler, deneysel ensefalomyelitin indüklenmesi amacıyla Lewis ratlarına transfer edilmiştir. 300 µg IGF-1 tedavisi transfer sonrası 4. günde günde 2 kez 6 gün boyunca verilmiştir. Tedavinin sonunda, CD4+ T hücrelerde ve α/β TCR+ T hücrelerde sırayla %45 ve %25 kadar azalma görülmüştür. İnflamasyondaki bu azalmanın KBB permeabilitesinde azalma sonucu olduğu öne sürülmüştür (97).

Güncel olarak, deneysel ensefalomyelitli farelerde motor kaslara IGF-1 eksprese eden adenoyla ilişkili virüsün (AAV) enjekte edildiği bir çalışma yürütülmüştür. Viral vektörün retrograd olarak SSS'ne transport edildiği gösterilmiştir. IGF-1'in SSS'ne spesifik hedef olması klinik düzelmeyi sağlamamış ve tedavinin başlangıcı sonrası IGF-1 uygulamasının klinik semptomları alevlendirmiş olabileceği öne sürülmüştür (99).

IGF-1'i over eksprese eden transgenik farelerde SSS'ndeki miyelin içeriğinin arttığı, IGF'den yoksun farelerde ise miyelinizasyonda ciddi bir azalma ve oligodendrositlerinde belirgin bir düşüş olduğu gözlenmiştir. IGF'den yoksun farelerde, korpus kallozum, kommissura anterior ve internal kapsüldeki fibriller gibi beyaz cevher kitlesinin kalınlığında azalma görülmüştür (100,101).

Torres –Aleman ve ark. (102), MS'li hastalar ve kontrol grubunda IGF-1 ve IGFBP 1, 2, 3 ve 4'ün serum düzeylerinde bir fark göstermediğini belirtmişlerdir. Benzer şekilde Wilczak ve ark. (103) yaptığı çalışmada, MS'li hastalar ve kontrol grubunda serum ve BOS'da IGF-1, IGF-2, IGFBP-1, 2, 3 konsantrasyonları açısından farklılık görülmemiştir.

Yine Wilczak ve ark. (104) relapsing remitting ve primer progresif MS hastalarında yaptığı başka bir çalışmada, serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri ve IGF-1/IGFBP-3 oranları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Hosback ve ark. (105) yaptığı çalışmada, MS hastalarında eşlenmiş kontrollere göre IGF-1(%52), IGFBP-3(%18), IGFBP-2 (%86) artmış olarak bulunmuştur. Bunun ötesinde MS subgruplarının incelenmesinde bu yüksekliğin özellikle relapsing remitting gruptan IFN- β tedavisi alan hastalara spesifik olduğu gözlenmiştir. INF- β tedavisi almayan hastalarla kontrollerin benzer IGF düzeylerine sahip olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızı planlarken, hasta grubunda IGF-1 düzeylerinin daha düşük bulunabileceğini veya remiyelinizasyon çabası ile artmış olabileceğini öngörmüştük. Ancak çalışmamızda hasta serumlarında IGF-1 düzeylerinin istatistiksel olarak kontrollerle farklı olmadığı saptandı. Sonuçlar Torres –Aleman ve ark. (102) çalışması, Wilczak ve ark. (104) çalışmalarıyla uyumlu bulunurken Hosback ve ark. (105) yaptığı ve MS grubunda IGF-1 düzeylerinin kontrollere göre yüksek çıktığı çalışma ile farklı

bulgular içeriyordu. Bizim hasta grubumuzun çoğunluğunun hastalık düzeylerinin çok ileri olmaması ve az atak geçirmiş hastalardan oluşuyor olması bunu açıklayabilir.

IGFBP-3, IGF-1 biyoaktivitesini ve bağımsız olarak hücre gelişimini ve sağkalımını düzenler. Fizyolojik şartlarda IGFBP-3 SSS'inde çok düşük miktarlarda ekprese edilir. Kan beyin bariyeri de IGFBP-3'e geçirgen değildir. Bununla birlikte IGFBP-3 insan serum transferrini ile bağlanarak kapiller endotelial transferin reseptörleri aracılığıyla kan-beyin bariyerini reseptör aracılı transsitoz ile geçer (106).

IGFBP-3'ün hücre içine girebildiği ve bazı hücrelerin nukleuslarında lokalize olabildiği, gen transkripsiyonunda rol oynayabildiği sanılmaktadır. Artan kanıtlar IGFBP-3'ün IGF-1'den bağımsız olarak antiproliferatif ve apoptotik etkileri olduğunu da göstermektedir (107).

Genetiği değiştirilmiş aşırı IGFBP-3 salgılayan farelerde dolaşımda artmış IGF-1 düzeylerine rağmen vahşi tip farelere kıyasla intrauterin ve postnatal gelişim geriliği ve beyin ağırlığında anlamlı derecede azalma görülmüştür (108).

Deneyisel otoimmün ensefalitli farelerde IGFBP-3 uygulamasının demiyelinizasyonun derecesini ve aksonal hasarı arttırdığı görülmüştür (98). Alzheimer hastalığında beyinde, hem senil plaklarda ve hemde nörofibriler düğümlerde artmış IGFBP-3 immunreaktivitesine rastlanması da IGFBP-3'ün nöronal dejenerasyondaki rolünü daha ileri şekilde desteklemektedir (109).

Bizim çalışmamızda hasta grubunun IGFBP-3 değerleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur ($p < 0.05$). Bu durum özellikle atak sayısı fazla olan hastalarda kontrollere göre daha anlamlı olduğu görülmüştür ($p < 0.01$). Sonuçlarımız daha önce yapılan Poljakovic ve ark. (8) yaptığı, IGFBP-3 düzeylerinin yüksek bulunduğu ve Torres –Aleman ve ark. (102) ile Wilczak ve ark. (103) yaptığı MS ve kontroller arasında serum IGFBP-3 açısından fark bulunmayan çalışmalardan farklı bir bulgudur. IGFBP-3 düzeylerinin düşük olması remiyelinizasyon için gerekli olan IGF-1'in taşınmamasının bir sebebi olabileceği gibi, MS hastalarındaki yetersiz remiyelinizasyonda da rol oynayabilir.

Büyüme hormonunun (GH) miyelinizasyonun üzerine direkt etkisi olduğu gibi otokrin büyüme faktörleri (özellikle IGF'ler) üzerinde regülatuar etkisi de vardır (110). Güncel bilgiler GH'nin SSS'inde üretilebileceğini ve üretildiğini göstermiştir. Pitüiter bez birinci trimesterden önce gelişmemesine rağmen 8 haftalık insan embriyolarında GH izlerine rastlanmıştır. Buna ek olarak SSS'inde GH konsantrasyonları ve immünreaktivitesinin pik seviyeleri SSS'in olgunlaşma dönemlerinin erken evrelerinde olmaktadır. GH ayrıca IGF-1'in postnatal sentezi ve üretiminin ana düzenleyicisidir (111).

GH'un SSS'inde fizyolojik durumu korumaya yönelik görevine ilişkin farklı bir bakış açısı ise GH'un nöronlarda nöroprotektif ve antiapoptotik etkisi olduğudur ki, bu mekanizmaların her ikisi de MS patogeneğinde yer almaktadır (12,13).

Poljakovic ve ark. (8) yaptığı çalışmada, MS hastalarının BOS'ta GH seviyeleri anlamlı derecede düşük bulunurken, IGF-1 düzeyleri açısından fark olmadığı görülmüştür. Serumda ise, IGF-1 ve GH düzeyleri açısından hasta ve kontroller arasında anlamlı fark bulunmamıştır. MS grubunda kanda GH ve IGF-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda hasta ve kontroller arasında serum GH düzeyleri açısından fark saptanmadı. Daha önceden yapılan Poljakovic ve ark. (8) yaptığı çalışmayla uyumluydu. Çalışmamızda benzer şekilde GH ve IGF-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

Glatiramer asetat uygulanan hayvanlarda lezyon bölgesinde oligodendrosit sayısında ve IGF-1 ve beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF) gibi büyüme faktörlerinin düzeylerinde önemli bir artış gözlenmiştir (87).

İnterferon – β 1a alanlarda serum TNF- α ve IGF-1 düzeylerinin incelendiği çalışmada, tedavinin IGF-1 ekspresyonu üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı görülmüştür (113).

Çalışmamızda hastaların kullandıkları immunmodulator tedaviler ve tedavi almayanlar arasında da biyokimyasal değişkenler açısından anlamlı farklılık

saptanmadı. Sonuçlar daha önce MS'li hastalarda ve özellikle interferon- β kullananlarda IGF-1, IGFBP-3 düzeylerinin kontrollere göre yüksek bulunduğu çalışmadan farklı, interferon- β 1a alan MS hastalarında IGF-1 düzeylerinin değişmediği çalışma ile uyumluydu. Ancak hasta grubumuzun %46'sının herhangi bir immunmodulator tedavi almıyor olması da göz önünde bulundurulmalıdır.

Tiroid hormonlarının, oligodendrosit prekürsör hücrelerinin farklılaşması ve olgunlaşmasının normal zamanlaması için gerekli olduğu bilinmektedir (114). Aksonal patolojiye karşı da nöroprotektif etkileri gösterilmiştir. Hücre siklusunu durduran mekanizma, terminal farklılaşma ve miyelin üretimi tiroid hormonuna ihtiyaç duyar (115). Genetik olarak modifiye edilmiş hayvanlardaki çalışmalar (örneğin hipotiroidik hayvanlardaki miyelinizasyon analizi) tiroid hormonlarının oligodendrositler üzerinde ve bunların olgunlaşmasında in vivo önemli rol oynayabildikleri ile ilgili çokça kanıt sunmaktadır (116).

Karni ve ark. (117) MS'li hastalarda tiroid hastalığı prevalansını incelemek için kontrollü prospektif bir çalışma gerçekleştirmiş ve MS'li kadın hastalarda tiroid hastalıklarının kadın kontrol gruplarına göre en az 3 kat daha sık olduğunu bulmuşlardır. MS hastalarında hipotiroidizm, hipertiroidizmden daha sık görülür. (118).

Fernandez ve ark. (119) çalışmasında, deneysel ensefalomyelitli kronik demiyelinizasyon modelinde tiroid hormonunun hastalığın akut fazında uygulandığında platelet derived growth faktör- α reseptörünün düzeyini arttırdığı, miyelin basic proteinin mRNA seviyesini ve protein miktarını normale getirdiği saptanmıştır. Aynı zamanda miyelin tabakalarını erken ve morfolojik olarak düzelttiği ve tiroid hormonu aksonal patolojiye karşı nöroprotektif etkisinin olduğu da belirlenmiştir.

Bizim çalışmamızda hasta grubunun TSH değerlerinin kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuş olması MS'de oligodendrosit olgunlaşmasındaki yetersizlikte yer alan faktörlerden biri olabilir. Ancak bu düşüklük hastalığın kendine ait değişkenleri (hastalık süresi, EDSS, atak sayısı vs.) ile herhangi bir ilişki göstermemiştir.

Biz bu çalışmada, RRMS'li 100 hasta ve eşlenmiş 100 kontrolde, serum IGF-1, IGFBP-3, GH, TSH düzeylerini inceleyerek hastalık seyri ve immunmodulator tedavi

ile ilişkilerini değerlendirmeyi amaçladık. Sonuç olarak hasta ve kontroller arasında serum GH ve IGF-1 düzeyleri bakımından istatistiksel olarak fark görülmemiştir. TSH ve IGFBP-3 açısından ise grupların farklı olduğu görülmüştür. Hastaların kullandıkları immunmodulator tedaviler ve tedavi almayanlar arasında da biyokimyasal değişkenler açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hasta grubunda yaş, atak sayısı, hastalık süresi ve EDSS düzeylerinde artış ile IGF-1 düzeylerinin azaldığı saptanmıştır. Yaş ve EDSS artışı ile yine IGFBP-3'ün azaldığı gözlenmiştir. Genel karşılaştırmada ise hasta grubunun IGFBP-3 değerleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Hasta grubunda IGFBP-3'ün düşük olması, ortamda IGF-1 olsa da, serumda yeterli taşınmaması ve yarılanma ömrünün azalarak hedef dokuda reseptöre bağlanması ve etkilerinin yeterli görülememesine neden oluyor olabilir. Bu durumun remiyelinizasyon sürecinde ve nöroprotektivitede yetersizlikle sonuçlanabileceği düşüncesindeyiz. Ayrıca hastalığın ciddiyetinin bir göstergesi olan EDSS artışı ile IGFBP-3 düzeylerinin azalması hastalığın ileri dönemlerindeki progresyon ve tam düzelmeyen ataklarla açıklanabilir. Yine hasta grubunun TSH değerleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Hasta grubunda TSH değerlerinin düşük olması tiroid hormonlarının, IGF-1 ve diğer büyüme faktörleri üzerine regüle edici etkisi olduğu düşünüldüğünde, bunun ayrıntılı hormon çalışmaları ile desteklenmesi gerektiği düşüncesindeyiz. TSH değerleri hastalığın ciddiyeti veya biyokimyasal değişkenlerle ilgili herhangi bir ilişki göstermemiştir. Bu biyokimyasal değerlerin, yeni çalışmalarda atak öncesi, atak dönemi ve atak sonrasında karşılaştırmalı değerlendirilmesinin, ayrıca BOS incelemelerinin de yer aldığı ileri incelemelerin daha güvenilir sonuçlar elde edilmesini sağlayacağı fikrindeyiz.

6. SONUÇLAR

- 1) RRMS'li hastalar ile kontrol grubu arasında serum GH, IGF-1 düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı.
- 2) RRMS'li hastalarda serum TSH, IGBP-3 düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük bulundu.
- 3) Hastaların kullandıkları immunmodulator tedaviler ve tedavi almayanlar arasında da biyokimyasal değişkenler açısından anlamlı farklılık saptanmadı.
- 4) Her iki grupta da GH ve IGF-1 arasında pozitif korelasyon saptandı.
- 5) Hasta grubunda yaş, atak sayısı, hastalık süresi ve EDSS düzeylerinde artış ile IGF-1 düzeylerinin azaldığı saptandı.
- 6) Hastalarda yaş, atak sayısı ve EDSS artışı ile yine IGF-1'ün azaldığı gözlemlendi.

7. KAYNAKLAR

1. Arlı, B: Multipl Sklerozlu Hastalarda Fraktalkin Reseptör(Cxcr1) Polimorfizmi. Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı. Ankara 2008, s.1.
2. Lindsay K.W, Bone I. Multiple Sclerosis In: Neurology and Neurosurgery Illustrated (2nd ed.) USA, Churchill-Livingstone, 1997:497-505.
3. Rieckmann P, Albrecht M, Kitze B. Tumor necrosis factor-alpha messenger RNA expression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis is associated with disease activity. Ann Neurol. 1995;37:82-88.
4. Neuhaus O, Hartung H.P. In search of a disease marker: the cytokine profile of primary progressive multiple sclerosis. Multiple Sclerosis. 2001;7:143-144.
5. Debruyne J, Philippe J. Relapse markers in multiple sclerosis: are in vitro cytokine production changes reflected by circulatory T-cell phenotype alterations. Multiple Sclerosis. 1998;4:193-197.
6. Khoury S.J, Orav E.J. Changes in serum levels of ICAM and TNF-R correlate with disease activity in multiple sclerosis. Neurology. 1999;53:758-764.
7. Chofflon M, Fellay B. Monitoring multiple sclerosis course and activity with TNF-alpha. Multiple Sclerosis. 1998;4:188-192.
8. Poljakovic Z., Zurak N., Brinar V, Korsic M, Basic S. and Hajnsek S. Growth hormone and insulin growth factor – I levels in plasma and cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. Clinical Neurology and Neurosurgery. 2006;108:255-258.
9. Dubois-Dalcq M, Murray K. Why are growth factors important in oligodendrocyte physiology. Pathol Biol. 2000;48:80–86.
10. McMorris F, Smith T, DeSalco S. Insulin-like growth factor I/somatomedin C: a potent inducer of oligodendrocyte development. Proc Natl Acad Sci USA. 1986;83:822–826.

11. Ajo R, Cacicedo L, Navarro C, et al. Growth hormone action on proliferation and differentiation of cerebral cortical cells from fetal rat. *Endocrinology*. 2003;144:1086–1097.
12. Schneider H, Pagotto U, Stalla G. Central effects of the somatotropic system. *Eur J Endocrinol*. 2003;149:377–392.
13. Ozawa K, Suchanek G, Breitschopf H, et al. Patterns of oligodendroglia pathology in multiple sclerosis. *Brain*. 1994;117:1311–1322.
14. Prineas J, Kwon E, Goldenberg P, et al. Multiple sclerosis: oligodendrocyte proliferation and differentiation in fresh lesions. *Lab Invest*. 1989;61:489–503.
15. Çömez Y: Multipl Skleroz ve Otoimmünite. Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Nöroloji Kliniği. İstanbul 2006, s.3.
16. Richard W Orrell. Multiple Sclerosis: The History of a Disease. *J R Soc Med*. 2005;98(6):289
17. Aeron E Miller, Fred D Lublin, Patricia K Coyle. Multiple Sclerosis in Clinical Practice. London, Taylor & Francis Group, 2003:1-29.
18. Revel M. Interferon- β in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Pharmacol Ther*. 2003;100:49-62.
19. Walter G. Bradly, Robert B. Daroff, Gerald M. Fenichel, et al. Neurology in Clinical Practice. In: Michael J. Olek, David M. Dawson (eds), Multiple Sclerosis and Other Inflammatory Demyelinating Diseases of the Central Nervous System (3rd ed). Woburn, Butterworth-Heinemann, 2000:1431-65.
20. Mirza M. Multipl Sklerozun etyoloji ve epidemiyolojisi. *Erciyes Tıp Dergisi*. 2002;24:40-7.
21. Lewis P. Rowland. Merritt's Neurology. In: James R. Miller (eds), Multiple Sclerosis (10th ed). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000:77-92.
22. Işık M: Relaps ve Remisyonla Seyreden Multipl Skleroz Olgularında, Serum Sitokin ve Nitrik Oksit Düzeyleri MR Görüntüleme ve Klinik ile Korelasyon. Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı. Kayseri 2006, s.3

23. Laily TA. Epidemiology of multiple sclerosis. *Br Med J.* 1980;26:247-248.
24. Mei IAF, Ponsonby AL, Dwyer T, Blizzard L, Simmons R, VTaylor B, et al. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *BMJ.* 2003;9:312- 316.
25. Maya R, Gershwin ME, Shoenfeld Y. Hepatitis B virus (HBV) and autoimmune disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2008;34(1):85-102.
26. J Nikoskelainen, M Panelius, and A Salmi. E.B. virus and multiple sclerosis. *Br Med J.* 1972 14;4(5832):111.
27. Bradley W.G, Daroff R.B. Multiple Sclerosis and Other Inflammatory Demyelinating Diseases of the central Nervous System. In; *Neurology in Clinical Practice.* (3th ed). USA, Butterworth-Heinemann, 2000:1431-1463.
28. Wilier J.C, Ebers G.C. Susceptibility to multiple sclerosis: interplay between genes and environment. *Current Opinion in Neurology.* 2000;13:241-247.
29. Saud A, Miller J.R. Multiple Sclerosis. In: Rowland Lp, ed. *Merritt's Textbook of Neurology.* (9th ed). USA, Williams and Wilkins Co, 1995:804-824.
30. Conlon P, Oksenberg J.R. The immunobiology of multiple sclerosis: An autoimmune disease of the central nervous system. *Neurobiology of Disease.* 1999;6:149-166.
31. Mastermann T, Ligers A. HLA-DR15 is associated with lower age at onset in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2000;48:211-219.
32. Compston A, Ebers G, Lassmann H. *Mc Alpine's Multiple Sclerosis.* (3th ed). Churchill Livingstone, 1999:30-32.
33. Gilroy J. *Temel Nöroloji. Türkçe 1. baskı (çev. Karabudak R.)* Ankara: Güneş Kitabevi, 2002:199-224.
34. Kieseier BC, Hemmer B, Hartung HP. Multiple sclerosis - novel insights and new therapeutic strategies. *Curr Opin Neurol.* 2005;18:211-220.
35. C. Stadelmann, W. Bruck, Interplay between mechanism of damage and repair in Multiple Sclerosis. *J. Neurol.* 2008;255:12-18.

36. Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH. Axonal damage in acute Multiple sclerosis lesions. *Brain*. 1997;120:393-399.
37. 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.
38. C. Stadelmann, W. Bruck, Interplay between mechanism of damage and repair in Multiple Sclerosis. *J. Neurol*. 2008;255:12-18.
39. Terlemez İ: Multiple Skleroz'lu Hastalarda Serum Matrix Metalloproteinaz-8, Matrix Metalloproteinaz-2, Timp-1 Ve Timp-2 Düzeylerinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı. Sivas 2009, s.16,17.
40. W. Ian McDonald, John H. Noseworthy. Multiple Sclerosis 2. In: Roland Martin, Claudia F. Lucchinetti, W. Brück, (eds). *Immunology, Pathology and Pathogenesis*. Philadelphia, Butterworth-Heinemann, 2003:33-113.
41. Prat E, Martin R. The immunopathogenesis of multiple sclerosis. *J Rehabil Res Dev*. 2002;39:187-99.
42. Kleine TO, Zwerenz P, Graser C, Zofel P. Approach to discriminate subgroups in multiple sclerosis with cerebrospinal fluid (CSF) basic inflammation indices and TNF-a, IL-1 β , IL-6, IL-8. *Brain Res Bull*. 2003;61:327-46.
43. Prat E, Martin R. The immunopathogenesis of multiple sclerosis. *J Rehabil Res Dev*. 2002;39:187-199.
44. Gironi M, Bergami A, Brambilla E, et al. Immunological markers in multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2000;21(4 Suppl 2):871-875.
45. Martino G, Furlan R, Brambilla E, et al. Cytokines and immunity in multiple sclerosis: the dual signal hypothesis. *Neuroimmunol*. 2000;109:3-9.
46. Işık N, Multipl Skleroz İmmünpatogenezi, *Türk Nöroloji Dergisi* 2009;15 (Ek3):1-6
47. Bar-Or A, Oliveira EM, Anderson DE, et al. Molecular pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 1999;100:252-9.

48. Elovaara I, Ukkonen M, Leppakynnas M, et al. Adhesion molecules in multiple sclerosis: relation to subtypes of disease and methylprednisolone therapy. *Arch Neurol.* 2000;57:546-51.
49. Javed A, Reder AT. Therapeutic role of beta-interferons in multiple sclerosis. *Pharmacol Ther.* 2006;110:35-56.
50. Wolswijk G Chronic Stage Multiple Sclerosis Lesions Contain a relatively quiescent population of oligodendrocyte precursor cells. *J Neurosci* 1998; 18 (2):601-609.
51. Compston A, Ebers G, Lassmann H. *Mc Alpine's Multiple Sclerosis.* (3th ed). Churchill Livingstone, 1999:77-82.
52. Sharief MK. Cytokines in multiple sclerosis: pro-inflammation or pro remyelination *Multiple Sclerosis*, 1988;4:169-173.
53. Scolding N, Franklin R. Oligodendrocyte progenitors are present in the normal adult human CNS and in the lesions of multiple sclerosis. *Brain.* 1998;121:2221-2228.
54. Wolswijk G. Oligodendrocyte survival, loss and birth in lesions of chronic-stage multiple sclerosis. *Brain.* 2000;123:105-115.
55. Lance D. Blumhardt. *Dictionary of Multiple Sclerosis.* London, Taylor & Francis Group, 2004:126-127.
56. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2005;58:840-846.
57. Sigliti-Henrietta Pelidou, S. Giannopoulos, S. Tzavidi, G. Lagos. Multiple Sclerosis presented as clinically isolated syndrome: The need for early diagnosis and treatment. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2008;4(3):627-630.
58. Erhan Oğul. Egemen İdiman, Ö. Faruk Turan. *Klinik Nöroloji.* İstanbul, Nobel & Güneş, 2002:159-185.
59. Grimaud J, Barker GJ, Wang L. Correlation of magnetic resonance imaging parameters with clinical disability in multiple sclerosis: a preliminary study. *J Neurol.* 1999;246:961-967.

60. Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF. MRI in the diagnosis of MS: A prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding and CT. *Neurology*. 1988;38:180-185.
61. Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R et al. Assessment of MRI criteria for diagnosis of MS. *Neurology*. 1993;43:2625-2631.
62. Poser CM, Paty PW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. 1983;13:227-31.
63. O'Connor. Key Issues in the Diagnosis and treatment of multiple sclerosis: an overview. *Neurology*. 2002;59 (supp13):51-53.
64. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. *Diagnosis and differential diagnosis in Multiple Sclerosis in clinical practice*. Martin Dunitz Ltd London and New York. 2003;55-102.
65. Rieckmann P, Toyka K.V. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis. *European Neurology*. 1999;42:121-127.
66. Chofflon M. Recombinant human interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a review of the major clinical trials. *European Journal of Neurology*. 2000;7:369-380.
67. Yüceyar A.N. Multipl Sklerozda İmmünmodülatör Tedavi. *Türk Nöroloji Dergisi*. 2009;15 (Ek 3):44-51.
68. Kurtzke JE. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33:1444-1452.
69. Cohen P and Rosenfeld RG. Growth regulation In: Griffin JE and Ojeda SR (eds) *Textbook of Endocrine Physiology* (4th ed) Oxford. 2000;286-302.
70. Günöz H. Büyüme Bozuklukları, *Pediatric Endocrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları* (1.Basım). 2003:68-73.
71. LeRoith D. Seminars in medicine of the Beth Israel Deaconess Medical Center. Insulin-like growth factors. *N Engl J Med*. 1997;336:633-640.

72. Goodman-Gruen D, Barrett-Connor E. Epidemiology of insulin-like growth factor-I in elderly men and women. The Rancho Bernardo Study. *Am J Epidemiol.* 1997;145:970–976.
73. Liu X, Yao DI, Bondy CA, Brenner M, Hudson LD, Zhou J, et al. Astrocytes Express insulin-like growth factor-I (IGF-I) and its binding protein, IGFBP-2, during demyelination induced by experimental autoimmune encephalomyelitis. *Mol Cell Neurosci.* 1994;5:418-430.
74. Clark R., The somatogenic hormones and insulin like growth factor 1: stimulators of lymphopoiesis and immune function. *Endocrinol. Rev.* 1997;18:157-179.
75. Guan J, Bennet L, Gluckman P.D, Gunn A.J: Insulin-Like Growth Factor and Post-Ischemic Brain injury. *Progress in Neurobiology.* 2003;70:443-462.
76. Guan J, Miller O.T, Waugh K.M, McCarthy D.C, Gluckman P.D: Insulin-Like Growth Factor-1 Improves Somatosensory Function and Reduced the Extent of Cortical Infarction and Ongoing Neuronal Loss After Hypoxia-Ischemia in Rats. *Neuroscience.* 2001;105:299-306.
77. Kooijman R. Regulation of Apoptosis by Insulin-Like Growth Factor (IGF)-1. *Cytokine&Growth Factor Reviews.* 2006;17:305-323.
78. Ferry RJ Jr, Cerri RW, Colen P. Insulin-like growth factors binding proteins: New functions. *Hor Res* 1999;51:53-67.
79. Mastermann T, Ligers A. HLA-DR15 is associated with lower age at onset in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2000;48:211-219.
80. Akgül A. Tıbbi Araştırmalarda İstatistiksel Analiz Teknikleri, Ankara, Emek Ofset, 2005:s.328-330.
81. Compston A, Coles A. Multiple Sclerosis. *Lancet.* 2002;359:1221–1231.
82. Bjartmar C, Trapp BD. Axonal and neuronal degeneration in multiple sclerosis, mechanisms and functional consequences. *Curr. Opin. Neurol.* 2001;14:271–278.
83. Ah-Sue J.: Alterations of growth factors in an animal model of multiple sclerosis: a focus on insulin-like growth factor-1. The Degree of Master Thesis, University of Calgary 2006, s.28-31

84. Raine CS, Scheinberg L, Waltz JM. Multiple sclerosis. Oligodendrocyte survival and proliferation in an active established lesion. *Lab Invest* 1981;45:534-546.
85. Prineas JW, Kwon EE, Goldenberg PZ, Ilyas AA, Quarles RH, Benjamins JA, et al. Multiple sclerosis. Oligodendrocyte proliferation and differentiation in fresh lesion. *Lab Invest.* 1989;61:489-503.
86. Patrikios P, Stadelmann C, Kutzelnigg A, Rauschka H, Schmidbauer M, Laursen H, et al. Remyelination is extensive in a subset of multiple sclerosis patients. *Brain.* 2006;129:3165-72.
87. Wee Yong V. Prospects of repair in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences.* 2009;277:16-18.
88. Imitola J, Makhlof T, Khoury SJ. Role of neural stem and oligodendrocyte progenitor cells in demyelinating diseases: insights into disease mechanisms and therapeutic potential; Disorders of myelin in the central and peripheral nervous system. (Dangond F., eds) Woburn MA, Butterworth Heinemann, 2002;57-81.
89. Harvey AR, Kendall CL, Sykova E. The status and organization of astrocytes, oligodendroglia and microglia in grafts of feta. *Neurosci Lett.* 1997;228:58-62.
90. Gveric D, Cuzner ML, Newcombe J. Insulin-like growth factors and binding proteins in multiple sclerosis plaques. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1999;25(3):215-225.
91. Spagnoli A. and Rosenfeld R.G. Insulin – like growth factor binding proteins. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabet.* 1997;4:1-9.
92. Clark R. The somatogenic hormones and insulin-like growth factor-1: stimulators of lymphopoiesis and immune function. *Endocrine Rev.* 1997;18 (2):157-179.
93. Eva Carro, Inacio Torres-Aleman. Serum Insulin-Like Growth Factor 1 in Brain Function. *Keijo J. Med* 2006;55(2):59-63.
94. Ye P, Carson J. and D'Ercole A.J. In vivo actions of insulin like growth factor-1 (IGF-1) on brain myelination: studies of IGF-1 and IGF binding protein -1 (IGFBP-1) transgenic mice. *J Neurosci.* 1995;15:7344-7356.

95. Mason JL, Ye P, Suzuki K, D'Ercole AJ, Matsushima GK. Insulin-like growth factor-1 inhibits mature oligodendrocyte apoptosis during primary demyelination. *J Neurosci.* 2000;20(15):5703-5708.
96. Yao D, Liu X, Hudson LD, Webster HD. Insulin-like growth factor-I given subcutaneously reduces clinical deficits, decreases lesion severity and upregulates synthesis of myelin proteins in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Life Sci.* 1996;58(16):1301-1306.
97. Liu X, Mashour GA, Webster HF, Kurtz A. Basic FGF and FGF receptor 1 are expressed in microglia during experimental autoimmune encephalomyelitis: temporally distinct expression of midkine and pleiotrophin. *Glia* 1998;24(4):390-397.
98. Lovett- Racke AE, Bittner P, Cross AH, Carlino JA, Racke MK. Regulation of experimental autoimmune encephalomyelitis with insulin-like growth factor (IGF-1) and IGF-1/IGF-binding protein-3 complex (IGF-1/IGFBP3). *J Clin Invest.* 1998;101(8):1797-804.
99. Genoud S, Maricic I, Kumar V, Gage FH. Targeted expression of IGF-1 in the central nervous system fails to protect mice from experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol.* 2005;168 (1-2):40-5.
100. Carson M.J., Behringer R.R., Brinster R.L. and McMorris F.A. Insulin-like growth factor 1 increases brain growth factor and central nervous system myelination in transgenic mice. *Neuron.* 1993;10(7):29-740.
101. Warburton C. Powell- Braxton L. Mouse models of IGF-1 deficiency generated by gene targeting. *Receptor.* 1995;5:35-41.
102. Torres- Aleman I, Barrios V and Berciano K. The peripheral insulin-like growth factor system in amyotrophic lateral sclerosis and in multiple sclerosis. *Neurology.* 1998;50:772-776.
103. Wilczak N, Schaaf M, Bredewold R, Streefland C, Telken A, De Keyser J. Insulin-like growth factor system in serum and cerebrospinal fluid in patients with multiple sclerosis. *Neuroscience Letters.* 1998;257:168-170.
104. Wilczak N, Ramsarasing GSM, Mostert J, Chesik D and De Keyser J. Serum levels of insulin-like growth factor binding protein-3 in relapsing and primary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis.* 2005;11:13-15.

105. Hosback S, Hardiman O, M Nolan C, AC Doyle M, Gorman G, Lynch C, et al. Circulating insulin, like growth factors and related binding proteins are selectively altered in amyotrophic lateral sclerosis and multiple sclerosis. *Growth Hormone & IGF Research*. 2007;17:472-479.
106. Li H, Sun H, Qian ZM. The role of the transferrin –transferrin receptor system in drug delivery and targeting. *Trends Pharmacol Sci*. 2002;23:206-209.
107. Firth SM, Baxter RC. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. *Endocr Rev*. 2002, 23:824-854.
108. Modric T, Silha JV, Shi Z, Gui Y, Suwanichkul A, Durham SK, et al. Phenotypic manifestations of insulin-like growth factor binding protein-3 overexpression in transgenic mice. *Endocrinology*. 2001;142:1958-1967.
109. Rensink AA, Gellekink H, Otte- Holler I, Ten Donkelaar HJ, de Waal RM, Verbeek MM et al. Expression of the cytokine leukemia inhibitory factor and pro-apoptotic insulin-like growth factor binding protein 3 in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2002;1014:525-533.
110. Ajo R, Cacicedo L, Navarro C, et al. Growth hormone action on proliferation and differentiation of cerebral cortical cells from fetal rat. *Endocrinology*. 2003;144:1086–1097.
111. Harvey S, Hull K. Neural growth hormone: an update. *J. Mol Neurosci* 2003;20:1-14.
112. Schneider H, Pagotto U, Stalla G. Central effects of the somatotropic system. *Eur J Endocrinol*. 2003;149:377–392.
113. Lus G, Di Biase G, Fratta M, Maniscalco G and Cotrufo R., Tumor Necrosis Factor- α and Insulin-Like Growth Factor-1 Levels in Patients with Relapsing- Remitting Multiple Sclerosis Receiving Interferon- β 1a, *Journal of Interferon & Cytokine Research*. 2009;29:255-261.
114. Rogister B, Ben-Hur T, Dubois-Dalcq M. From neural stem cells to myelinating oligodendrocytes. *Mol. Cell. Neurosci*. 1999;14:287–300.
115. Durand B, Raff M. A cell-intrinsic timer that operates during oligodendrocyte development. *BioEssays*. 2000;22:64–71.

116. Baas D, Legrand C, Samarut J, Flamant F. Persistence of oligodendrocyte precursor cells and altered myelination in optic nerve associated to retina degeneration in mice devoid of all thyroid hormone receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002; 99:2907–2911.
117. Karni A, Abramsky O. Association of MS with thyroid disorders. *Neurology*. 1999;53:883–885.
118. Niederwieser G, Buchinger W, Bonelli R.M, Berghold A, Reisecker F, Koltringer P, et al. Prevalence of autoimmune thyroiditis and non-immune thyroid disease in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2003;250:672–675.
119. Fernandez M, Giuliani A, Pirondi S, D’Intino G, Giardino L, Aloe L, et al. Thyroid hormone administration enhances remyelination in chronic demyelinating inflammatory disease. *Neuroscience*. 2004;101:16363-16368.

8. EKLER

Ek: 1- Araştırma Başvuru Onayı

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ ETİK KURULU
MEDICAL ETHICS COMMITTEE OF MEDICAL FACULTY, UNIVERSITY OF GAZİANTEP
GAZİANTEP-TÜRKİYE

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMA ADI	Relapsing Remitting Multiple Skleroz (RRMS) da TSH, GH, IGP-1, IGFBP-2, IGFBP-3 düzeyleri ve immunmodulator tedavi ile ilişkisi				
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI/ADI	Yrd.Doç.Dr.Aylin AKÇALI G.Ü. Tıp Fak., Nöroloji A.D. Öğretim üyesi				
	KOORDİNATÖR MERKEZ					
	DESTEKLEYİCİ FIRMA					
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Değişiklik No/ Tarihi	Dili			
	PROTOKÖL	-	Türkçe			
	ARAŞTIRICI BROŞURU	-	Türkçe			
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLURU	-	Türkçe			
OLGU RAPOR FORMU	-	Türkçe				
ÇALIŞMA ESASI	İYİ KLİNİK UYGULAMALAR KLAVUZU					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:05-2009 / 137		Tarih: 21/05/2009			
	Fakültemiz Nöroloji Anabilim Dalında yapılması planlanan ve yukarıda adı geçen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgelerin araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak 21.05.2009 tarihli Etik Kurul toplantısında incelenmesi sonucunda uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı /Adı/ Soyadı Etik Kurul Üyesi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	
Doç. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ Başkan	Farmakoloji	Gaziantep Üniv. Tıp Fak. Farmakoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof.Dr.Mümin NEYAL Başkan Yardımcısı	Nöroloji	Gaziantep Üniv. Tıp Fak. Nöroloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof.Dr.Levent ELBEYLİ	Göğüs Cerrahi	Gaziantep Üniv. Tıp Fak. Göğüs Cer.A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof.Dr.Suna ERKİLİÇ Üye	Patoloji	Gaziantep Üniv.Tıp Fak. Patoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç.Dr.Özlem KESKİN Üye / Raportör	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Gaziantep Üniv. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç.Dr.Sadrettin PENÇE Üye	Fizyoloji	Gaziantep Üniv.Tıp Fak. Fizyoloji A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç.Dr.M.Cemil SAVAŞ Üye	Gastroenteroloji	Gaziantep Üniv. Tıp Fak. İç Hast.A.D. (Gstr.B.D.)	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. İsmail GEYİKÇİ ÇİMENCI Üye	Biyokimya ve Klinik Biyokimya	Gaziantep Üniv. Tıp Fak. Biyokimya ve Klinik Biyokimya A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Uzm.Ecz.H.Zühal ÖNGEN Üye	Eczacılık	Türk Eczacılar Birliği S.Bölge Gaziantep Eczacılar Odası	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	

* Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma

Ek: 2- Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

LÜTFEN BU DÖKÜMANI DİKKATLİCE OKUYUNUZ ve ANLAMADIKLARINIZI HEKİMİNİZE SORUNUZ

Sayın(hastanın ismi ve soyismi)
“.....**Relapsing Remitting Multipl Skleroz (RRMS) da TSH, GH, IGF-1, IGFBP-3 düzeyleri ve immünmodulator tedavi ile ilişkisi**

.....” isimli bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırma hakkında ayrıntılı bilgi almanız, bu araştırmanın niçin yapıldığını, nasıl yapılacağını ve bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları ve riskleri bilmeniz ve bu formda bahsi geçen konuları anlamanız gereklidir. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz doktorunuza sorunuz.

Araştırmaya katılmak yada katılmamak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Bir çalışmaya katıldıktan sonra herhangi bir zamanda fikrinizi değiştirdiğiniz takdirde ilgili doktorunuza bilgi vererek çalışmadan çıkma hakkınız vardır. Çalışmaya katılmadığınız veya çalışmadan çıkma kararı verdiğiniz takdirde de bu kararınızdan dolayı herhangi bir zarar görmeyeceğinizden ve tedavinizin bilinen en iyi şekilde ve yöntemlerle yapılmaya devam edileceğinden emin olun.

Bu çalışmadan elde edilen bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır.

Kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır.

Bu çalışmaya katılmaya karar verdiğinizde hekiminizin size anlatacağı işlemlere katılmayı kabul ettiğinizi, çalışma süresince hekiminizin gelmenizi istediği tarihlerde hekiminizle görüşmek üzere kontrole gelmeyi ve hekiminizin çalışma süresince size yapacağı önerilere (örneğin bazı ilaçları almamanız gibi) uyacağınızı kabul ettiğinizi; İlgili hekimin gerek gördüğü takdirde sizi çalışmadan çıkarabileceğini de lütfen aklınızda tutunuz.

Çalışma esnasında herhangi bir istenmeyen durumla karşılaştığınızda doktorunuz...Yrd.Doç.Dr.Aylin Akçalı'ya 360 60 60 76382 .nolu telefon aracılığı ile ulaşabilirsiniz.

Size katılmanız için teklif edilen çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından tarih ve no ile onaylanmıştır. Bu çalışma hastalığınızın nedenleri, oluş biçimi, komplikasyonları ve/veya tedavi yaklaşımlarının sonuçlarını değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Sonuçları sizin tedavinizde herhangi bir değişikliğe neden olmayabilir. Ancak zaman içinde bilgilerin değerlendirmesi tamamlandığında size yada benzer hastalığı olan kişilere tıbbi yaklaşımın iyileştirilmesine katkıda bulunabilir.

Hamilelerle yapılacak çalışmalarda önemli kısıtlamalar mevcuttur. Bu nedenle hamile olma yada çalışma bitinceye kadar hamile kalma ihtimaliniz varsa bunu doktorunuza mutlaka ve açıkça bildirmelisiniz.

Çalışma boyunca yapılacak rutin uygulamaların dışında kalan işlemler için sizden herhangi ek bir ücret talep edilmeyecektir; size herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma Sorumlusu

(Yrd.Doç.Dr.Aylin Akçalı,Nöroloji AD Öğretim üyesi)

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Çalışmanın Adı: Relapsing Remitting Multipl Skleroz (RRMS) da TSH, GH, IGF-1, IGFBP-2, IGFBP-3 düzeyleri ve immünmodulator tedavi ile ilişkisi

Çalışmanın Amacı: Bu çalışmada Multipl sklerozlu hastalarda hastalıkla ilişkili olduğu düşünülen peptidlerle ilgili bir kan çalışması yapılacaktır. Bu işlem esnasında nadiren kan alınan yerde morarma, işlem sırasında acı duyulması olabilir. Böyle bir durumla karşılaştığınızda aşağıda adı ve adres bilgileri olan doktorunuza başvurabilirsiniz.

Ben,, [gönüllünün adı, soyadı **Kendi el yazısı ile**] yukarıdaki metni okudum ve katılmam istenen ‘**Relapsing Remitting Multipl Skleroz (RRMS) da TSH, GH, IGF-1, IGFBP-3 düzeyleri ve immünmodulator tedavi ile ilişkisi**’ isimli çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı. Bu çalışmayı istediğim zaman bırakabileceğimi ve bıraktığım zaman tedavimi üstlenenlerin benim tedavimi bilinen en iyi şekilde ve yöntemlerle sürdürmeye devam edeceğini anladım.

Bu koşullarda söz konusu çalışmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı (çocuğumun / vasisi olduğum (hastanın ismi) bu çalışmaya katılmasını) kabul ediyorum.

GÖNÜLLÜ	
Adı Soyadı: Adresi:	Telefon : İmza
VELİ, VASİ VEYA VEKİL (18 yaşından küçük olanlar için)	
Adı Soyadı: Adresi:	Telefon : (0) İmza:
Yakınlığı:	
ARAŞTIRMACI	
Adı Soyadı: Adresi:	Telefon : (0) Faks : (0) İmza
TANIK:	
Adı Soyadı: Görevi Adresi:	Telefon : (0) Faks : (0)

NOT:	İmza
------	------

Not: Bu formun bir kopyası gönüllüde kalacak, diğer kopyası hasta dosyasına yerleştirilecek, üçüncü kopya ise sorumlu araştırıcı tarafından araştırma belgeleriyle birlikte saklanacaktır. Sağlıklı gönüllülerden alınacak onam formunun bir kopyası gönüllüde kalacak, ikinci kopyası ise araştırma belgeleriyle birlikte sorumlu araştırıcı tarafından saklanacaktır.
