

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI İZMİR ATATÜRK EĞİTİM
VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
1.BİYOKİMYA VE KLİNİK BİYOKİMYA
ŞEF: UZM. ECZ. Füsun ÜSTÜNER

**MULTİPL SKLEROZDA OLİGOKLONAL BAND
VE IgG İNDEKSİNİN, MRG VE UYARILMIŞ
POTANSİYELLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
HAMİT YAŞAR ELLİDAĞ**

2009

İÇİNDEKİLER

1. Giriş ve Amaç.....	5
2. Genel Bilgiler.....	6
2.1. Tanım.....	6
2.2. Tarihçe.....	6
2.3. Epidemiyoloji.....	7
2.4. Patofizyoloji.....	11
2.5. Patoloji.....	12
2.6. İmmünpatogenez	13
2.7. Klinik özellikler	14
2.8. Tanı.....	17
2.9. Tedavi	23
2.10. Elektroforez.....	24
3. Gereç ve Yöntem.....	30
4. Bulgular.....	35
5. Tartışma.....	62
6. Sonuç ve Öneri.....	69
7. Özet.....	70
8. Kaynaklar.....	72
9. Özgeçmiş	
10.İngilizce Özet.....	
11.Ekler.....	

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri
BOS : Beyin omurilik sıvısı
CNP : 2',3'-Siklik Nükleotid 3'Fosfodiesteraz
CRP : C reaktif protein
Da: Dalton
EAE : Eksperimental allerjik ensefalomyelit
EDSS : Genişletilmiş özürölük skalası
IgA: İmmünglobulin A
IgD: İmmünglobulin D
IgG: İmmünglobulin G
IgM: İmmünglobulin M
İEF: İzoelektrik Fokuslama
KBB : Kan beyin bariyeri
MAG : Myelin associated protein
MBP : Myelin basic protein
MOG : Myelin oligodentrosit glikoprotein
MRG : Manyetik rezonans görüntölme
MS : Multipl skleroz
OKB : Oligoklonal band
OSP : Oligodendrosit-Spesifik Protein
pI: izoelektrik nokta
PLP : Proteolipid protein
PPMS : Primer progressif multipl skleroz
RF : Romatoid faktör
RRMS : Relaps remit MS
SSS: Santral sinir sistemi
SEP : Duyusal uyarılmış potansiyeller
SPMS : Sekonder progressif MS
UP : Uyarılmış potansiyeller
VEP : Görsel uyarılmış potansiyeller

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince benden yardımlarını ve desteğini esirgemeyen I. Biyokimya ve Klinik Biyokimya Şefi Sayın Hocam Uzm. Ecz. Füsun ÜSTÜNER'e teşekkür ederim.

Tezime ve eğitimime olan katkılarından dolayı Şef Yard.Uzm Ecz .Tayfur ONUR 'a ve .Uzm. Dr. Banu ARSLAN'a

Tezimin gerçekleşmesinde büyük katkılarından dolayı İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Radyoloji Şef Yard. Sayın Uzm. Dr. Nezahat ERDOĞAN'a, ve III. Nöroloji Kliniği Uzmanı Sayın Uzm.Dr. Sabiha TÜRE'ye

Asistanlık dönemimde birlikte zevkle çalıştığım, destek aldığım tüm asistan arkadaşlarım ve laboratuvar çalışanlarına teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince desteğini esirgemeyen aileme, her zaman yanında olan eşime ve doğacak olan oğlum Ali'ye sevgilerle.....

Hamit Yaşar ELLİDAĞ

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl Skleroz (MS), SSS'de inflamatuvar demiyelinizan olaylar sonucu gelişen hastalıklardan en sık görülenidir (1). Genç erişkinlerde gelişen yeti yitiminin başta gelen nedenidir (2). Yaşam süresi üzerinde sınırlandırıcı etkisi olmamasına rağmen uzun yıllar içinde gelişen yeti yitimi için bir potansiyel olduğundan sosyoekonomik sonuçları önemli düzeydedir.

MS, aksonların kısmen korunduğu oligodendrosit kaybı ve astroglial skarlaşmanın yanında çok sayıda demiyelinizasyon alanı ile karakterizedir. Bazı tipik tanımlayıcı klinik özellikleri olsa da, oldukça değişken klinik gidişi ve pek çok atipik formu vardır. Genellikle tanıyı doğrulamak ve diğer hastalıkları dışlamak için araştırma amaçlı tetkiklere ihtiyaç duyulur. Hastalık monitorizasyonu ve tedavideki gelişmeler, yeti yitimi ilerleme sürecinin yavaşlatılması konusunda umut vericidir. Hastalığın temel doğasını anlama konusunda halen kısıtlılıklar vardır ve gelecekte amaç hastalığın daha iyi kontrolü ve hasara uğramış SSS dokusunun tamiridir (1).

Multipl sklerozun tanısı nörolojik hikaye, laboratuvar bulguları ve diğer hastalıkları dışlama temeline dayanır. Günümüzde tanı için kullanılan testler, Manyetik Rezonans Görüntüleme, BOS incelemeleri ve nörofizyolojik testlerdir. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) dışında MS hastalarında en uygun anormal laboratuvar bulgusu Beyin Omurilik Sıvısında (BOS) oligoklonal band (OKB) bulunması ve artmış IgG indeksidir (56,72,84,87,89,90-92).

MS'de OKB ve İntratekal IgG sentezinin patogenezi henüz açık değildir. Biz bu çalışmada OKB paternini daha iyi anlamak ve OKB patogenezi araştırmak için OKB ve IgG indeksi ile Kranial ve Servikal MRG bulguları, Uyarılmış potansiyelleri, diğer BOS tetkikleri (BOS Protein, BOS LDH ve BOS Lökosit sayısı) ve bazı Biyokimyasal tetkikleri (Total protein, LDH, Kolesterol, HDL, LDL, Trigliserit, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, Ürik Asit, Vitamin B12, Folik Asit, CRP, RF) retrospektif olarak karşılaştırdık.

Bu konuda diğer ülkelerde birçok çalışma gerçekleştirilmişken, bizim ülkemizde onaylanmış ve sistematik çalışma yoktur.

Bu çalışmadaki amacımız hastalığın laboratuvar karakteristiğini ve OKB patogenezi daha iyi anlamak ve tanı için klinisyene yol göstermektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Santral Sinir Sistemi (SSS)'nin miyelin hastalıkları temel olarak miyelinde primer biyokimyasal anormallik (dismiyelinizan) varlığına veya miyelin ya da oligodendritik hücrelerde hasar süreci varlığına (demyelinizan) göre sınıflandırılabilir. Normal miyelinin parçalandığı demiyelinizan hastalıklar otoimmün, enfeksiyöz, toksik ve metabolik vasküler süreçleri içerir. Miyelinin oluşumunda primer bir bozukluğun olduğu dismiyelinizan hastalıklar ise pek çok kalıtsal hastalığı içerir (1).

Multipl Skleroz (MS), Optik sinirler, omurilik ve beyne ait fokal bozukluklardan oluşan ve değişken oranlarda düzeliyor yıllar içinde tekrarlayan ataklarla karakterize kronik bir hastalıktır. Nörolojik belirtiler etkilenen bölgeye ve demiyelinizasyon odağının büyüklüğüne göre çeşitlilik gösterir; bununla beraber, lezyonlar SSS'nin belirli bölgelerini tutmaya daha fazla eğilim gösterdiğinden MS için tipik olarak tanımlanan belirti ve bulgular ile radyolojik görünümler ortaya çıkabilir (3).

Yaşam süresi üzerinde sınırlandırıcı etkisi olmamasına rağmen uzun yıllar içinde gelişen yeti yitimi için bir potansiyel olduğundan sosyoekonomik sonuçları önemli düzeydedir (1).

2.2 TARİHÇE

Multipl Skleroz, 19. yüzyıl ortalarında vaka bildirimleri olarak tarif edilmeye başlanmış, 20. yüzyıl başlarında sık görülen bir klinik nörolojik tablo haline gelmiştir. Bu hastalık için genç erişkinlerde sık görülen, tekrarlayan, çok çeşitli nörolojik belirtiler ve öngörülemez hastalık seyri tarif edilmiştir (4).

Vakalarda makroskopik patoloji olarak, ak maddede çok sayıda, normal rengini kaybetmiş ve kalınlaşmış bölgelerin izlendiği belirtiliyordu. Bu makroskopik patolojiyle ilgili ilk histolojik çalışmalar 1863 yılında Eduard Rindfleisch tarafından yayınlanmıştır. Rindfleisch, MS plaklarının bir kan damarı çevresinde yerleştiğini, damar duvarındaki küçük hücrelerin arttığını ve bu görünümün kronik inflamatuvar bir patolojiyi düşündürdüğünü belirtmiştir. Ayrıca sürecin skar oluşturacak şekilde destek dokusu artışıyla birlikte olduğunu da ifade etmiştir. Bundan kısa bir süre sonra, 1868'de Charcot, topladığı 33 vaka üzerinden, bu hastalık tablosunu klinik ve nöropatolojik olarak ayrıntılı şekilde tarif etmiştir (4).

Charcot'nun tablodan bahsederken kullandığı Fransızca isim “la sclerose generalisee”dir. Bu hastalığa zaman içinde “disseminated cerebrospinal sclerosis”, “diffuse

sclerosis”, “insular sclerosis” gibi isimler verilmiştir. Hastalık için dünyanın her yerinde kullanılan “multipl skleroz” isminin kaynağı, Douglas McAlpine, Nigel Compston, ve Charles Lumsden tarafından 1955 de yayınlanan “Multiple Sclerosis” isimli kitaptır (4).

Multipl skleroz ile ilgili tanı kriterlerinin kullanımı epidemiyolojik çalışmalarla başlamıştır. İlk sınıflama, 1931 de Sydney Allison tarafından yapılmıştır (4). Bu sınıflamada hastalığın tekrarlayan özelliği ile birlikte birkaç bölgeye ait nörolojik bulgularla ortaya çıkışına zayıf bir vurgu yapılmıştır.

1965 yılında Broman ve arkadaşları tarafından beyin omurilik sıvısı bulguları tanı kriterlerine katılmıştır (5). Beyin omurilik sıvısı proteinlerinin elektroforezi ile elde edilen oligoklonal bandlar tarif edilmiştir. Beyin omurilik sıvısı proteini, hücre sayısı ve oligoklonal band varlığı çeşitli sınıflamalarda kullanılmıştır.

1960’larda deneysel tedavi çalışmaları güncellik kazandığında, araştırmacılar arasında ortak bir terminoloji kullanılmasının gereği doğmuştur. Amerikan ulusal sağlık enstitüsü bu gereği yerine getirmek amacıyla 1965’de bir panel düzenlemiş ve panele başkanlık eden George Schumacher’in adıyla yayımlanan “Schumacher kriterleri”(EK-1) çıkmıştır (6).

1972 de McAlpine ve arkadaşları, 1976 da Rose ve arkadaşları, olası multipl skleroz için tarifler yapmışlardır (4). Charles Poser 1960’lardan başlayarak, yayımlanan epidemiyolojik çalışmalardaki multipl skleroz tanısının kesinliği ile ilgilenmiştir ve 1983 yılında Poser ve arkadaşları tarafından kriterler seti yayınlanmıştır (EK-2) (7). Bu kriterler 2000 yılına kadar multipl skleroz tanısında altın standart olarak kabul edilmiştir.

Poser kriterlerinin en önemli eksiği MRG bulgularını içermemesidir. Multipl sklerozda MR görüntülemesiyle ilgili ilk çalışma 1981 de Young ve arkadaşları tarafından Lancet dergisinde yayınlamıştır. Bundan sonra MS tanısındaki öykü ve nörolojik muayeneye dayalı temel, MRG incelemelerini de içine almaya başlamıştır (8). Sonuç olarak Ian McDonald başkanlığındaki uluslararası bir komite tarafından 2001 de yeni MS tanı kriterleri oluşturulmuştur (EK-3) (9). Günümüzde de MS tanısı için halen McDonald kriterleri kullanılmaktadır.

2.3 EPİDEMİYOLOJİ

Her ne kadar MS'in kesin nedeni henüz belirlenmemişse de, bir dizi epidemiyolojik faktör net olarak ortaya konmuştur ve zaman içinde ortaya çıkabilecek etyolojik hipotezlerle bağlantısı sağlanabilir (3).

2.3.1 Başlangıç yaşı:

Pek çok çalışmada MS'in tekrarlayan formlarında ortalama ve ortanca başlangıç, yaşı 29-32'dir. Kadınlarda tepe başlangıç yaşı erkeklere göre 5 yıl daha erkendir. Primer progresif MS'in ortalama başlangıç yaşı 35-39'dur. Çok sık olmasa da MS in başlangıç; yaşı yedinci dekada kadar uzanabilir (1). Bu hastalıkta daha erken dönemdeki bazı belirtiler unutulmuş olabilir veya hastalık asla klinik bir bulgu vermemiş olabilir (pek çok kez hayatında hiç, nörolojik bir hastalık öyküsü bulunmayan kişilerin otopsilerinde tipik MS lezyonlarına rastlamıştır) (3). Gilbert ve Sadler böyle 5 olgu bildirmiş ve aslında MS sıklığının bilinenden üç kat fazla olabileceğini belirtmiştir (10). MS vakalarının %5'inde başlangıç yaşı 18 yaşından öncedir. Bu vakaların çoğu ergen yaştadır, küçük bir kısmında ise hayatın ilk dekadında başlar (1). Çocuklarda bütün olguların yüzde 0.3 ile 0.4'ü ilk dekad içinde ortaya çıkmaktadır. Hauser ve arkadaşları çocukluk çağı başlangıç üç olguyu incelediklerinde erişkin başlangıçlı olgularla aralarında herhangi bir fenotipik farklılık saptamamıştır (11). Çocukluk döneminin ötesinde ilk kez MS belirtilerinin gelişmesi riski yaşla birlikte keskin bir artış göstermekte ve yaklaşık 30 yaşında tepe noktasına ulaşır, dördüncü dekada da yüksek seyrettikten sonra hızla azalarak altıncı dekada çok düşük düzeylere ulaşmaktadır. MS'in unimodal yaşa özgü eğrisi bulunduğu ve bu eğrinin pek çok infeksiyon ve bağ dokusu hastalıklarında görülen yaşa özgü başlangıç eğrisine benzerlik gösterdiği dikkat çekicidir (3).

2.3.2 Cinsiyet dağılımı:

Özellikle otoimmün hastalıklar özellikle de MS, kadınları erkeklerden daha fazla etkiler. İnsidans ve prevalansın incelendiği 30 çalışmanın özetine göre kadın/erkek oranı 1.77/1.00'dir (1).

2.3.3 Mortalite:

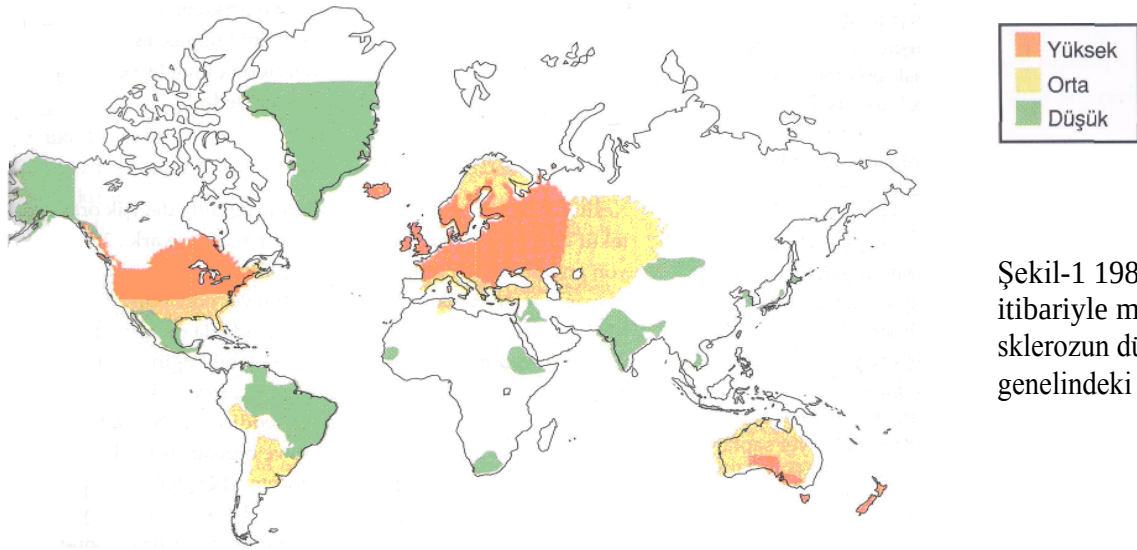
Veri toplanması ve bildiriminin kötü olması nedeniyle MS'in neden olduğu mortaliteyi belirlemek zordur. Amerika Birleşik Devletleri sağlık ve insan servislerinin raporlarına göre 1992'de MS'den ölen hasta sayısı 1900, MS'in mortalite oranı ise 0.7/100,000'dir. Toplumda tüm nedenlere bağlı ölüm yaşı ortalama 70.5 iken, MS'li hastalarda ortalama ölüm yaşı 58.1'dir. Dolayısıyla MS'li hastaların yaşam beklentisi %82.5'dir. Danimarka'da, tüm ülkenin taranmasında MS'li hastalarda tanı sonrası median sağ kalım kadınlarda 33, erkeklerde ise 28 yıl iken karşılaştırıldığı sağlıklı popülasyonda ise sırası ile 37 ve 42'dir. MS'li hastalarda yaşam beklentisi yaşı eşleştirilmiş normal kontrollere göre 10 yıl daha azdır ancak son çalışmalarda bu farkın giderek azaldığı gözlenmiştir (12). Bir başka çalışmada, İngiltere ve Gallerde 1963-1990 arası MS ölüm oranları hesaplanmıştır. Bu yıllar arasında MS'e atfedilen ölüm oranları tüm ölüm oranlarına

göre kararlı olarak azalmıştır. Sonuç olarak MS'li hastalar daha uzun yaşar hale gelmiş ve MS'li hastalarda ölümlerin yaklaşık olarak yarısının doğrudan hastalığa bağlı olduğu tahmin edilmiştir (1).

2.3.4 Coğrafi ve Irksal dağılım:

Dünyanın çeşitli bölgelerinde uzun yıllar boyunca yapılmış pek çok epidemiyolojik çalışma vardır. Ebers ve Sadovnick 45'den fazla ülkenin ve 300'den fazla coğrafi bölgenin prevalans oranlarını gösteren bir liste hazırladı (22,13). Prevalans oranları 1/100.000 ile 100/100.000 arasında değişmektedir. Hatta bazı yerlerde oranlar 200/100.000 sınırlarına kadar yaklaşmaktadır.

Kurtzke çok sayıdaki epidemiyolojik çalışma sonuçlarını toplayarak prevalans oranlarına göre yüksek, orta ve düşük prevalans oranlarını gösteren coğrafi bölgeleri belirlemiştir. Buna göre prevalans oranı $>30/100.000$ olan coğrafi bölgeler yüksek, 5-29/100.000 arasında olan coğrafi bölgeler orta ve $<5/100.000$ olan coğrafi bölgeler ise düşük prevalans alanlarını oluşturmaktadır (14) (Şekil-1).



Şekil-1 1980 itibariyle multipl sklerozun dünya genelindeki dağılımı.

Genel bir kural olarak prevalans oranları enlem derecesi ile paralel artış göstermektedir. Kuzey yarım kürede güneyden kuzeye, güney yarım kürede ise kuzeyden güneye doğru prevalans artmaktadır (13-15). Örneğin ABD'nin güneyinde oran 17/100.000

iken kuzeyde 90/100.000 'dür (13,15,22). Fakat ABD'de yapılan bir çalışma, zaman içerisinde bu kuzey güney farkının azaldığını ama istatistiksel yönden önemini koruduğunu göstermiştir (16). Birleşik İngiliz krallığında yapılan bir çalışmada prevalans oranları kuzeyde 180/100.000 iken güneyde 160/100.000 olarak bulunmuştur. Bu çalışma enlem derecesi farklılığının eskisi kadar belirgin olmasa da devam ettiğini göstermiştir (17). İskoçya'da yapılan bir başka çalışma da benzer sonuçlar vermiştir (18).

Aynı coğrafyada yaşayan fakat ırk ve etnik farklılıkları olan topluluklarda çarpıcı prevalans farklılıkları bildirilmektedir. Afrika'da yaşayan siyahlarda hastalık çok enderdir. ABD yaşayan siyahlarda insidans beyazların yarısı kadardır. Eskimolarda, Macar çingenelerinde, Avustralya'da Aborijin'lerde ve Yeni Zellanda Maori'lerde ABD Kızılderililerde, Suidilerde hastalığa karşı tam veya tama yakın bir bağışıklık söz konusudur. Aynı şekilde Doğu Asyalılar da hastalık enderdir (13,15,19-22).

Göç verileri çoğunlukla çevresel bir faktörün MS'in patogenezinde rol aldığını desteklemek amaçlı kullanılmıştır. Bu veriler, puberte yaşından sonra yüksek risk taşıyan bir alandan düşük riskli alana göç eden kimselerde önceki riskin sürdüğünü göstermektedir. Çocukluk çağında göç edenlerde ise risk yeni yaşam bölgesini andırmaktadır (1).

2.3.5 Genetik:

MS'in ailesel görülme sıklığı %3-23'tür. Birinci derecede akrabalarda %5 risk doğru bir tahmin olabilir. Kardeşte risk en yüksektir ve çocuklar, hala, teyze, amca, dayı ve kuzenlerde giderek azalmaktadır (1).

Evlat edinilmiş çocuklar, kardeşler ve ikizler üzerinde yapılmış çalışmalara karşın, MS'in bir infeksiyon hastalığı olma olasılığını kanıtlamak güçtür. Erken çocukluk döneminden başlayarak, MS'li bireylerle büyüyen çocuklarda daha fazla MS gelişmediği gösterilmiş ve hastalığın ortak yaşam çevresinden çok, genetik materyalin paylaşımı ile ilgili olduğu saptanmıştır (23).

Multipl skleroz'lu olguların bir ebeveynleri ortak olan kardeşleri, aynı indeks olgunun her iki ebeveyni ortak (bir ebeveynin ortak olduğu kardeşlerde genetik materyalin %25'i, iki ebeveynin aynı olduğu kardeşlerde genetik materyalin %50'si paylaşılır) olan kardeşleriyle yapılan çalışmalarda geçişte ebeveynin orijininin etkisi ortaya konmuştur (23-25).

Ayrıca aynı yumurta ikizlerinde, ayrı yumurta ikizlerine göre MS'e yatkınlığın arttığı belirlenmiştir (23).

Her iki ebeveyni MS'li (konjugal MS) olan çocukları inceleyen sadece 2 çalışma vardır. Bu çalışmalarda her iki ebeveyni MS olan çocuklarda risk %30,5 iken, bir ebeveyni MS olan çocukta risk %2,49'dur (23-25).

Kan akrabaları arasındaki evlilikler, birçok toplumda nadir olmakla birlikte, ülkemizde yaklaşık %20 oranında görülmektedir ebeveynleri kuzen olan ama MS'i bulunmayan, MS'li bir bireyin kardeşlerinde MS görülme riski, akraba olmayan ve MS'i bulunmayan ebeveyni olanlara göre yaklaşık dört kez daha fazladır (23,26).

2.4 PATOFİZYOLOJİ

MS'in belirti ve bulguları SSS'inde demiyelinizasyon adı verilen ve genelde aksonların göreceli olarak korunduğu patolojik sürecin yansımalarıdır. Ancak, detaylı patolojik incelemeler ve ileri manyetik rezonans görüntüleme teknikleri göstermiştir ki akut ataklarda bile MS plaklarında orta derecede akson kaybı olabilir. Son zamanlarda tanımlanmış olan hem kortikal hem de derin gri cevher yapılarındaki nöron kaybı henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Normal miyelinize aksonlar ile demiyelinize olmuş aksonların fizyolojik özelliklerinin karşılaştırılması MS'in belirti ve klinik özelliklerinin temellerini kavramada yardımcı olur (1).

Kompakt miyelin oligodendrositler lipitten zengin plazma membranıdır ve akson boyunca ilerleyen elektrik uyarıları için izolasyon görevi yapar. Miyelinize aksonlar sinir impulslarını sıçrayıcı (saltatory) tarzda yüksek güvenlik faktörü ile (eşik değerin 5-7 katı) hızlıca iletirler. Ranvier düğümünde bulunan voltaj bağımlı Na kanallarının açılmasıyla akım indüklenir. İçeri doğru Na girişi bir akım yaratır ve bu akım sonraki Ranvier düğümüne doğru hareket eder çünkü akım miyelinize internodal segmentlerden dışarı doğru çıkamaz. K⁺ kanallarının açılması akımı sonlandırır ve repolarizasyona yol açar (1).

Demiyelinizasyonun başlıca fizyolojik etkisi, sodyum kanallarının yoğunlaştığı bir Ranvier nodundan diğerine sıçrayıcı elektriksel iletiyi engellemektir. Gerek santral gerekse periferik demiyelinizan hastalıklarda gözlenen klinik bozuklukların çoğunun altında, sonuçta ortaya çıkan elektriksel transmisyon bozukluğunun yattığı düşünülmektedir. Örnek olarak, optik sinirdeki elektriksel iletide gecikme (MS hastalarında patern değişimli görsel uyarılarla belirlenir), demiyelinizasyonun patofizyolojisine dair birçok noktayı ortaya çıkarır (1).

Demiyelinizasyon süreci akut ve birkaç gün içinde reversibl iken (tutulan sinir segmentinin boyuna bağlı olarak), sinir lifindeki ileti bloğu patolojik olmaktan çok fizyolojik bir bloktur; yoksa bu kadar kısa bir sürede demiyelinizasyonun gerçekleşmesi beklenemez. İyileşme de muhtemelen lezyon ve çevresindeki ödemin ve akut inflamatuvar değişikliklerin

gerilemesi ile olmaktadır. Muhtemelen remiyelinizasyon da gelişmektedir, ancak yukarıda da belirtildiği gibi hem yavaş gelişir, hem de en iyi ihtimalle bile ancak kısmen gerçekleşir; SSS'deki işlevsel etkileri de sinir iletiminin yavaşlaması şeklindedir (3).

2.5 PATOLOJİ

MS'in en belirgin patolojik bulgusu, her ne kadar spektroskop ve patolojik çalışmalar akson kaybının da hastalık sürecinin bir parçası olabileceğini öne sürse de, aksonların kısmen korunduğu belirgin demiyelinizasyon alanlarını içeren serebral veya spinal plaklardır. MS'de beyin gros incelemesinde değişken derecelerde atrofi ve ventriküler dilatasyon görülür. İnceleme ile spinal kord düzeyinde plaklar izlenebilir (1).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmaları ile de doğrulandığı gibi, plaklar sıklıkla periventriküler beyaz cevher, beyin sapı ve spinal kord gibi yerlerde perivenüler yerleşimli gelişirler. Ancak, kortikal bölgelerde intrakortikal miyelinize lifleri etkileyecek şekilde sadece mikroskop ile görülebilen çok sayıda küçük plak vardır (1).

Akut MS'in en erken bulgularından biri MRG ile gösterilebilen kan beyin bariyerinin (KBB) bozulmasıdır. Lezyon patogeneğinde KBB bozulması kritik bir erken basamak olarak görülmektedir. Kan beyin bariyeri beyin ve endotel hücreleri arasındaki sıkı bileşkelere (tight junctions) dayanır. Bu bağlantılar parçalanmaz ancak transendotelyal hücre veziküler taşıma sistemi etkinleşir. Bu sistem su, proteinler, antikorlar, sitokinleri ve ayrıca radyolojik tanı için kullanılan gadoliniumu beyine taşır (1).

Aktif plakların histolojik incelemesi perivasküler lenfositler (ağırlıklı olarak T hücreleri), makrofajlar ve bazen plazma hücreleri ile infiltrate olduğunu gösterir. Plakta, miyelin parçalanmıştır ve kümelerde ya da lipid yüklü makrofajlarda bulunan, miyelin artıklarına sebep olur. Makrofajlar plağın merkezinde belirgindir, ve miyelin lamellerinin aksonlardan soyulmasında önemli bir rol oynar. Reaktif astrositler de plakta belirgindir. İmmünohistokimyasal çalışmalar ile süregelen immünreaktivitenin göstergesi olarak aktif plaklarda sitokinlerin arttığı gösterilmiştir (1).

Oligodendrogliaların MS lezyonlarındaki kaderi tartışmalıdır. Genel kaniye göre plak merkezinde miyelin kaybı ile orantılı olarak oligodendria sayısı azalır, periferde ise remiyelinizasyonun göstergesi olarak azalmaz ya da artar. Önceleri SSS'de remiyelinizasyonun imkansız olduğu (periferik sinir sistemindeki (PSS) aksine) düşünülürdü ancak gölgeli plakların (ince miyelinize aksonların olduğu bölgeler) varlığı santral remiyelinizasyon konseptini destekler ve erişkin beyinde oligodendroglial öncüller gösterilmiştir (27). Son çalışmalarda progresif hastalığı olanlarda bile remiyelinizasyonun yaygın olabileceği gösterilmiştir

(28). Ancak kronik demiyelinizan plaklar sonuç olarak tek bir ciddi demiyelinizasyon atağından ziyade aynı bölgede rekürren demiyelinizasyon atakları neticesinde gelişir. Bu durum sonunda Oligodendrogliaların remiyelinizasyon yeteneğini aşar ve nihayetinde miyelinizasyonu engelleyen doku değişiklikleri ile sonuçlanabilir (27).

Biyopsi ve otopsi materyellerindeki bir çalışmada MS lezyonunun heterojen özelliği dikkati çekmiştir (29). Bu çalışmada, birbirinden farklı birkaç histolojik grup tanımlanmıştır. En sık görülen lezyonda, yaygın perivenüler immunglobulin ve kompleman birikimi dikkat çekicidir ve bu oluşumda humoral patogenezin rolü olabileceği düşünülmektedir. Diğerlerinde, inflamasyon sadece plakların çevresinde mevcuttur ve ayırdettirici özellik oligodendrositlerdeki belirgin apoptozdur. Bir diğer grupta ise, olasılıkla ikinci tanımlanan grubun son aşamasını temsil eden, apoptoz olmaksızın oligodendrositlerin neredeyse tama yakın kaybı ve remiyelinizasyonun yokluğu dikkat çekicidir. Burada dikkat çekici olan iki özellik mevcuttur. Birincisi, her olguda sadece tek bir patolojik patern görülmüştür; bu da her hastada farklı patogenetik mekanizmaların rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Dahası, son iki patolojik grubun primer oligodendroglial dejenerasyonu temsil ettiği düşünülmüştür (1,29).

2.6 İMMÜNPATOGENEZİ

SSS'nin myelin proteinleri olan Myelin Basic Protein (MBP), Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG), Myelin-associated Glycoprotein (MAG), Proteolipid Protein (PLP) başta olmak üzere birçok protein immun atağın hedefi olur (30-32).

Son on yıl boyunca MS patogenezi ile uğraşanlar MBP'ne karşı insan T hücre yanıtlarının belirlenmesi konusunda yapılan çalışmaların çokluğuna tanık oldular (33). Çalışmalar MBP'nin 80-100 aminoasit aralık bölgesinin immunodominant olduğunu göstermektedir (33,34). Ancak bazı raporlar MBP'nin N ve C terminal bölgesinin de bazı bireylerde immunodominant olabileceğini ortaya koydu (30,34).

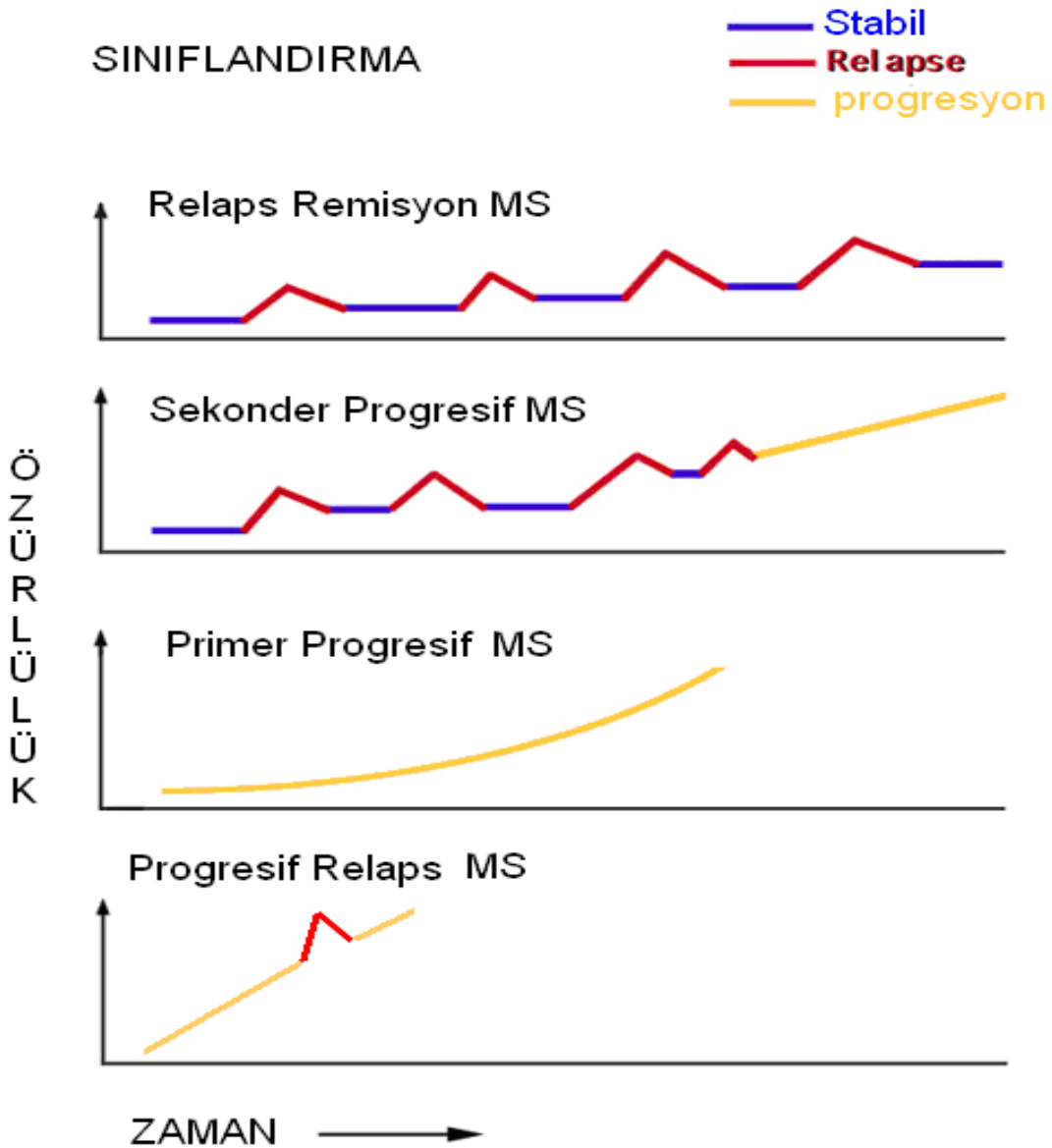
Multipl sklerozda inflamatuvar yanıt T hücre aracılı immun reaksiyondur. Bu durum ikincil makrofaj etkinleşmesine yol açar. Makrofaj ve mikroglialar miyelin yıkımında birbirine karışmıştır. Gay ve ark.'nın sistematik çalışması lezyon içine T hücre infiltrasyonunun miyelin yıkılımını izlediğini göstermiştir (35). Ancak bazı olgularda T hücre infiltratlarının yokluğunda bile aktif demiyelinizasyonun ilerlemesi lezyon formasyonu için birincil T hücre aracılı yanıtın tüm olgulara uygulanamayacağını gösterir. Bazen tamamen inaktif olgularda yoğun inflamasyon ve MS lezyonlarında lökositler tarafından lokal olarak üretilen nörotrofik faktörler, rejenerasyon ve tamir sürecinde lökositlerin rol oynadığını

düşündürür (30,36). T hücre aracılı deneysel modellerde demiyelinizasyon ve doku yıkımı minimaldir. İnsanda T hücre aracılı akut dissemine lökoensefalit ve hemorjik ansefalitte minimal demiyelinizasyon vardır. Bu durum, insanda demiyelinizasyon için ilave mekanizmalara gereksinim olduğunu düşündürmektedir (37,38).

2.7 KLİNİK ÖZELLİKLER

2.7.1 KLİNİK SEYİR

1996 yılında yayınlanan uluslararası bir çalışmanın sonuçları hastalığın 4 kategoride toplanabileceğini ortaya koydu (39). Bu 4 kategori grafiksel olarak aşağıdaki gibidir (Şekil-2).



Şekil-2: Multipl sklerozun klinik sınıflandırılması

1. Relaps ve remisyonlar ile giden multipl skleroz (Ataklar ve düzelmelerle gidişli MS): Akut ataklar ve bunları izleyen tam ya da tama yakın düzelme dönemleri ve ataklar arasında hastalığın stabil kalması ile karakterize en sık rastlanan formdur ve relaps sıklığı hastadan hastaya değişiklik gösterir

2. Primer progresif multipl skleroz (PPMS): Genellikle iyileşmelerin kaydedilmediği, başlangıçtan itibaren hastalığın ilerlemesi ile karakterize olan formdur.

3. Sekonder progresif multipl skleroz (SPMS): Erken dönemli relaps ve remisyonlar ile giden klinik form ortalama 5-6 yıl sonra sıklıkla bu forma dönüşebilmektedir. Ataklardan tam düzelme olmaksızın her bir atakta eklenen özürlerle hastanın kısıtlanması giderek artmaktadır.

4. Progresif relaps multipl skleroz (RPMS): Hastalığın başlangıcından itibaren giderek ilerleyen ve arada akut relapsların da tabloya eklendiği formdur.

Genişletilmiş Özürlülük Durum Skalası [Expanded Disability Status Scale (EDSS)]

MS’de gözlenen klinik progresyon oranı hastalar arasında değişkenlik gösterir. Klinik özürlülüğü değerlendirmek için kullanılan araçlar arasında en sık Kurtzke özürlülük durum Skalası (DSS) ya da genişletilmiş formu ile EDSS kullanılmaktadır (40) (EK-4).

2.7.2 KLİNİK BELİRTİLER

Multipl Skleroz (MS) hastaları oldukça farklı semptomlardan yakınabilirler ve bireyler arasında hastalığın seyrinin farklı olmasından dolayı semptomların şiddeti ve sıklıkları da kişiden kişiye farklılık gösterebilir (41).

Hastaların özürlülüğünü artıran farklı ve çok sayıda semptom mevcuttur. Bu semptomların dağılımı hastalığın süreci, hastalık alt tipi ve lezyonların yerine göre farklılık göstermektedir. Bazı semptomlar kısa süreli ve geri dönüşlü iken bazıları daha progresif seyreder ve özürlülük nedeni olabilir. Semptomlar çoğu zaman bir arada izlenirler ve karışık bir özürlülük paterni oluştururlar (41-43).

Multiple skleroz’da görülen bazı klinik belirtiler şunlar:

Kognitif Bozulma

Nörofizyolojik testlere göre MS’de kognitif bozukluk oranı %34-65’dir (44). Hastalık ilerledikçe kognitif fonksiyonlardaki kaybın da ilerleyebileceği bildirilmiştir (41,45,46). En sık görülen anormallikler soyut kavramlaştırma, yakın hafıza, dikkat ve bilgiyi işleme hızında değişikliklerdir.

Duygulanım Bozuklukları

Kesitsel çalışmalarda MS'li hastaların çoğunda değişik oranlarda affektif bozukluk olduğu gösterilmiştir (47). Depresyon en sık izlenen bulgudur ve çoğunlukla da kronik, kür şansı olmayan bir hastalıkla mücadele etmeye ikincildir. Ayrıca Diğer kronik hastalığı olan hastalarla ya da genel popülasyonla karşılaştırıldığında MS'de intihar eğilimi daha fazladır (48).

Kranial SinirDisfonksiyonu

Vizüel Yollarda Bozukluk

Vizüel yol tutulumunun en sık izlenen tipi genellikle tek taraflı akut ya da subakut seyreden, göz hareketleriyle artan ağrıya neden olan ve takibinde değişik derecelerde santral görme kaybı gelişebilen optik nörit (ON). Sık olmasa da bilateral ON gelişebilir ancak bunun eş zamanlı mı yoksa birbirini takip ederek mi geliştiği ayırt edilmelidir (1).

Öküler Motor Yollarda Bozukluk

Bireysel oküler motor sinir tutulumu MS'de sık değildir. Olduğu zaman tutulan sinirler sıklığı giderek azalacak şekilde VI, III ve nadiren IV .kranial sinirdir (1).

Diğer Kranial Sinirlerde Bozulma

Yüzde subjektif ya da objektif duyu bozukluğu MS'de görece sık bir bulgudur. Erişkinlerde trigeminal nevralji görülmesi sıklıkla MS'in erken bulgularından biridir (1).

Duyusal Yollarda Bozulma

Duyusal belirtiler MS'de sık gözlenen başlangıç bulgularıdır ve hastalığın seyri sırasında hemen her hastada değişik zamanlarda gözlenebilir. Duyusal belirtiler sıklıkla uyuşma, karıncalanma, iğnelenme, gerginlik, soğukluk, kaşıntı, gövde ya da ekstremitelerde şişme olarak tanımlanır (1).

Motor yollarda bozulma

MS'de kortikospinal yol disfonksiyonu sıklıktır. Üst ekstremitelerde belirgin güçsüzlükten ziyade paraparezi ve parapleji daha sık görülür. Şiddetli spastisite ile birlikte, yataktan ya da tekerlekli sandalyeden kalkmaya çalışırken uygulanan aktif ya da pasif girişimler sonucu bacaklarda ya da gövde de ekstansor ya da fleksor kaslarda spazm görülebilir. Fizik bulgular özellikle bacaklarda kollardan daha belirgin spastisiteyi içerir (1).

Serebellar Yollarda Bozulma

Serebellar yollarda bozulma yürüme dengesizliği, kollarla koordine hareketleri becermede güçlük ve konuşmada bozulma ile karakterizedir (1).

Mesane, Barsak ve Cinsel Fonksiyonda Bozulma

Sfinkter ve cinsel disfonksiyonun yaygınlığı genellikle alt ekstremitelerdeki motor bozukluk ile paralel seyreder. Mesane disfonksiyonu olanlarda en sık gözlenen yakınma idrara sıkışma hissidir (1,50).

Konstipasyon gaita inkontinansından daha sık bir bulgudur ve genellikle de MS'li hastalardaki hareket kabiliyetindeki azalmaya, hastaların yanlış olarak idrara sıkışmadan kaçınmak için az sıvı tüketmelerine bağlıdır (41,49).

Cinsel disfonksiyon sıklıkla atlansa da MS'de sık gözlenir. Hastaların ortalama %50'si hastalığa ikincil cinsel olarak tamamen inaktif hale gelirler, %20'sinin ise etkinliği azalır. Erkekler değişik oranlarda erektil disfonksiyon yaşarlar ve sıklıkla da ilişki sırasında ereksiyon hızlı ortadan kalkar, ejakülasyon kaybı ise daha azdır. Çoğu kadında mesane ve barsak fonksiyonlarında tamamen kayıp olsa bile orgazm yeteneği korunur (1).

2.8 TANI

MS tanısı; klinik ve onu destekleyen laboratuvar özelliklerin bulunması ile konabilir. Öncelikle, uygun yaştaki bir insanın, santral ak maddede aynı bölgeleri etkileyen ve en az iki kez tekrarlayan nörolojik atakların bulunduğu gösterilmesi gereklidir. MS'te klinik tanının teyit edilmesinde başvuru yöntemleri; BOS (beyin-omurilik sıvısı) incelemesi, Nörogörüntüleme ve Uyarılmış Potansiyel kayıtlama yöntemleridir. Fakat bu incelemelerin hiçbirisi MS'e özgü bulgu vermez. Öykü ve veriler klinik tablo eşliğinde gözden geçirilerek tanıya gidilmelidir (51-55).

2.8.1 BEYİN OMURİLİK SIVISI (BOS) TETKİKLERİ

BOS muayenesi, hem MS'in teşhisinde ve hem de hastalık etkinliği takibinde önemli katkılar sağlar. Ayrıca MS'in etiyopatogenezi'nin araştırılmasında da önemli bir yeri vardır (55).

BOS; MS'de tamamen normal sınırlarda kalabilir. Hastaların %60 kadarında total protein normal sınırlardadır. Geri kalanında hafif bir artış olup protein seviyesi 70 mg/dl altındadır. Glukoz konsantrasyonu normal sınırlardadır. İmmunglobulin G seviyesinde artış

vardır (55-60). Tablo1’de MS hastalarında rastlanan BOS anormallikleri özetlenmiştir (55,58).

Total protein

Hastaların %60 kadarında normal sınırlarda
>100 mg/dl olması çok nadirdir

Lökositler

Hastaların 2/3’ünde normal sınırlarda

Hastaların 1/3’ünde lenfosit $>5 /\text{mm}^3$

Lenfosit subtipleri

$>\%80 \text{ CD3}^+$

$\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ oranı 2/1’dir

B lenfosit %16-18

Plazma hücresinin varlığı nadir

Glukoz seviyesi

Normal

İmmünglobulin

Miktarı artmıştır

IgG indeksi artmıştır ($>0,7$)

IgG sentez hızı artmıştır (3,3 mg/24 saat)

Oligoklonal IgG bantları vardır

BOS kapa/lambda hafif zincir oranları artmıştır

Doku Belirteçleri

Miyelin Basic protein ve bu proteine özgül antikor artmıştır.

Tablo-1: MS’de BOS değişiklikleri.

2.8.2 İNTRATEKAL IgG SENTEZİ

Kabat ve arkadaşları tarafından 1950 yılında, MS hastalarının BOS’larında artmış IgG sentezinin ortaya konulmasından bu yana, bu hastalardaki immünglobulin (özellikle IgG) konsantrasyonlarındaki anormallikler en önemli laboratuvar bulgular arasına girmiştir (51,61,62). MS’li hastaların yaklaşık %70’inde BOS IgG konsantrasyonunda artış saptanmasına karşın, bu miktarın bozulmuş kan-beyin bariyeri aracılığıyla serumdan BOS’a geçen IgG mi, yoksa SSS içinde sentezlenen IgG mi olduğu bilinmemektedir. Daha sonra BOS IgG’nin kantitatif olarak saptanmasında kullanılan çeşitli yöntemlerin geliştirilmesiyle MS’te görülen BOS IgG artışını, SSS içinde sentezlenen IgG’den kaynaklandığı gösterildi. Bu durum, BOS IgG miktarı, BOS IgG/albumin oranı, BOS IgG indeksi ve IgG sentez hızının saptanması gibi yöntemlerle bulunmuştur. Bunun için de BOS ve serumda, IgG ve albuminin miktarı çeşitli teknikler kullanılarak ölçülmüştür (62).

Elde edilen veriler sağlıklı kişilerde Kan Beyin Bariyeri (KBB) içindeki IgG'nin, SSS'nin immünolojik yönden farklı olması nedeniyle, kandakinden bağımsız olduğunu göstermiştir. KBB'de bir bozulma söz konusu olduğunda; kan IgG miktarı, BOS IgG miktarını etkileyebilmektedir. KBB bütünlüğünün doğal belirteci olan albüminin de orantılı olarak artması bu duruma eşlik eder (KBB yıkımı durumunda SSS'ye geçen her mol albumin için 1 mol IgG'de beraberinde geçer). Bunun yanı sıra, MS'te BOS IgG sentezinin öncelikle multifokal yerleşimli plazma hücrelerinde meydana geldiği bilinmektedir. Plazma hücreleri temel olarak aktif demiyelinizasyon plakların kenarlarında ve perivenöz infiltrasyon şeklinde bulunurlar. Lepto-meninkslerdeki hücreyel infiltrasyon da BOS IgG'sinin diğer bir kaynağı olarak düşünülmektedir (51,63).

Sirküle BOS hücreleri ise gerçekte günlük BOS IgG sentez hızına hiçbir katkıda bulunmazlar. IgG plazma hücreleri tarafından ekstravasküler bölgeye salgılandıktan sonra BOS bölgesine difüzyonla geçer (64). MS'te intratekal IgG sentezi; BOS IgG miktarında, BOS IgG/albumin oranında (IgG indeksi) ve intratekal IgG sentez hızında artma ile sonuçlanır (63).

Intratekal IgG sentezini saptamanın basit yollarından birisi BOS'ta IgG/albumin oranını hesaplamaktır. Tourtellotte ve arkadaşları MS'te BOS IgG/albumin oranının, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, belirgin olarak yüksek olduğunu göstermişlerdir (64).

Kanda bulunan albumin ve IgG, normalde koroid pleksus'un pencere gibi görev yapan kapillerleri yoluyla BOS'a geçerler. Bu doğal sızma olayı proteinlerin hemodinamikleri ile ilişkilidir. Albümin ve IgG'nin BOS'a bu doğal geçişleri BOS/serum oranı ile hesaplanabilir. Fakat MS'li bireylerde KBB'nin bozulduğu bilindiğinden, bu geçiş artmakta, bu durumda 1 mol albumin için, 1 mol IgG'nin geçtiği düşünülmektedir. Ayrıca SSS içinde de IgG sentezi artmaktadır. Bu etkenlere bağlı olarak IgG'nin BOS/serum oranlarında değişiklik olduğu düşünülmekte, IgG indeksi formülü bu temele dayandırılmaktadır (52, 65).

Formül:

$$\frac{\text{BOS Ig G} / \text{serum Ig G}}{\text{BOS albümin} / \text{serum albümin}} \quad \text{şeklindedir.}$$

Normalin üst sınırı 0,65 tir. Patolojik olarak değerlendirmek için üst sınırı 0,70 kabul edenler olduğu gibi 0,77'nin üstünü patolojik kabul edenler de vardır (66). Klinik olarak kesin tanı almış MS'li hastaların %80-90'ında yüksek değerler bulunmaktadır (61,66,67). IgG indeksinde yükselmenin diğer inflamatuvar santral sinir sistemi hastalıklarında, hatta az

sayıda olguda inflamatuvar sinir sistemi hastalığının diğer bulguları olmaksızın bulunabildiği bildirilmiştir (67).

BOS IgG sentez hızı:

$$\left[\left(\text{Ig G}_{\text{BOS}} - \frac{\text{Ig G}_{\text{serum}}}{369} \right) - \left(\text{Albümün}_{\text{BOS}} - \frac{\text{Albümün}_{\text{serum}}}{230} \right) \times \left(\frac{\text{Ig G}_{\text{serum}}}{\text{Albümün}_{\text{serum}}} \right) (0.43) \right] \times 5$$

Bu formül ekstrasvasküler kaynaklardan (örneğin primer olarak SSS içinde plazma hücreleri tarafından sentezlenen) salgılanan, günlük IgG miktarını miligram olarak ortaya koyar (51,64,68-70).

BOS IgG sentezinin normal sınırları 9 ile 3,3 mg/gün arasındadır. Klinik olarak kesin tanı almış MS'li olguların %90'dan fazlasında sentezin artmış olarak saptandığı bildirilmektedir. BOS IgG sentez miktarının saptanması, MS hastalarının SSS'lerindeki kronik inflammatuvar reaksiyonun derecesini yansıtan bulguları verir. Tourtellotte ve arkadaşları tarafından tanımlanan bu formülün kullanıma uygun ve değerli bir formül olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (51,61, 63, 64, 69,71).

2.8.3 MS BOS'UNDA SAPTANAN IgG SUBGRUPLARI:

İnsanda IgG 4 alt gruptan oluşur: IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4. Bu subgruplar ağır zincirlerinin aminoasit dizilimi ve biyolojik fonksiyonları yönünden farklılık gösterirler. Normal erişkinde IgG subgruplarının oranları IgG1 %66, IgG2 %23, IgG3 %7 ve IgG4 %4 şeklindedir. IgG subgrup konsantrasyon değişiklikleri sayısız hastalıkla ilişkili bulunmuştur (61). Heterospesifik IgG subgrup antikorları kullanılarak yapılan çalışmalarda MS BOS'unda IgG'nin selektif bir artışı gösterilmiştir. Yakın zamanlarda ise, insan IgG subgrupları ile reaksiyona giren, fare monoklonal antikorları kullanılarak, immunosorbant assay ile MS ve MS dışı hastalıklarda BOS'ta IgG subgrupları Mehta ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır (61). MS'lilerde IgG1 ve IgG3 düzeylerinin belirgin şekilde kontrol grubuna göre yüksek olduğu gösterilmiştir. IgG2 ve IgG4 düzeyleri ise; MS ve MS dışı hastalıklarda belirgin bir farklılık göstermemiştir. MS'li hastalarda IgG1 ve IgG3 subgrupları için BOS IgG indeksi açık bir şekilde yüksek bulunmuştur. IgG1 ve IgG3 indeksleri MS tanısını desteklemede yararlı olmakla birlikte, IgG subgruplarının saptanması için henüz rutine uyarlanmış laboratuvar yöntemi yoktur (61).

2.8.4 DİĞER İMMÜNOGLOBULİNLER:

MS'li hastaların bir kısmında BOS IgA ve IgM konsantrasyonlarında artış bulunmuştur, fakat bu bulguların diagnostik değeri ispatlanmamıştır. Lolli ve arkadaşları, tedavi edilmemiş MS'lilerde Ig A, M ve D'nin intratekal sentezlendiklerini saptamışlardır. Bu çalışmacılar IgA sentezinde %41, IgM'de %44, IgD'de ise %18 vakada artış görüldüğünü bildirmişlerdir. Aynı araştırmada, bu immünglobulinlerin sentezinde relaps ve remisyonlar sırasında belirgin bir farklılık oluşmadığı da görülmüştür. SSS içinde IgG sentez artışı MS'li hastaların %85'inden fazlasında saptandığından MS tanısını desteklemede diğer immünglobulinlerin tetkikleri ile karşılaştırıldığında IgG'nin daha değerli olduğu gösterilmiştir (61).

2.8.5 BOS OLİGOKLONAL IgG BANDLARI (OKB)

Lowenthal ve arkadaşları ilk kez 1960 yılında, MS hastalarının BOS IgG artışı olanlarında agar jel elektroforez yöntemini kullanarak, IgG'yi alt gruplarına ayırmayı başarmışlardır. Bu bulgu, MS tanısında elektroforetik analizin yararlı olabileceğini düşündürmüştür. Çünkü normal bireylerden alınan BOS gammaglobulin bölgesinde oligoklonal patern değil, diffuz bir patern gözlenmekteydi (61).

3 çeşit anormal gammaglobulin paterni tanımlanmıştır:

I. Monoklonal: Tek bir plazma hücre klonunun aşırı gammaglobulin sentezi sonucu oluşur. Örneğin; Multipl miyelom

II. Poliklonal: Birçok değişik klonların uyarılmasına bağlı immünglobulin düzeylerinde genel artış mevcuttur. Örneğin; kronik aktif hepatit

III. Oligoklonal: Sınırlı heterojenite gösteren, ayrı ayrı popülasyonlar halinde immünglobulin bandlarıdır. Tourtellotte 1985'te MS'te oligoklonal bandları "BOS'ta saptanıp, serumda saptanmayan veya serumda saptanan eş banttan çok daha yoğun olarak BOS'ta belirlenen bandlar" olarak tanımlamıştır (61,72).

MS'te BOS oligoklonal bandı (OKB) incelemede en duyarlı, güvenilir ve geçerli yöntem immunfiksasyon ve gümüş boyama ile birlikte yapılan izoelektrik fokuslama elektroforezidir (64,73,74). Klinik olarak kesin tanı almış MS'li hastaların yaklaşık %90'ında, olası MS'lilerin %30-40'ında BOS'ta OKB saptanmaktadır (52, 61). Kesin tanı almış MS'li hastaların %90'ında 2 ile 5 arasında OKB mevcutken, diğer nörolojik hastalığı bulunanların ancak %5 ile 8'inde OKB saptanabilmektedir. Veriler göstermektedir ki, MS'li olup olmadığı konusunda klinik şüphe bulunan olguların değerlendirilmesinde OKB'in varlığı sensitif ve spesifik bir indikatördür. Her hasta özel bir band paternine sahiptir ve hastalığın seyri

sırasında stabil kaldığı gözlenir (61). Tourtellotte ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 5-12 yıllık periyotta seri BOS örnekleri bulunan, 20 kronik progressif MS'li hastada BOS OKB bandların stabilitesini kontrol etmişlerdir. Tedavi ile BOS IgG düzeylerinde azalma olsa dahi, OKB'ların değişmeden kaldığını saptamışlardır. IgG'nin hafif ve ağır zincirlerinin elektroforezle incelenmesinde de, bu zincirlerin değişmediğini göstermişlerdir. Bu çalışmalar MS'te BOS IgG hüморal immun yanıtın klonal seviyede stabil kaldığını göstermiştir (SSS'nin akut inflammatuvar durumlarının tersine) (64).

2.8.6 DİĞER TANI YÖNTEMLERİ

2.8.6.1 Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG):

MRG incelemesi diğer tanıların dışlanması ve lezyonların aktifliği hakkında bilgi alınmasını sağlar. BOS incelemesi ve uyarılmış potansiyeller tanının konulmasını desteklerler. MRG' nin MS tanısının konulmasında en yararlı inceleme olduğuna inanılmaktadır (75). MRG incelemesi santral sinir sisteminde beyaz cevher lezyonlarının dağılımını göstermektedir. MRG sessiz lezyonların saptanmasında oldukça yararlıdır, dahası klinik belirtilerde değişiklik olmadan da MRG incelemeleri hastalık aktivitesinin ölçülmesini sağlarlar. MRG hastalığın uzun dönemdeki seyri hakkında da bilgi verebilmektedir. Ancak MS için spesifik tanı koydurucu test olmayıp yorumu sırasında hastanın kliniği hep göz önünde bulundurulmalıdır.

2.8.6.2 Uyarılmış potansiyeller.

Uyarılmış potansiyeller MS için spesifik olmayıp klinik duruma göre yorumlanmalıdırlar. MRG den bilgi alınamadığında özellikle önem kazanırlar. Ancak şüphe duyulan belirtilerin kesinleştirilmesinde kullanılırlar. Ancak MS için spesifik olmadıkları unutulmamalıdır. Latans uzaması demyelinizasyonu göstermektedir. Motor uyarılmış potansiyel (MEP), vizüel uyarılmış potansiyeller (VEP) ve sensoriel uyarılmış potansiyeller (SEP) kullanılmaktadır (3,76).

2.9 TEDAVİ

Tedavinin üç hedefi olmalıdır

- 1.Öncelikle atakların önlenmesi,
- 2.Atak geliştirse bu akut atağı en az zararla ve en kısa sürede tedavisi,
3. İlerleyici seyrin durdurulabilmesi ya da yavaşlatılması

1.Öncelikle atakların önlenmesi; ataklar kesin olarak önlemek bugün için mümkün değildir fakat atak sıklığını düşüren immunomodulator ilaçlar mevcuttur. Bu tedavilerle atak ortalama % 28-35 oranında azaltılmaktadır. Uzun dönem hastalık modifikasyonunda kullanılan ajanlar:

İnterferon tedavisi (Betaferon, Avonex, Rebif)

Glatiramer-acetat (Copaxone)

Intravenöz Immunglobulin G (IVIG)

2.Akut atak tedavisi; Akut atak tedavisinde glukokortikoidler ve daha ender olarak adrenokortikotrofik hormon (ACTH) kullanılır. Her iki ilacın da anti-inflamator ve immunsupresif etkileri olup MS de klinik relaps süresini kısaltırlar. Her atak tedavi gerektirmeyebilir. Buna hastanın klinik durumuna göre karar verilir.

Semptomatik tedavi; MS hastalarında sık izlenen kronik belirtilerin varlığında semptomatik tedaviler uygulanır. (Örnek: spazite→ Baklofen, yorgunluk→ Amantadin, mesane disfonksiyonu→ Antikolinerjikler, gibi...)

3. İlerleyici seyrin durdurulabilmesi yada yavaşlatılması; Primer progresif hastalarda semptomatik ve fizyoterapi tedavisi yanında seyri yavaşlatan -görece- en güvenli ilaç düşük doz methotrexate 7.5 mg/haftada bir kez oral yolla uygulama olarak genel kabul görmektedir. Siklofosfamide, azotiopürin, siklosporin, mitoksantron gibi ilaçlarda kullanılmaktadır (3,76).

2.10 ELEKTROFOREZ

Elektroforez, elektriksel bir alanın etkisi altında likid bir ortamda yüklü solüt veya partiküllerin göçüdür. Elektroforez tüm partikül türlerinin göçünü sağladığından iyontoforez terimi özellikle küçük iyonların göçünü ifade eder (77-78). Protein çalışmalarında kullanılan ilk elektroforez yöntemi Tiselius tarafından 1937’de tanımlanan serbest solüsyon elektroforezi, frontal elektroforez veya “moving boundary” elektroforezidir. Tiselius bir elektrolit solüsyonunda çözünmüş olan proteinleri, protein-elektrolit solüsyonunun bulunduğu “U” şeklindeki kuartz bir borunun içinden elektrik akımı geçirerek ayırmıştır. pH 7.6’da

albumin, α , β ve γ olarak isimlendirilen 4 serum protein fraksiyonunu saptamış ve bu bandların sınırları arasındaki absorbans değişikliğini optik olarak ölçmüştür (77).

Zon elektroforezi klinik uygulamalarda en sık kullanılan tekniğin adıdır ve genellikle, sellülöz asetat kağıtları ya da agaroz jel filmleri gibi gözenek içeren bir destek ortam üzerinde, örnek tampon çözeltisi ile karıştırıldıktan sonra, yüklü moleküllerin bölgeler oluşturacak şekilde, göç etmesi ilkesine dayanır. Destek ortam üzerinde, her biri komşu bölgelerden kesin bir şekilde ayrılmış olan protein bölgelerinin görsel hale gelmesi olarak adlandırılabilir. elektroforetogramları oluşturur. Destek ortamları proteinlere özgün boyalarla boyandıkları zaman, protein bölgeleri gözle görünür hale gelirler; daha sonra destek ortam kurutulur ve dansitometre ile miktarı saptanır. Ayrıca, destek ortam kurutulduktan sonra saklanıp, kalıcı olarak arşivlenebilir.

2.10.1 ELEKTROFOREZ KURAMI

İyonizasyondan dolayı elektriksel yük taşıyan kimyasal yapılar, bir elektroforetik sistemde taşıdıkları yükün tipine bağlı olarak ya katoda (negatif elektrolit) ya da anoda (pozitif elektrolit) doğru hareket ederler. Daha önceleri zwitterion olarak adlandırılan, pozitif ya da negatif yüklü olabilen molekül olarak tanımlanan amfolit, izoelektrik noktasından (pI) daha asidik bir çözeltide pozitif yük taşır (proton bağlar) ve katoda doğru göç eder. Amfolit daha alkali çözeltide negatif yük taşır (proton verir) ve anoda doğru göç eder. Proteinler iyonize olabilen çok sayıda amino ($-\text{NH}_2$) ve karboksil ($-\text{COOH}$) grup içerdikleri ve nükleik asitlerdeki bazlarda pozitif veya negatif yük taşıyabildikleri için, protein ve nükleik asitler çözelti içinde amfolit gibi davranırlar.

Göç hızı, molekülün net elektriksel yükü, molekülün boyut ve şekli, elektriksel alanın gücü, destek ortamın özellikleri ve ortamın sıcaklığı gibi faktörlere bağlıdır. Elektroforetik mobilite (μ) alana uygulanan güç (volt/cm) başına göç hızı (cm/s) olarak tanımlanır. Aşağıdaki denklem elektroforetik mobiliteyi tanımlamaktadır ve iki denklemden türetilmiştir: Birisi elektrik alanının iyon üzerine oluşturduğu hareket gücü; diğeri ise, destek ortamının sürtünme direnci sonucu oluşan hareketi engelleyici güçtür (78).

$$\mu = \frac{Q}{6\pi r n}$$

$\mu = \text{cm}^2 / (\text{Vs})$ olarak elektroforetik mobilite

$Q =$ iyonun net yükü

$r =$ katı maddenin iyonik çapı

$n =$ göçün gerçekleştiği tampon çözeltinin viskozitesi

Bu nedenle, elektroforetik mobilite net yük ile doğru; molekül büyüklüğü ve elektroforetik ortamın viskozitesi ile ters orantılıdır.

Mobilitiyi etkileyen diğer faktörler arasında endozmotik akım (pozitif veya negatif herhangi bir yükün, destek ortam üzerine seçici olarak bağlanmasına bağlı olarak, suyun elektroforetik destek ortam üzerinde bir yöne doğru hareket etmesi) ve fitil akışı (buharlaşma nedeniyle kaybolan suyun yerine konması için, tampon tankından elektroforez jeli veya stripi üzerine doğru su hareketi) sayılabilir. Bu etki elektroforez sırasında, ısı üretilmesi ve elektroforetik destek ortamından çözücünün buharlaşması sonucu oluşur (78).

2.10.2 ELEKTROFOREZİN KULLANIM ALANLARI:

- Saflaştırma
- Saflık kontrolü
- Molekül ağırlığı saptama
- Kalıtsal veya kalıtsal olmayan hastalık saptama
- Enzim izoenzimlerinin saptanması (tanısal amaçlı, populasyon çalışması için, adli tıpta)
- İmmünolojik ve moleküler biyoloji

2.10.3 ELEKTROFOREZ TÜRLERİ:

Ayrımı yapılacak olan moleküllerin yapılarının, izoelektrik noktalarının iyi bilinmesi uygun elektroforez tekniğinin seçiminde oldukça önemlidir. Kullanılan destek ortamı, uygulanan elektrik akımı, seçilen tampon pH'ı da en az seçilen teknik kadar önemli olup, araştırılacak moleküllere zarar vermeyecek şekilde seçilmelidir. Bu özellikler dikkate alınarak geliştirilmiş çeşitli elektroforez teknikleri bulunmaktadır (79).

2.10.3.1. Sellüloz Asetat Elektroforezi (CAE): Protein, Lipit, Hemoglobin Elektroforezinde yaygın kullanım alanlarına sahiptir (79).

2.10.3.2. Agaroz Jel Elektroforezi (AGE): Agaroz jel, serum proteinleri, hemoglobin varyantları, LDH, CK, Alkalen Fosfataz izoenzimleri, gibi çeşitli proteinlerin incelenmesinde kullanılmaktadır (79).

2.10.3.3. Yüksek rezolüsyonlu elektroforez (HRE): Yüksek rezolüsyonlu elektroforezde ayrımın daha iyi olması için kalsiyum laktat tuzunun ilavesi ile iyonik gücü artırılmış olan bir tampon kullanılmıştır (79).

2.10.3.4. Poliakrilamid Jel Elektroforezi (PAGE): Poliakrilamid jel elektroforezinde, bir monomerinin, çapraz bağ oluşturuucu bir maddenin katalizörlüğünde, laboratuvar ortamında cam tüplerde polimerize edilmesi ile özel jeller elde edilmektedir. Jeldeki por çapı ve ayırıcı özellikler akrilamidin hazırlanışı ve polimerize edilmesine bağlı olarak değişmektedir. Ayrım, belli bir pH değerinde, molekülün yüküne ve boyutuna bağlıdır. Sıklıkla RNA, DNA restriksiyon fragmanlarının analizi gibi araştırma amaçlı yöntemlerde, ayrıca haptoglobiner, alfa-1 antitripsinin fenotiplendirilmesinde kullanılmaktadır. Akrilamid'in kanserojen bir madde olması nedeniyle dikkatli kullanılması gereklidir (79).

2.10.3.5. Nişasta Jel Elektroforezi: Makromoleküllerin yüzey yükleri ve molekül yüklerine göre ayrılmasını sağlayan bir tekniktir. Klinik laboratuvarlarında pek kullanım alanları yoktur (79).

2.10.3.6. Disk Elektroforezi: Disk elektroforezi, elektroforetik mobiliteleri çok yakın olan proteinlerin ayrımını sağlamak için geliştirilmiştir. Destek ortamı, por çapı ve bileşimi farklı olan jellerin tabakalandırılması ile elde edildiğinden bu şekilde adlandırılmaktadır (79).

2.10.3.7. Kapiller Elektroforez: Kapiller elektroforezde, işlem 20-200 cm uzunluğunda, 10-100 µm çapında kapiller tüplerde sürdürülmektedir. Bu kapiller tüp, tampon çözeltileri ile yüksek voltajlı bir güç kaynağına ve uç bölgesinde de dedektöre bağlı olan, bir elektroforez tankı işlevi görmektedir. Bu teknik ile yüksüz moleküller, inorganik iyonlar, aminoasitler, organik asitler, ilaçlar, vitaminler, porfirinler, DNA fragmanları gibi çeşitli materyallerde de ayrım işlemi yapılabilmektedir (79).

2.10.3.8. İki Boyutlu Elektroforez: Bu teknikte birinci boyutta izoelektrik fokuslama ile yüke bağlı bir ayrım sağlanmakta, ikinci boyutta ise molekül ağırlığının temel alındığı bir ayrım yapılmaktadır (79).

2.10.3.9. Blotting teknikleri: Bu teknikle DNA, RNA ve proteinlerde ayrışım yapılır.

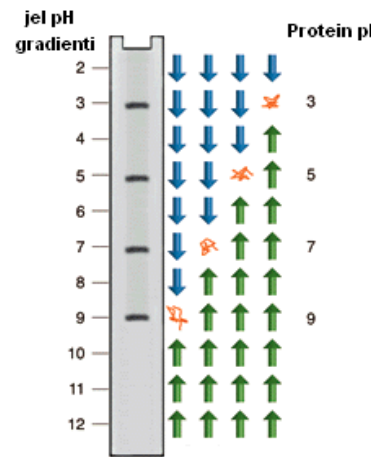
2.10.3.10. İzoelektrik Odaklama (İEF): İzoelektrik fokuslama, proteinleri izoelektrik noktası temel alınarak ayırmaya yarayan bir elektroforez yöntemidir (80). Proteinlerin lokal çevrelerinden tanımlanan net yükleri kullanılarak bu teknik yapılır.

Belirli bir proteinin net yükü, tüm negatif ve pozitif yüklerinin toplamıdır. Bunlar proteinlerin prostetik grup ve aminoasit birleşenlerinin iyonize olabilen asidik ve bazik zincir yanları ile tanımlanmıştır. Eğer proteinlerin asidik gruplarının sayısı, bazik grupların sayısını

aşarsa, bu proteinlerin izoelektrik noktası (pI) düşük pH değerinde olacak ve protein asidik olarak sınıflandırılacaktır. Proteindeki bazik gruplar asidik grupların sayısını aşarsa, pI yüksek olacak ve protein bazik olarak sınıflandırılacaktır. Farklı proteinler izoelektrik noktada oldukça çok değişkenlik gösterilirler, fakat pI değerleri genellikle pH 3-12 aralığına düşmesine rağmen büyük bir çoğunluğunun pI değeri pH 4 ve pH 7 arasındadır (78,79).

Bir protein, sahip olduğu pI değerlerinden daha düşük pH değerine sahip bir solüsyonda pozitif yüklüdür. Örneğin pI değeri 8 olan bir protein pH'ı 4 olan bir solüsyona konduğunda pozitif yüklenecektir. Böylece, bu proteinler elektroforez sırasında katoda (-) göç edecek. Bunun zıddı olarak protein pI değerinden daha yüksek pH değerine sahip bir solüsyonda negatif yüklü olacak ve elektroforetik alanda proteinler anot (+) tarafına hareket edecek. Bir protein izoelektrik noktasında elektriksel alanda hareket etmeyecek, çünkü proteinin kendi izoelektrik noktasında pozitif yükleri ile negatif yükleri eşit olacağından net yükü sıfırdır (80).

Bir protein bir lineer pH gradientli ortamda yerleştirilmiş ve elektrik alanına tabi tutulduğunda, zıt yüklü elektrot tarafına harekete başlayacak (şekil-2) (81).



Şekil-3: pH gradientinde proteinin izoelektrik noktasında göç durur (81).

pH gradient (değişim) boyunca göç sırasında, protein ya proton kazanacak ya da kaybedecek. Belli bir yerde, net yük ve hareketlilik azalacak ve proteinlerin göç hızı azalacak. En sonunda, protein pI'in eşitlendiği pH gradientindeki noktaya ulaşacak. Burada, yüksüz olacak, göç duracak. Eğer protein, pI noktasından düşük pH bölgesine doğru hareketlenmişse, protonlanmış olacak ve elektrik alanına göre katot mecburi yön olacak. Diğer bir yönden, eğer pI'dan yüksek bir pH bölgesine doğru hareketlenmişse protein negatif yüklü olacak ve anot tarafına hareket edecek. Örneğin pI değerini bildiğimiz bir proteini bir solüsyonda tespit edecek olursak bu pI değerine göre bir pH gradienti hazırlanır ve elektrik alanına maruz bırakılır. Böylece proteinler, özgün pI değerlerindeki pH gradientinde, keskin bantlar içine fokuslanır ya da yoğunlaşır. Bu tip hareket, uzak elektrik alanı ortamı boyunca

proteinlerin sürekli hareket ettiği bilinen elektroforez yönteminin tersinedir. Ayrıca, İEF’de, protein göçü sistemde bir yerde denge durumunda kalmaktadır. Böylece örnek tanımlama noktası isteğe göredir (80).

2.10.3.10.1 İzoelektrik Odaklamada pH Gradienti tespiti:

Stabil linear bir pH gradienti İEF’de başarılı rol oynar. Bu tür gradientin oluşumu akrilamido buffer ve taşıyıcı amfolit moleküllerin iki farklı tipi ile iki yönde yapılmıştır.

Taşıyıcı Amfolitler (amfoterik elektrolitler) multipl alifatik amino ve karboksil grubu taşıyan moleküllerin karışımıdır. Bu moleküller 300 ile 1000 Da ağırlığında, yüksek iletkenli ve yakın aralıklı pI değerli organik buffer moleküllerdir. Bu amfolitler İEF jelinde bulunur. Taşıyıcı amfolitler pH gradientini biçimlendirmek için en çok kullanılan araçlardır.

Akrilamido buffer, buffer grup ve reaktif çift bağın ikisini de taşıyan akrilamidden türetilmiştir. Bunların genel yapısında $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{R}$, buradaki R ya karboksil grup (COOH) ya da tersiyer amino grup ($-\text{N}(\text{CH}_3)_2$) taşır. Bunlar poliakrilamid döküm zamanında poliakrilamid jel içine birleştirilmiştir. Taşıyıcı amfolit jelden daha pahalı ve kullanışsızdır.

İEF yüksek ayırma tekniğidir ki bu rutin olarak pH 0,05 den daha az izoelektrik noktada farklı proteinleri ayırabilir. İEF ile antikor, antijen ve enzimler elde edilebilir. Başarılı bir İEF için amfolitlerin ya da jel immobilize pH gradient aralıklarının doğru seçimi çok önemlidir. İdeal olarak, bir İEF jeli kapsadığı pH aralığı ile ilgili proteini pI noktasının merkezinde toplayabilmelidir.

2.10.3.10.2 İzoelektrik Odaklamada (İEF) güç durumu ve rezolusyon:

Uygulanmış elektrik alan ve pH gradienti İEF’in ayırım gücünü tespit eder. Teori ve deneylere bağlı olarak çözünmüş protein İEF bandları arasında izoelektrik noktadaki (pI) fark pH gradientinin karekökü ile doğru voltaj gradientinin karekökü ile ters orantılıdır.

$$\Delta pI \sim [(\text{pH gradient})/(\text{voltaj gradient})]^{1/2}$$

Böylece İEF’de dar pH aralıkları ve uygulanan yüksek voltaj, yüksek ayırım gücü sağlar. Ayırım gücünün etkisine ilave olarak yüksek elektrik alanları çalışma süresinin kısalmasına yol açar. Fakat elektroforezde yüksek voltajlar yüksek oranda ısı ortaya çıkmasına neden olur. Bu yüzden uygulanacak elektrik alanları ve İEF’de kullanılacak solüsyonların iyonik güçlerinde sınırlamalar yaratacaktır. Yüksek yüzey volüm oranına bağlı

olarak, ince jeller kalınlara kıyasla daha iyi ısıyı dağıtma ve yüksek ayırım gücü sağlama kapasitesine sahiptir (80).

2.10.3.10.3 İzoelektrik Odaklamada (İEF) proteinlerin çözünmesi:

İEF için asıl problem bazı proteinlerin izoelektrik noktalarında (pI) çökmeye yönelmesidir. Taşıyıcı amfolitler bazen pI noktasında çökmenin giderilmesine yardım eder. Bununla birlikte, iyonik olmayan deterjanlar ya da üre İEF çalışmalarında protein çökmesini minimize etmek için daha sık kullanılır.

Üre jel elektroforezde yaygın çözücü ajandır. Bilhassa pI'de toplanma eğiliminde olan proteinler için özellikle İEF'de kullanılır. Hareketliliğe etki eden proteinlerin sekonder yapısının oluşumu ya da istenmeyen toplanmaya neden olabilen hidrojen bağlarının oluşumuna, üre engel olur. Hidrojen bağlarının ayrışması için 7-8 M'lık üre konsantrasyonları gereklidir. Eğer proteinlerin tümü denatüre olmuşsa disülfit bağlarını kırmak için tiyol indirgeyici ajanlarla işlem görülmelidir.

Bazı proteinler için, özellikle membran proteinlerinin izolasyonu sırasında çözücü deterjanlar gereklidir. Sodyumdodesilsülfat (SDS) gibi, İyonik deterjanlar İEF ile uyumlu değildir, noniyonik deterjanlar oktilglukosit gibi ve zwiterionic deterjan, 2-[(3-kolamidopropil)dimetilamonio]-1-propan-sulfonat (CHAPS) ve bu maddenin hidroksi analogu (CHAPSO) kullanılabilir (80).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTALAR

Bu çalışmada Temmuz 2007 ile Şubat 2008 arasında hastanemizin Nöroloji kliniklerine başvurmuş, McDonald's kriterlerine göre tanı konmuş, kesin Multipl Skleroz tanısı almış 27 hasta, olası Multipl Sklerozlu 11 hasta ve Multipl Sklerozla ilişkisiz diğer nörolojik hastalığı olan 18 hastaya ait veriler (Oligoklonal band, MRG, Uyarılmış Potansiyeller ve Biyokimyasal tetkikleri) retrospektif olarak taranmıştır.

3.2. BOS TETKİKLERİ

Çalışmaya dahil edilen tüm olgularda eş zamanlı olarak serum ve BOS örnekleri alınmıştır. Bu örnekler dondurularak tetkik gününe kadar korunmuş, daha sonra toplu şekilde BOS albümin, BOS IgG, serum albümin, serum IgG ve oligoklonal band tetkikleri gerçekleştirilmiştir.

IgG indeksi:

BOS IgG ve serum IgG, Olympus AU640 cihazında, immünotürbidimetrik yöntem ile tespit edilmiştir. Bu teknik için reaktif bileşimi; Tris tamponu (pH 7,2), Polietilen glikol 6000, keçi anti IgG antikorları ve koruyucudur. Bir numune bu reaktif ile karıştırıldığında insan IgG'si spesifik olarak anti-insan IgG antikorları ile reaksiyona girer ve çözünmez agregatlar açığa çıkar. Bu agregatın 340 nm'deki absorbansı BOS'taki IgG konsantrasyonu ile orantılıdır. Yine bu agregatın 600 nm'deki absorbansı serumdaki IgG konsantrasyonu ile orantılıdır.

Serum albümin Olympus AU640 cihazında fotometrik renk testi ile belirlenmiştir. Bu teknik için reaktif bileşimi; Sukkinat tamponu (pH 4,2), Bromkresol yeşili ve koruyucudur. Bromkresol yeşili albüminle reaksiyona girdiğinde renkli bir kompleks oluşur. Bu kompleksin absorbansı biyokromatik olarak 600-800 nm'de ölçülür ve bu ölçüm numunedeki albumin ile orantılıdır.

BOS albümini Olympus AU640 cihazında, immünotürbidimetrik yöntem ile tespit edilmiştir. Bu teknik için reaktif bileşimi; Tris Tamponu (pH 7,6), Keçi anti-insan albümin antikorları ve koruyucudur. Bir numune buffer ve antiserum solüsyonu ile karıştırıldığında insan albümini spesifik olarak anti-insan albümin antikorları ile reaksiyona girer ve çözünmez agregatlar açığa çıkar. Bu agregatların absorbansı numunedeki albümin konsantrasyonu ile orantılıdır.

Bu tetkikler yapıldıktan sonra IgG indeksi şu formülle hesaplanmıştır:

$$\text{IgG İNDEKSİ} = \frac{\text{BOS IgG} / \text{SERUM IgG}}{\text{BOS ALBÜMIN} / \text{SERUM ALBÜMIN}}$$

Oligoklonal Band:

Serum ve BOS'taki IgG spesifik oligoklonal bantları Helena Biosciences Europe Elektroforez cihazında agaroz jel izoelektrik odaklama ve immünblotlama tekniği kullanılarak tespit edilmiştir. Bu teknikte kullanılan agaroz jellerin pH gradienti 3-10 arasındır.

Bu tekniğin uygulanışı;

Kit içeriği:

1. Jel: pH gradienti 3 ile 10 arasında olan agaroz jel
2. Anot solüsyon: 0,3 M asetik asit
3. Katot solüsyon: 1 M sodyum hidroksit
4. Bloking Ajan: İnek sütü protein tozu içerir. Bloking A 1 gram toz reaktif 50 ml serum fizyolojik ile sulandırılır. Bloking B ise Bloking A'nın dilue edilmiş formudur ve 5 ml bloking A solüsyonunun 50 ml serum fizyolojik ile sulandırılması ile hazırlanır.
5. Asetat tampon: 0,2 M, pH 5,1 asetat tamponu içerir. 2,5 ml konsantre tampon 25 ml distile suyla sulandırılır.
6. Kromojen: 3-amino-9-etil-karbazol içerir ve 1 şişe, 50 ml metanol ile sulandırılır.
7. Antikorlar: Peroksidaz işaretli anti-insan IgG antiserumu kullanılır.

Numunelerin hazırlanışı:

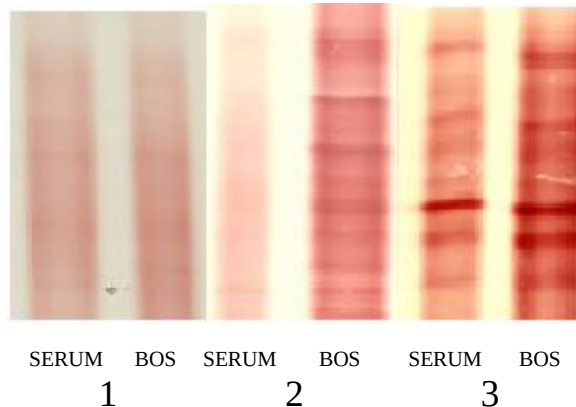
BOS direk kullanılır. Serum, BOS IgG konsantrasyonuna gelecek şekilde belirli bir oranda (serum IgG / BOS IgG oranına bağlı) serum fizyolojik ile sulandırılır.

Çalışma Basamakları

1. Jel kurutma kağıdı ile kurutulur.
2. Bir elektrot kağıdı anot solüsyonunda ıslatılır 2 kurutma kağıdı arasında kurutulur. Diğer bir elektrot kağıdı katot solüsyonunda ıslatılır yine 2 kurutma kağıdı arasında kurutulur.

3. Numunelerden sırası ile 5 mikrolitre serum, 5 mikrolitre BOS olacak şekilde jelle pipetlenir.
4. 400 mikrolitre iletkenliği arttırıcı (REP prep) solüsyon jel tablasına yayılır. Jelin agaroz kısmı yukarıya gelecek ve +, - kısımları denk gelecek şekilde tablaya yerleştirilir.
5. Elektrotlar, elektrot kağıtlarının üzerine gelecek şekilde yerleştirilir.
6. 600 volt, 15°C, 60 dakika elektroforez yapılır.
7. Jel cihazdan çıkarılır, blotter D'nin (kurutma kağıdı) üzerine konulur, elektrot kağıtları atılır.
8. Transfer membranı %10'luk metanol ile ıslatılır, membran 10-20 saniye kurutulur ve transfer membran jelin üstüne kapatılarak dört kurutma kağıdı arasına konulur ve üzerine ağırlık konarak 30 dakika beklenir.
9. Daha sonra membran alınır ve boyama kabına konulur, üzerine 20 ml Bloking A eklenir 30 dakika çalkalanır.
10. Transfer membranı boyama kabından çıkarılarak distile suyla birkaç defa yıkanır.
11. Transfer membranının üzerine 15 ml Bloking B, 15 mikrolitre primer antikor konulur ve 30 dakika çalkalanır, distile suda birkaç defa yıkanır, 5 dakika serum fizyolojik'te bekletilir ve serum fizyolojik boşaltılır. Transfer membranının üzerine 15 ml Bloking B, 15 mikrolitre sekonder antikor konulur ve 30 dakika çalkalanır.
12. Yine membran distile suyla birkaç kez yıkanır, 5 dakika da serum fizyolojik ile yıkanır. 20 ml asetat tamponu, 4 ml kromojen solüsyon ve 20 mikrolitre hidrojen peroksit konulur, yavaşça çalkalanarak 20 dakika içinde rengin oluşması beklenir.
13. Membran distile suyla birkaç defa yıkanır ve kurutulur.

Oligoklonal band sonuçları şu şekilde değerlendirilir:



1. BOS ve serumda band görülmemektedir. Normal olarak değerlendirilir.
 2. Oligoklonal band sadece BOS'ta bulunmaktadır. İntratekal IgG sentezi pozitif
 3. Hem BOS'ta hem serumda band görülmektedir. Sistemik IgG sentezi vardır.
- Sonuç olarak sadece BOS'taki bandlar dikkate alınır.

BOS LDH:

BOS LDH konsantrasyonu, Olympus AU640 cihazında kinetik UV testi ile belirlendi. Bu teknik için reaktif bileşimi; Bis-Tris-Propan (pH 7,4), NADH, Piruvat ve koruyucudur. LDH, nötr bir pH'ta piruvatın laktata indirgenmesini katalize eder. Bu reaksiyon, NADH'nin NAD^+ ya oksidasyonu ile birleşir. NADH miktarının düşüşü 340 nm'de ölçülmüştür ve numunedeki enzim aktivitesi ile orantılıdır.

BOS PROTEİN:

Olympus AU640 cihazında fotometrik renk testi ile belirlenmiştir. Bu teknik için reaktif bileşimi; Pirogallol Kırmızısı, Sodyum Molibdat, Suksin Asit, Sodyum Benzoat, Sodyum Oksalat, Metanol, Ayrıca koruyucular içerir.

Pirogallol kırmızısı molibdatla birleşir ve 470 nm maksimum absorbansa sahip kırmızı bir kompleks oluşur. Tetkik, pirogallol kırmızı-molibdat kompleksi protein moleküllerinin temel amino gruplarını bağladığında absorpsiyonda meydana gelen kaymaya dayanmaktadır. Maksimum 600 nm absorbansa sahip mavi-mor bir kompleks oluşur. Bu kompleksin absorbansı numunedeki protein konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

3.3 MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MRG)

MRG tetkikleri 1,5 tesla Philips Intera cihazında yapıldı. Uygulanan MS protokolü aşağıda belirtilmiştir;

Kranial, T2 Aksial, T1 Aksial, FLAIR Sagital, T1 Sagital (Kontrast Negatif)

Kranial, T2 Aksial, T1 Aksial, FLAIR Sagital, (Kontrast Pozitif I.V. Gadolinyum) T1 Aksial, T1 Koronal, T1 Sagital.

Servikal, T2 Sagital, T1 Sagital, T2 Aksial, (Kontrast Pozitif I.V. Gadolinyum) T1 Sagital, T1 Aksial.

Kranial ve Servikal MRG’de plak sayısı, en büyük plağın boyutu, Atrofi, ödem ve kontrast tutulumu bakımından incelenip araştırmaya dahil edilmiştir.

3.4 UYARILMIŞ POTANSİYELER

VEP (Visual Evoked Potentials: Görsel Uyarılmış Potansiyel) ve SEP (Somatosensory Evoked Potentials: Duyusal Uyarılmış Potansiyeller) tetkikleri MEDELEC SAPHIRE 4ME ve NIHON KOHDEN cihazlarında yapıldı.

Klasik metot olarak VEP’te incelenecek kişi saniyede iki kez yer değiştiren siyah beyaz karelerden oluşan satranç tahtası şeklindeki bir ekranı izler. Bu görünüm 50 milisaniyede beynin görme ile ilgili bölümüne iletilirse de kafatasından kayıt almak için bir 50 milisaniyenin daha geçmesi gerekir. Böylece 100. Milisaniyede kafa derisi üzerinden yapılan kayıtlarda oluşan dalga şekli değerlendirilir.

SEP’te ise duyuusal bir uyarı oluşturmak için genellikle ayakta diz bölgesine, kolda ise bilek bölgesine çok kısa bir elektrik uyarı verilir. Uyarının, gövdeye ulaştığı bölgelerden, omurların üzerinden ve kafa derisi üzerinden yarattığı dalgalar kaydedilir. Bu dalgaların özelliklerine bakılarak omurilikteki bazı duyu iletim yollarının yanı sıra beynin içindeki iletim de değerlendirilir

3.5 BİYOKİMYASAL PARAMETRELER

Hastalarda serum total protein, LDH, total Kolesterol, HDL, LDL, Trigliserit, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, Ürik Asit, Vitamin B-12, Folik Asit, CRP ve RF tetkikleri de incelenip araştırmaya dahil edilmiştir.

3.6 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmadan elde edilen veriler elektronik ortama aktarılarak SPSS 15.0 istatistik paket programında analiz edildi. Değerlendirme ve analizlerde, sıklık dağılımları, merkezi ve yaygınlık üçlülere ki-kare, bağımsız gruplarda t, Mann-Whitney U, tek yönlü varyans analizi, Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Nonparametrik korelasyonlar ise Spearman testi ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar %95’lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya alınan hastalar; 27 kliniği kesin MS, 11 olası MS ve diğer nörolojik hastalığı olan 18 MS ile ilişkisiz hasta.

Yaş için:

	Birey sayısı	Ortalama	Standart sapma
Kesin MS	27	31,22	9,44
Olası MS	11	31,45	7,62
MS ilişkisiz	18	33,94	12,99
Toplam	56	32,14	10,13

Gruplar arasında yapılan ANOVA testi ile anlamlı ilişki bulunmamıştır. (p=0,674)

MS'li grupta (Kliniği kesin ve Olası) OKB ile yaş ilişkisi:

	YAŞ			p
	HASTA SAYISI	ORT.	STD. SAPMA	
OKB POZİTİF	22	29,95	8,123	0,282
OKB NEGATİF	16	33,12	9,723	
TOPLAM	38	31,28	8,853	

MS'li grupta yaş ile OKB arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.(ANOVA test)

MS'li grupta (Kliniği kesin ve Olası) OKB ile cinsiyet ilişkisi:

OKB	CİNSİYET		TOPLAM
	KADIN	ERKEK	
POZİTİF OKB	14 (%63,6)	8 (%36,4)	22 (%100)
NEGATİF OKB	7 (%43,8)	9 (%56,3)	16 (%100)
TOPLAM	21 (%55,3)	17 (%44,7)	38 (%100)

MS'li grupta cinsiyetle ile OKB arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. (p=0,324 ki-kare test)

Kliniği kesin MS OKB ile yaş ilişkisi:

	YAŞ			p
	HASTA SAYISI	ORT.	STD. SAPMA	
OKB POZİTİF	17	30,47	9,104	0,600
OKB NEGATİF	10	32,50	10,362	
TOPLAM	27	31,22	9,443	

Kliniği kesin MS hastalarında OKB ile yaş arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.(ANOVA test)

Kliniği kesin MS OKB ile cinsiyet ilişkisi:

OKB	CİNSİYET		TOPLAM
	KADIN	ERKEK	
POZİTİF OKB	10 (%58,8)	7 (%41,2)	17 (%100)
NEGATİF OKB	5 (%50)	5 (%50)	10 (%100)
TOPLAM	15 (%55,6)	12 (%44,4)	27 (%100)

Kliniği kesin MS hastalarında OKB ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. (p=0,706 ki-kare test)

Olası MS hastalarında OKB ile yaş arasındaki ilişki:

	YAŞ			p
	HASTA SAYISI	ORT.	STD. SAPMA	
OKB POZİTİF	5	28,20	3,193	0,212
OKB NEGATİF	6	34,16	9,410	
TOPLAM	11	31,45	7,620	

Olası MS hastalarında OKB ile yaş arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.(ANOVA test)

Olası MS hastalarında OKB ile cinsiyet arasındaki ilişki:

OKB	CİNSİYET		TOPLAM
	KADIN	ERKEK	
POZİTİF OKB	4 (%80)	1 (%20)	5 (%100)
NEGATİF OKB	2 (%33,3)	4 (%66,7)	6 (%100)
TOPLAM	6 (%54,5)	5 (%44,5)	11 (%100)

Olası MS hastalarında OKB ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.(p=0,242 ki-kare)

Demografik özelliklerden sonra bu hastalar 3 gruba ayrıldı:

Grup 1: kliniği kesin ve olası MS'i kapsayan tüm MS grubudur. Bu grupta;

OKB ile kranial ve servikal MRG ilişkisi

OKB ile BOS protein, BOS LDH ilişkisi

OKB ile Biyokimyasal tetkiklerin ilişkisi

OKB ile Uyarılmış potansiyeller ilişkisi

OKB ile IgG indeksi ilişkisi

IgG indeksi ile kranial ve servikal MRG ilişkisi

BOS protein, BOS LDH ve IgG indeksi ile Biyokimyasal tetkiklerin ilişkisi

BOS protein, BOS LDH ve IgG indeksi ile Uyarılmış potansiyeller ilişkisi

BOS protein, BOS LDH ve IgG indeksi ile Kranial ve Servikal MRG'deki lezyonların boyutlarının karşılaştırılması

BOS lökosit sayısı ile Kranial ve Servikal MRG'deki plak sayısının karşılaştırılması

Grup 2: Klinik olarak kesin MS grubu

OKB ile kranial ve servikal MRG ilişkisi

OKB ile IgG indeksi ilişkisi

OKB ile Uyarılmış potansiyeller ilişkisi

OKB ile Biyokimyasal tetkiklerin ilişkisi

Grup 3: Klinik olarak kesin MS grubu ile olası MS grubu ilişkileri

Klinik olarak kesin MS ile olası MS arasında OKB ilişkisi

Klinik olarak kesin MS ile olası MS arasında BOS protein, BOS LDH ve IgG indeksi ilişkisi

Klinik olarak kesin MS ile olası MS arasında BOS lökosit sayısı ilişkisi

Klinik olarak kesin MS ile olası MS arasında Uyarılmış potansiyeller ilişkisi

Grup 4: Klinik olarak kesin MS grubu, olası MS grubu ve MS ile ilişkisiz grup arasındaki

OKB ilişkisi

BOS protein, BOS LDH ve IgG indeksi ilişkisi

Biyokimyasal tetkiklerin ilişkisi

1.GRUP (KLİNİĞİ KESİN VE OLASI MS'İ KAPSAYAN MS GRUBU)

MS GRUBUNDA OKB İLE MRG İLİŞKİSİ

KRANİAL MRG.

MS'li grupta (Kliniği kesin ve Olası) OKB'la Kranial atrofi ilişkisi:

OKB	KRANİAL ATROFİ		TOPLAM
	NEGATİF	POZİTİF	
NEGATİF OKB	6 (%75)	2 (%25)	8 (%100)
POZİTİF OKB	9 (%90)	1 (%10)	10 (%100)
TOPLAM	15 (%83)	3 (%16,7)	18 (%100)

MS'li grupta kranial atrofi ile OKB arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. (p=0,559 ki-kare)

MS'li grupta (Kliniği kesin ve Olası) OKB'la Kranial ödem ilişkisi:

Kranial ödem tüm hastalarda negatif bulundu. (istatistiksel hesap yapılamadı)

MS'li grupta (Kliniği kesin ve Olası) OKB'la Kranialdeki lezyonların kontrast tutumu:

Kontrast tutma negatif minimal orta ve belirgin olarak sınıflandırıldı ve OKB ile ilişkisi incelendi.

OKB	KONTRAST TUTMA				TOPLAM
	NEGATİF	MİNİMAL	ORTA	BELİRGİN	
NEGATİF OKB	5 (%62,5)	1 (%12,5)	0 (%0)	2 (%25)	8 (%100)
POZİTİF OKB	5 (%50)	2 (%20)	1 (%10)	2 (%20)	10 (%100)
TOPLAM	10 (%55,6)	3 (%16,7)	1 (%5,6)	4 (%22,2)	18 (%100)

Kontrast tutma ile OKB + ve OKB – negatif hastalar arasında anlamlı ilişki bulunamadı.
($p=0,771$ ki-kare)

MS’li grupta (Kliniği kesin ve Olası) OKB’la Kranial plak sayısı ilişkisi:

Kranial MRG’de plak sayısı >5’ten, >10’dan ve >20’den büyük olarak sınıflandırıldı.

OKB	PLAK SAYISI			TOPLAM
	>5	>10	>20	
NEGATİF OKB	3 (%37,5)	4 (%50)	1 (%12,5)	8 (%100)
POZİTİF OKB	2 (%20)	2 (%20)	6 (%60)	10 (%100)
TOPLAM	5 (%27,8)	6 (%33,3)	7 (%38,9)	18 (%100)

Plak sayısı ile OKB + ve OKB – negatif hastalar arasında anlamlı ilişki bulunamadı.
($p=0,118$ ki-kare)

MS’li grupta (Kliniği kesin ve Olası) OKB ile Kranial plakların maksimum boyutu arasındaki ilişkisi

Kranial plakların maksimum boyutu ile OKB + ve OKB – hastalar arasındaki ilişki
Maksimum boyutun en küçüğü 6 mm’dir.

	KRANİAL PLAK MAKS. BOYUT			
OKB	HASTA SAYISI	ORTALAMA	STD. SAPMA	p
NEGATİF OKB	8	11,50	3,54	0,224
POZİTİF OKB	10	14,10	5,60	
TOPLAM	18	12,94	4,85	

Kranial plakların maksimum boyutu ile OKB + ve OKB – negatif hastalar arasında anlamlı ilişki bulunamadı. ($p=0,224$ Mann-Whitney U teste)

SERVİKAL MRG

MS'li grupta (Kliniği kesin ve Olası) OKB ile Servikal plak sayısı arasındaki ilişki:

Servikaldeki plak sayısı , <10 , ≥ 10 ve diffüz olarak sınıflandırıldı.

OKB	PLAK SAYISI			TOPLAM
	<10	≥ 10	diffüz	
NEGATİFOKB	2 (%66,7)	0 (%0)	1 (%33,3)	3 (%100)
POZİTİF OKB	5 (%35,7)	3 (%21,4)	6 (%42,9)	14 (%100)
TOPLAM	7 (%41,2)	3 (%17,6)	7 (%41,2)	17 (%100)

Servikaldeki plak sayısı ile OKB + ve OKB – negatif hastalar arasında anlamlı ilişki bulunamadı. ($p=0,42$ ki-kare)

MS'li grupta (Kliniği kesin ve Olası) OKB ile Servikal atrofi arasındaki ilişki

OKB	SERVİKAL ATROFİ		TOPLAM
	NEGATİF	POZİTİF	
NEGATİF OKB	3 (%100)	0 (%0)	3 (%100)
POZİTİF OKB	10 (%71,4)	4 (%28,6)	14 (%100)
TOPLAM	13 (%76,5)	4 (%23,5)	17 (%100)

Servikal atrofi ile OKB + ve OKB – negatif hastalar arasında anlamlı ilişki bulunamadı. ($p=0,541$ ki-kare)

MS'li grupta (Kliniği kesin ve Olası) OKB ile Servikal Ödem arasındaki ilişki

OKB	SERVİKAL ATROFİ		TOPLAM
	NEGATİF	POZİTİF	
NEGATİF OKB	0 (%0)	3 (%100)	3 (%100)
POZİTİF OKB	6 (%42,9)	8 (%57,1)	14 (%100)
TOPLAM	6 (%35,3)	11 (%64,7)	17 (%100)

Servikal ödem ile OKB + ve OKB – negatif hastalar arasında anlamlı ilişki bulunamadı. (p=0,515 ki-kare)

MS'li grupta (Kliniği kesin ve Olası) OKB'la Servikaldeki lezyonların kontrast tutumu:

Kontrast tutma negatif minimal orta ve belirgin olarak sınıflandırıldı ve OKB ile ilişkisi incelendi.

OKB	KONTRAST TUTMA				TOPLAM
	NEGATİF	MİNİMAL	ORTA	BELİRGİN	
NEGATİF OKB	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%100)	3 (%100)
POZİTİF OKB	3 (%21,4)	10 (%71,4)	0 (%10)	1 (%7,1)	14 (%100)
TOPLAM	3 (%17,6)	10 (%58,8)	0 (%0)	23,5 (%22,2)	18 (%100)

Servikal lezyonların kontrast tutması ile OKB + ve OKB – negatif hastalar arasında yapılan istatistiksel analizde OKB- olguların kontrastı belirgin tuttuğu gözlemlendi. (p=0,003 ki-kare)

MS'li grupta (Kliniği kesin ve Olası) OKB ile Servikal plakların maksimum boyutu arasındaki ilişkisi

OKB	HASTA SAYISI	ORTALAMA	STD. SAPMA	p
NEGATİF OKB	3	19,66	9,07	0,901
POZİTİF OKB	15	20,82	9,24	
TOPLAM	18	20,62	8,95	

Servikal plakların maksimum ile OKB + ve OKB – negatif hastalar arasında anlamlı ilişki bulunamadı. (p=0,901 Mann-Whitney U test)

MS'Lİ GRUPTA (KLİNİĞİ KESİN VE OLASI) OKB İLE BOS PROTEİN VE BOS LDH İLİŞKİSİ

BOS	OKB	HASTA SAYISI	ORTALAMA	ST. SAPMA	p
PROTEİN	POZİTİF	22	43,79	20,41	0,779
	NEGATİF	15	41,91	18,90	
LDH	POZİTİF	23	21,27	12,63	0,417
	NEGATİF	13	18,21	5,37	

MS'li grupta OKB ile BOS protein ve BOS LDH arasında anlamlı ilişki bulunmadı. (ANOVA)

BİYOKİMYASAL TESTLERLE OKB İLİŞKİSİ

TESTLER	OKB	HAST.SAY.	ORT.	S.S.	p
T.PROTEİN	NEGATİF	9	7,11	0,46	0,58
	POZİTİF	19	7,19	0,42	
LDH	NEGATİF	10	160,5	19,47	0,17
	POZİTİF	15	165,5	27,24	
KOLEST.	NEGATİF	12	166,5	34,64	0,69
	POZİTİF	20	174,1	43,87	
HDL	NEGATİF	12	46,25	14,38	0,41
	POZİTİF	20	49,10	17,33	
LDL	NEGATİF	12	96,5	28,83	0,71
	POZİTİF	20	96,8	34,50	
TRİG	NEGATİF	12	114,0	72,45	0,39
	POZİTİF	20	140,9	79,65	
T.BİL	NEGATİF	9	0,85	0,49	0,11
	POZİTİF	19	0,58	0,33	
D.BİL	NEGATİF	9	0,19	0,08	0,25
	POZİTİF	19	0,15	0,09	
ÜRİK A.	NEGATİF	6	4,2	1,61	0,86
	POZİTİF	19	3,8	1,07	
VİT. B12	NEGATİF	10	291,3	162,11	0,19
	POZİTİF	5	382,6	143,42	
FOLİK A.	NEGATİF	10	5,87	3,20	0,22
	POZİTİF	5	7,28	4,07	
CRP	NEGATİF	7	13,75	7,78	0,55
	POZİTİF	11	2,54	3,24	
RF	NEGATİF	6	4,43	2,46	0,95
	POZİTİF	9	3,87	3,03	

MS'li hastaların OKB durumu ile Biyokimyasal parametreler arasında ilişki bulunamamıştır.

UYARILMIŞ POTANSİYELLER İLE OKB İLİŞKİSİ

MS'li grupta VEP (Visual Evoked Potentials: Görsel Uyarılmış Potansiyel) ile OKB ilişkisi:

OKB	VEP		TOPLAM
	ANORMAL	NORMAL	
NEGATİF OKB	5 (%50)	5 (%50)	10 (%100)
POZİTİF OKB	12 (%60)	8 (%40)	20 (%100)
TOPLAM	17 (%56,7)	13 (%43,3)	30 (%100)

VEP ile OKB + ve OKB – negatif hastalar arasında anlamlı ilişki bulunamadı. (p=0,70 ki-kare test)

MS'li grupta SEP (Somatosensory Evoked Potentials: Duyusal Uyarılmış Potansiyeller) ile OKB ilişkisi:

OKB	UYARILMIŞ POTANSİYELLER SEP		TOPLAM
	ANORMAL	NORMAL	
NEGATİF OKB	5 (%55,6)	4 (%44,4)	9 (%100)
POZİTİF OKB	12 (%75)	4 (%25)	11 (%100)
TOPLAM	17 (%68)	8 (%32)	25 (%100)

SEP ile OKB + ve OKB – negatif hastalar anlamlı ilişki bulunamadı. (p=0,39 ki-kare teste)

MS'Lİ GRUPTA (KLİNİĞİ KESİN VE OLASI) OKB İLE IGG İNDEKSİ

IGG İNDEKSİ	HASTA SAYISI	ORTALAMA	STD. SAPMA	p
NEGATİF OKB	16	0,900	1,010	0,09
POZİTİF OKB	22	1,368	0,514	
TOPLAM	38	1,171	0,861	

IgG indeksi ile OKB durumu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.(ANOVA)

MS'Lİ GRUPTA IgG İNDEKSİ İLE MRG İLİŞKİSİ

	KRANİAL PLAK SAYISI	KRANİAL PLAK BOYUTU	SERVİKAL PLAK SAYISI	SERVİKAL PLAK BOYUTU
IgG İNDEKSİ	r = -0,304 p = 0,220	r = 0,240 p = 0,336	r = 0,304 p = 0,235	r = 0,026 p = 0,919

İlginç olarak servikal plak sayısı ile servikal plak boyutu arasında pozitif korelasyon bulundu ($r = 0,734$ $p=0,001$). Yukarıdaki tabloda görüldüğü gibi IgG indeksi ile diğer parametreler arasında istatistiksel ilişki bulunmadı. (Spearman's korelasyon)

Kranial atrofi ile IgG indeksi

KRANİAL ATROFİ	IgG İNDEKSİ			p
	HASTA SAYISI	ORTALAMA	STAND. SAPMA	
NEGATİF	15	1,102	0,555	0,173
POZİTİF	3	0,740	0,616	

IgG indeksi ile Kranial atrofi arasında istatistiksel ilişki bulunamadı.(Mann-Whitney U test)

Kranial Lezyonların kontrast tutulumu ile IgG indeksi arasındaki ilişki:

KRANİAL KONTRAST	IgG İNDEKSİ			p
	HASTA SAYISI	ORTALAMA	STAND. SAPMA	
NEGATİF	10	1,121	0,628	0,535
MİNİMAL	3	0,663	0,398	
ORTA	1	0,750	0,350	
BELİRGİN	4	1,200	0,536	

Kranial Lezyonların kontrast tutulumu ile IgG indeksi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. (Kruskal-Wallis test)

Servikal atrofi ile IgG indeksi arasındaki ilişki:

SERVİKAL ATROFİ	IgG İNDEKSİ			p
	HASTA SAYISI	ORTALAMA	STAND. SAPMA	
NEGATİF	13	1,280	0,639	0,308
POZİTİF	4	0,907	0,616	

Servikal atrofi ile IgG indeksi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. (Mann-Whitney U)

Servikal ödem ile IgG indeksi arasındaki ilişki

SERVİKAL ÖDEM	IgG İNDEKSİ			p
	HASTA SAYISI	ORTALAMA	STAND. SAPMA	
NEGATİF	6	1,191	0,390	0,920
POZİTİF	11	0,192	0,723	

Servikal ödem ile IgG indeksi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. (Mann-Whitney U)

Servikal kontrast tutma ile IgG indeksi arasındaki ilişki

KRANİYAL KONTRAST	IgG İNDEKSİ			p
	HASTA SAYISI	ORTALAMA	STAND. SAPMA	
NEGATİF	3	0,890	0,272	0,482
MINİMAL	10	1,302	0,640	
ORTA	0	0	0	
BELİRGİN	4	1,145	0,763	

Servikal kontrast tutma ile IgG indeksi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. (kruskal-wallis test)

BOS PROTEİN, BOS LDH VE IgG İNDEKSLE BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN İLİŞKİSİ

TESTLER	BOS PRT	BOS LDH	IgG İNDEKS
T.PROTEİN	r = -0,004 p= 0,98	r = 0,17 p= 0,41	r = -0,09 p= 0,62
LDH	r =0,14 p=0,49	r = 0,36 p= 0,09	r = 0,13 p= 0,50
KOLEST.	r = -0,09 p=0,06	r = 0,18 p= 0,36	r =-0,02 p= 0,89
HDL	r = -0,17 p= 0,34	r = 0,10 p=0,61	r = 0,23 p=0,20
LDL	r =-0,08 p=0,65	r =0,10 p=0,59	r =-0,14 p=0,43
TRİG	r = 0,08 p=0,66	r =0,20 p=0,29	r =-0,14 p=0,43
T.BİL	r =0,30 p=0,12	r =0,03 p=0,86	r =-0,22 p=0,26
D.BİL	r =0,18 p=0,35	r =-0,22 p=0,29	r =-0,31 p=0,10
ÜRİK A.	r =0,44 p=0,02	r =0,54 p=0,01	r =-0,28 p=0,16
VİT. B12	r =-0,43 p=0,10	r =0,32 p=0,25	r =0,48 p=0,70
FOLİK A.	r =-0,34 p=0,20	r =0,31 p=0,27	r =0,32 p=0,50
CRP	r =0,34 p=0,16	r =0,58 p=0,01	r =-0,03 p=0,89
RF	r =0,38 p=0,16	r =0,35 p=0,18	r =0,12 p=0,66

Ürik asitle BOS proteinini ($r=0,44$ $p=0,02$), Ürik asitle BOS LDH ($r =0,54$ $p=0,01$), CRP ile BOS LDH ($r =0,58$ $p=0,01$) arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur.(Spearman's korelasyon ile yapıldı.)

UYARILMIŞ POTANSİYELLER İLE IGG İNDEKSİ, BOS PRT, BOS LDH

	VEP	HASTA SAYI.	ORTALAMA	STD. SP.	p
BOS PRT.	ANORMAL	17	40,76	20,12	0,414
	NORMAL	13	46,08	21,91	
BOS LDH	ANORMAL	15	20,22	12,35	0,249
	NORMAL	13	21,73	9,072	
IgG İNDEKS	ANORMAL	17	1,207	1,17	0,503
	NORMAL	13	1,167	0,526	

MS'li grupta VEP ile BOS protein, BOS LDH ve IgG indeksi arasında anlamlı ilişki bulunmadı.(Mann-Whitney U test)

	SEP	HASTA SAYI.	ORTALAMA	STD. SP.	p
BOS PRT.	ANORMAL	17	49,72	22,08	0,01
	NORMAL	8	30,46	11,69	
BOS LDH	ANORMAL	15	22,74	12,22	0,458
	NORMAL	8	17,46	5,72	
IgG İNDEKS	ANORMAL	17	0,929	0,613	0,071
	NORMAL	8	1,428	0,587	

MS'li grupta BOS proteinini ile SEP'teki anormal ileti ve normal iletisi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,01$). BOS LDH ve IgG indeksi ile anlamlı ilişki bulunmadı.(Mann-Whitney U test)

BOS PROTEİN, BOS LDH VE IgG İNDEKSİ İLE MRG PLAK BOYUTU

	BOS PROTEİN	BOS LDH	IgG İNDEKSİ
KRANİAL MAKS PLAK BOYUTU	r = 0,12 p= 0,63	r = 0,16 p= 0,57	r = 0,24 p= 0,336
SERVİKAL MAKS. PLAK BOYUTU	r = 0,21 p= 0,38	r = 0,26 p= 0,33	r = 0,02 p= 0,91

Lezyonların maksimum boyutu ile BOS protein, BOS LDH ve IgG indeksi arasında korelasyon bulunmamıştır. (Spearman's korelasyon testi)

MS'Lİ GRUPTA (KLİNİĞİ KESİN VE OLASI) BOS LÖKOSİT SAYISI İLE MRG İLİŞKİSİ

BOS'taki lökosit sayısı yalnızca plak boyutu ile karşılaştırıldı hücre sayısı <10 ve ≥10 olarak alındı.

PLAK SAYISI	Lökosit sayısı	Hasta sayısı	Boyut Ort. (ss)	p
KRANİAL	<10	9	13,78 (±4,05)	0,876
	≥10	4	14,50 (±6,02)	
SERVİKAL	<10	10	19,5 (±9,15)	0,546
	≥10	4	24,2 (±11,5)	

BOS'taki lökosit sayısı ile Kranial ve Servikal plak sayısı arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Mann-Whitney U testi.)

2.GRUP (KLİNİK OLARAK KESİN MS GRUBU)

KLİNİK OLARAK KESİN MS VE MRG

KRANİAL MRG

Klinik olarak kesin MS grubunda Kranial atrofi ile OKB arasındaki ilişki:

KESİN MS OKB	KRANİAL ATROFİ		TOPLAM
	NEGATİF	POZİTİF	
NEGATİF OKB	5 (%71,4)	2 (%28,6)	7 (%100)
POZİTİF OKB	8 (%100)	0 (%0)	8 (%100)
TOPLAM	13 (%86,7)	2 (%13,3)	15 (%100)

Klinik olarak kesin MS grubunda kranial atrofi ile OKB durumu arasında anlamlı ilişki bulunamadı. (p=0,20 ki-kare)

Klinik olarak kesin MS grubunda Kranial ödem ile OKB arasındaki ilişki:

Klinik olarak kesin MS grubunda 7 OKB negatif ve 8 OKB pozitif hastada kranial ödem negatiftir.

Klinik olarak kesin MS grubunda Kranial plak sayısı ile OKB arasındaki ilişki:

OKB	PLAK SAYISI			TOPLAM
	≥5	≥10	≥20	
NEGATİF OKB	3 (%42,9)	3 (%42,9)	1 (%14,3)	7 (%100)
POZİTİF OKB	2 (%25)	2 (%25)	4 (%50)	8 (%100)
TOPLAM	5 (%33,3)	5 (%33,3)	5 (%33,3)	15 (%100)

Plak sayısı ile OKB + ve OKB – negatif hastalar arasında anlamlı ilişki bulunamadı. (p=0,322 ki-kare)

Klinik olarak kesin MS grubunda Kranial Lezyonların kontrast tutulumu ile OKB arasındaki ilişki

OKB	KONTRAST TUTMA				TOPLAM
	NEGATİF	MİNİMAL	ORTA	BELİRGİN	
NEGATİF OKB	5 (%71,4)	1 (%14,3)	0 (%0)	1 (%14,3)	7 (%100)
POZİTİF OKB	4 (%50)	2 (%25)	1 (%12,5)	1 (%12,5)	8 (%100)
TOPLAM	9 (%60)	3 (%20)	1 (%6,7)	2 (%13,3)	15 (%100)

Klinik olarak kesin MS grubunda Kranial Lezyonların kontrast tutulumu ile OKB arasındaki ilişki anlamlı bulunmadı. (p=0,62 ki-kare)

Klinik olarak kesin MS grubunda Kranial Lezyonların maksimum boyutu ile OKB arasındaki ilişki

OKB	HASTA SAYISI	ORTALAMA	STD. SAPMA	p
NEGATİF OKB	7	11,43	3,82	0,479
POZİTİF OKB	8	12,38	4,56	
TOPLAM	15	11,93	4,11	

Klinik olarak kesin MS grubunda Kranial Lezyonların maksimum boyutu (mm) ile OKB arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. (Mann-Whitney U)

SERVİKAL MRG

Klinik olarak kesin MS grubunda Kranial plak sayısı ile OKB arasındaki ilişki:

OKB	PLAK SAYISI			TOPLAM
	≤10	>10	diffüz	
NEGATİF OKB	2 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%100)
POZİTİF OKB	5 (%38,5)	3 (%23,1)	5 (%38,5)	13 (%100)
TOPLAM	7 (%46,7)	3 (%20)	5 (%33,3)	15 (%100)

Klinik olarak kesin MS grubunda servikal plak sayısı ile OKB arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. (p=0,182 ki-kare)

Klinik olarak kesin MS grubunda servikal atrofi ile OKB arasındaki ilişki

OKB	SERVİKAL ATROFİ		TOPLAM
	NEGATİF	POZİTİF	
NEGATİF OKB	2 (%100)	0 (%0)	2 (%100)
POZİTİF OKB	9 (%69,2)	4 (%30,8)	13 (%100)
TOPLAM	11 (%73,3)	4 (%26,7)	15 (%100)

Klinik olarak kesin MS grubunda servikal atrofi ile OKB arasında anlamlı ilişki bulunamadı. (p=1,00 ki-kare)

Klinik olarak kesin MS grubunda servikal ödem ile OKB arasındaki ilişki

OKB	SERVİKAL ÖDEM		TOPLAM
	NEGATİF	POZİTİF	
NEGATİF OKB	0 (%0)	2 (%100)	2 (%100)
POZİTİF OKB	6 (%46,2)	7 (%53,8)	13 (%100)
TOPLAM	6 (%40)	9 (%60)	15 (%100)

Klinik olarak kesin MS grubunda servikal ödem ile OKB arasında anlamlı ilişki bulunamadı. (p=0,486 ki-kare)

Klinik olarak kesin MS grubunda Servikal Lezyonların kontrast tutulumu ile OKB arasındaki ilişki:

OKB	KONTRAST TUTMA				TOPLAM
	NEGATİF	MİNİMAL	ORTA	BELİRGİN	
NEGATİFOKB	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%100)	2 (%100)
POZİTİF OKB	3 (%23,1)	9 (%69,2)	0 (%0)	1 (%7,7)	13 (%100)
TOPLAM	3 (%20)	9 (%60)	0 (%0)	3 (%20)	15 (%100)

Servikal lezyonların kontrast tutması ile OKB pozitif ve OKB negatif hastalar arasında OKB negatif olguların kontrastı belirgin tuttuğu gözlemlendi. (p=0,019 ki-kare)

Klinik olarak kesin MS grubunda Servikal Lezyonların maksimum boyutu ile OKB arasındaki ilişki

OKB	HASTA SAYISI	ORTALAMA	STD SAPMA	p
NEGATİF OKB	2	14,50	2,12	0,142
POZİTİF OKB	14	20,16	9,22	
TOPLAM	16	19,45	8,81	

Klinik olarak kesin MS grubunda servikal plakların maksimum boyutu (mm) ile OKB arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. (Mann-Whitney U test)

KLİNİK OLARAK KESİN MS'DE OKB İLE IGG İNDEKSİ

IGG İNDEKSİ	HASTA SAYISI	ORTALAMA	STD. SAPMA	p
NEGATİF OKB	10	0,949	0,560	0,282
POZİTİF OKB	17	1,228	0,678	
TOPLAM	27	1,125	0,641	

Klinik olarak kesin MS'de IgG indeksi ile OKB durumu arasında anlamlı ilişki bulunmadı.(ANOVA)

KLİNİK OLARAK KESİN MS VE UYARILMIŞ POTANSİYELLER

Klinik olarak kesin MS grubunda VEP ile OKB arasındaki ilişki

OKB	UYARILMIŞ POTANSİYELLER VEP		TOPLAM
	ANORMAL	NORMAL	
NEGATİF OKB	3 (%50)	3(%50)	6 (%100)
POZİTİF OKB	8 (%50)	8 (%50)	16 (%100)
TOPLAM	11 (%50)	11 (%50)	22 (%100)

Klinik olarak kesin MS grubunda OKB ile VEP arasında anlamlı ilişki bulunmadı.($p=1.00$ ki kare)

Klinik olarak kesin MS grubunda SEP ile OKB arasındaki ilişki

OKB	UYARILMIŞ POTANSİYELLER SEP		TOPLAM
	ANORMAL	NORMAL	
NEGATİF OKB	3 (%60)	2 (%40)	5 (%100)
POZİTİF OKB	10 (%76,9)	3 (%23,1)	13 (%100)
TOPLAM	13 (%72,2)	5 (%27,8)	18 (%100)

Klinik olarak kesin MS grubunda OKB ile SEP arasında anlamlı ilişki bulunmadı.($p=0,583$ ki kare)

**KLİNİK OLARAK KESİN MS'TE OKB İLE BİYOKİMYASAL TESTLERİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

TESTLER	OKB	HAST.SAY.	ORT.	STD.SAPMA	p
T.PROTEİN	NEGATİF	5	7,08	0,47	0,429
	POZİTİF	16	7,17	0,45	
LDH	NEGATİF	5	162	19,58	0,429
	POZİTİF	12	173	24,11	
KOLEST.	NEGATİF	8	176,5	29,13	0,582
	POZİTİF	16	169,8	47,77	
HDL	NEGATİF	8	44,00	11,95	0,645
	POZİTİF	16	46,69	16,99	
LDL	NEGATİF	8	104,6	28,21	0,159
	POZİTİF	16	94,56	38,31	
TRİG	NEGATİF	8	136,7	80,16	0,903
	POZİTİF	16	143,1	81,52	
T.BİL	NEGATİF	5	0,97	0,59	0,221
	POZİTİF	15	0,62	0,31	
D.BİL	NEGATİF	5	0,22	0,08	0,205
	POZİTİF	15	0,16	0,09	
ÜRİK A.	NEGATİF	4	3,47	0,79	0,636
	POZİTİF	6	3,73	1,14	
VİT. B12	NEGATİF	6	328,1	206,7	0,593
	POZİTİF	4	367,2	160,8	
FOLİK A.	NEGATİF	6	6,01	3,43	0,831
	POZİTİF	4	5,50	1,02	
CRP	NEGATİF	3	28,23	4,16	0,102
	POZİTİF	8	1,63	1,02	
RF	NEGATİF	2	4,65	0,49	1,00
	POZİTİF	7	3,54	3,39	

Biyokimyasal parametreler ile OKB durumu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. (Mann-Whitney U)

3.GRUP (KLİNİK OLARAK KESİN MS VE OLASI MS ARASINDAKİ İLİŞKİ

Oligoklonal band ilişkisi:

	OLİGOKLONAL BAND		TOPLAM
	NEGATİF	POZİTİF	
KESİN MS	10 (%37)	17 (%63)	27 (%100)
OLASI MS	6 (%54,5)	5 (%45,5)	11 (%100)
TOPLAM	16 (%42,1)	22 (%57,9)	38 (%100)

Klinik olarak kesin MS ve Olası MS arasında OKB durumu bakımından anlamlı ilişki bulunamadı .(p=0,471)

BOS Protein, BOS LDH ve IgG indeksi ilişkisi:

BOS	MS	HASTA SAYISI	ORTALAMA	ST. SAPMA	p
PROTEİN	KESİN	26	42,39	18,46	0,766
	OLASI	11	44,53	22,86	
LDH	KESİN	22	20,75	12,09	0,598
	OLASI	11	18,69	5,91	
IgG İNDEKSİ	KESİN	27	1,12	0,641	0,612
	OLASI	11	1,28	1,01	

Klinik olarak kesin MS ve Olası MS arasında BOS protein, BOS LDH ve IgG indeksi bakımından anlamlı ilişki bulunamadı (ANOVA)

BOS Lökosit sayısı ilişkisi:

	BOS LÖKOSİT SAYISI		TOPLAM
	0	≥ 10	
KESİN MS	15 (%75)	5 (%25)	20 (%100)
OLASI MS	8 (%80)	2 (%20)	10 (%100)
TOPLAM	23 (%76,7)	7 (%23,3)	30 (%100)

Klinik olarak kesin MS ve Olası MS arasında BOS Hücre durumu bakımından anlamlı ilişki bulunamadı.($p=1,00$)

Uyarılmış potansiyeller

MS GRUP	UYARILMIŞ POTANSİYELLER VEP		TOPLAM
	ANORMAL	NORMAL	
KESİN MS	11 (%50)	11 (%50)	22 (%100)
OLASI MS	6 (%75)	2 (%25)	8 (%100)
TOPLAM	17 (%56,7)	13 (%43,3)	30 (%100)

Klinik olarak kesin MS ve Olası MS arasında VEP bakımından anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,407$ ki kare testi)

MS GRUP	UYARILMIŞ POTANSİYELLER SEP		TOPLAM
	ANORMAL	NORMAL	
KESİN MS	13 (%72,2)	5 (%27,8)	18 (%100)
OLASI MS	4 (%57,1)	3 (%42,9)	7 (%100)
TOPLAM	17 (%68)	8 (%32)	25 (%100)

Klinik olarak kesin MS ve Olası MS arasında SEP bakımından anlamlı ilişki bulunmadı. ($p=0,640$ ki-kare)

KLİNİK OLARAK KESİN MS, OLASI MS VE MS İLE İLİŞKİSİZ VAKALARIN KARŞILAŞTIRILMASI

OKB karşılaştırılması

MS'le ilişkisiz grupta bir Lökodistrofi ve bir Vaskülit hastasında OKB pozitif olarak saptanmıştır.

MS	OKB		TOPLAM
	POZİTİF	NEGATİF	
KESİN	17(%63)	10(%37)	27 (%100)
OLASI	5 (%45,5)	6(%54,5)	11(%100)
İLİŞKİSİZ	2 (%11,1)	16 (%88,9)	18(%100)
TOPLAM	24 (%42,9)	32 (%57,1)	56 (%100)

Kliniği kesin MS ve olası MS grubunda OKB pozitifliği MS ile ilişkisiz gruba kıyasla anlamlı yüksek çıktı. (P=0,001 ki-kare)

BOS protein, BOS LDH ve IgG indeks ilişkisi:

BOS LDH	HASTA SAYISI	ORTALAMA	STANDART SAP.	p
KESİN MS	22	20,75	12,09	0,864
OLASI MS	11	18,69	5,91	
MS İLİŞKİSİZ	14	21,52	11,88	
IgG İNDEKS				
KESİN MS	27	1,12	0,64	0,918
OLASI MS	11	1,28	1,09	
MS İLİŞKİSİZ	18	1,36	1,21	
BOS PROTEİN				
KESİN MS	26	42,39	18,46	0,962
OLASI MS	11	44,53	22,86	
MS İLİŞKİSİZ	17	45,60	21,50	

Üç grup arasında yapılan istatistiksel analizde (Kruskal-Wallis test) anlamlı ilişki bulunmadı.

Biyokimyasal parametreler:

TESTLER	GRUP	HAST.SAY.	ORT.	S.S.	p
T.PROTEİN	KESİN MS OLASI MS MS İLİŞKİSİZ	21 7 15	7,15 7,23 7,32	0,45 0,40 0,52	0,902
LDH	KESİN MS OLASI MS MS İLİŞKİSİZ	17 8 7	169,8 150,3 170,9	22,85 22,44 33,59	0,262
KOLEST.	KESİN MS OLASI MS MS İLİŞKİSİZ	24 8 14	172,08 168,88 178,64	41,46 38,91 50,98	0,900
HDL	KESİN MS OLASI MS MS İLİŞKİSİZ	24 8 14	45,79 54,75 45,79	15,28 17,70 12,42	0,280
LDL	KESİN MS OLASI MS MS İLİŞKİSİZ	24 8 14	97,92 93,00 112,07	34,73 22,34 42,55	0,514
TRİG	KESİN MS OLASI MS MS İLİŞKİSİZ	24 8 14	140,96 100,50 104,21	79,37 64,40 37,55	0,220
T.BİL	KESİN MS OLASI MS MS İLİŞKİSİZ	20 8 12	0,709 0,580 0,742	0,412 0,390 0,558	0,964
D.BİL	KESİN MS OLASI MS MS İLİŞKİSİZ	20 8 12	0,181 0,135 0,328	0,091 0,093 0,090	0,301
ÜRİK A.	KESİN MS OLASI MS MS İLİŞKİSİZ	20 5 5	3,68 4,74 4,20	1,06 1,44 1,50	0,411
VİT. B12	KESİN MS OLASI MS MS İLİŞKİSİZ	10 5 15	343,80 277,60 247,33	181,03 96,24 60,04	0,545
FOLİK A.	KESİN MS OLASI MS MS İLİŞKİSİZ	10 5 15	5,81 7,41 8,00	2,64 4,83 3,82	0,381
CRP	KESİN MS OLASI MS MS İLİŞKİSİZ	11 7 11	8,89 3,78 1,33	2,42 0,47 0,90	0,817
RF	KESİN MS OLASI MS MS İLİŞKİSİZ	9 6 10	3,78 4,56 4,97	2,98 2,51 3,03	0,726

Üç grup arasında biyokimyasal parametreler bakımından istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır. (Kruskal-Wallis test)

5.TARTIŞMA

Multipl skleroz santral sinir sisteminin inflamatuvar otoimmün hastalığıdır. Aksonal kayıp ve oligodendrositlerin ölümünün yanı sıra akut multifokal demiyelinizasyona sahip patolojik karakteri vardır. Multipl skleroz genellikle tekrarlayan atakları takiben kısmi iyileşme (relapsing-remitting MS) veya vakaların yarısından fazlasında görülen kronik ilerleyici (chronic progressive MS) formlarda görülür. Multipl sklerozun etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber yaygın inanılan düşünceye göre duyarlı genler ve bu genleri tetikleyen veya tetiklemeyen çevresel faktörler olduğu düşünülmektedir (82,83).

MS tedavisi için önemli olan hastalık aktivitesini azaltma, özürllülüğün ilerlemesini geciktirmektir. Bu yüzden erken ve kesin tanı MS için önemlidir, çünkü erken tedavinin hastalığın seyri için yararlı etkisi vardır (84-86). MS hastalığının tanısı için tek bir diagnostik test ya da klinik bulgu bulunmamaktadır (7,9,84,87,88). Multipl sklerozun tanısı nörolojik hikaye, laboratuvar bulguları ve diğer hastalıkları dışlama temeline dayanır. Günümüzde tanı için kullanılan testler, Manyetik Rezonans Görüntüleme, BOS incelemeleri ve nörofizyolojik testlerdir. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) dışında Multipl skleroz hastalarında en uygun anormal laboratuvar bulgusu Beyin Omurilik Sıvısında (BOS) oligoklonal band (OKB) bulunması ve artmış IgG indeksidir (56,72,84,87,89,90-92).

MS hastalarındaki en yaygın immunolojik anormallik, oligoklonal paternde immunoglobulin G (IgG)'nin intratekal sentezinin bulunmasıdır (56,90). BOS'ta OKB tanımlanması MS'li hastalar için en önemli tanısal araçlardan bir tanesidir. Değişik sensitivite ve spesifitede birçok metot ve modifikasyonlar BOS OKB'lerinin gösterilmesi için tanımlanmıştır (90,93). İzoelektrik odaklanma (IE) OKB tespitinde altın standarttır (90,91,93-95).

Klinik olarak doğrulanmış MS'li hastalarda OKB %85-95 pozitifdir. Bununla birlikte bazı yazarlar MS'de OKB bulunmasının %100 olmasını isterler (87,90,96-98,). Yine bazı yazarlar OKB yokluğunun doğru tanı için kuşkulu olabileceğini söylemesine rağmen OKB (-) MS'li hastalarda vardır (96,99). Bununla birlikte OKB (-) MS hakkında yalnızca birkaç çalışma vardır. Zeman (87) ayrıca Stendal-Brodin (96,100) ve arkadaşları OKB (-) MS'li hastaların OKB (+) hastalara göre daha benin gidişatı olduğunu söylemişlerdir. Rudick ve arkadaşları beş veya bir OKB'nin yokluğunu doğru tanıda kuşkulu olarak değerlendirmişlerdir (99). Bununla birlikte Farell ve arkadaşları OKB (-) hastalarda yaptığı otopsi çalışmasında OKB'nin yokluğunda da aktif plak saptamışlar (101). Bu çalışmada

meninkslerde ve ak maddede etkili ve etkisiz plazma hücreleri ile aktif plakların düşük sayılarını OKB'nın negatif olması ile ilişkilendirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda 38 MS (kliniği kesin ve olası) hastasının, 22 tanesi OKB (+) (%57,90), 16 tanesi ise OKB (-) (%42,10) olarak tespit ettik. Kliniği kesin 27 MS hastasının 17 tanesi OKB (+) (%62,96), 10 tanesi ise OKB (-) (%37,04) ayrıca 11 olası MS hastasının 5 (%45,45) tanesi OKB (+), 6 (%55,55) tanesi OKB (-) olarak bulundu. Rot U. (96) ve arkadaşları 10 yıllık çalışma periyodunda OKB (-) MS hastalarının sıklığını %12,8, Zeman (87) ve arkadaşları %3 bulmuşlardır. Bazı yazarlar olası ve kesin MS hastalarını kapsayan OKB (-) hastalarının bizim bulgularımızla uyumlu olarak sıklığını yüksek bulmuşlardır (96). Japon hastalarda, Fukazawa (102) OKB (-) hastaların oranını %43,9 ve Nakashima (103) ise %41 bulmuştur. Bu durum doğu ve uzakdoğu ülkelerinde OKB (-) MS hastalarının oranının yüksek olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda OKB (-) ve (+) hastalar arasında tüm gruplarda (klinik olarak kesin MS, olası MS ve bu iki grubun toplamı olarak tüm MS grubunda) yaş ve cinsiyet bakımından anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bizim bu bulgularımızla uyumlu olarak Rot U. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada OKB durumu ile cinsiyet ve yaş arasında anlamlı ilişki bulunmamışlardır (96). Nurmikko ve arkadaşları yaptığı çalışmaya göre OKB (+) MS hastalarına kıyasla OKB (-)'lik durumunun erkeklerde daha sık görüldüğünü bildirmiştir (104). Siritho S. ve arkadaşları OKB durumu ile yaş arasında ilişki bulamamış, fakat zengin istatistiksel anlamlılık olmamasına rağmen OKB (-) hastalarda erkek kadın oranı 1:2 ve OKB (+) grupta 1:2,7 olduğunu bulmuşlardır (105). Buna benzer çalışmalar istatistiksel anlamlılık olmamasına rağmen OKB (+)'lik durumunun kadınlarda baskın olduğu gösterilmiştir (106,107).

MS hastalarında OKB üretiminin patogenezi bilinmemektedir (108,109). Bununla birlikte antijenlerin yayılımına bağlı olarak aşırı inflamasyon sonrasında gelişen olaylar sonucu, akson ve myelinin primer yıkılımı hastalığı başlatabilir. Bunun anlamı, daha önceden immün hücrelere ulaşmamış antijenler, HLA moleküllerini ortaya çıkarabilir, bu durumda oтореaktif T hücrelerinin aktiflenmesi ve B hücrelerinin plazma hücrelerine ampfikasyonuna neden olarak antikor sentezine yol açabilir ve sürecin kendi kendini uyarması ile zincirleme reaksiyonlar başlayabilir. Diğer mekanizma ise molekül taklit yöntemi olup bu süreçte mikrobial etkenlere karşı gelişen antikorların SSS antijenlerine karşı humoral veya hücrel çapraz reaksiyonudur (109-111).

Her bir IgG OKB tek bir B hücre klonunun üretimi gibi gözükmemektedir. Günümüze kadar OKB'lerin MS hastalarında herhangi kesin bir antijen ile ilişkisi tanımlanmamıştır (93,112-115). Bununla birlikte MS hastalarında, Miyelin Basic Proteini (MBP), Proteolipoid

Protein (PLP), Miyelin-Association Glikoprotein (MAG), Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein (MOG), 2',3'-Siklik Nükleotid 3'Fosfodiesteraz (CNP), Transaldolaz ve Oligodendrosit-Spesifik Protein (OSP)'nin de içinde bulunduğu birçok miyelin proteinine karşı otoantikorlar bulunmuştur (90,116-124). Immunoblot tekniğini kullanarak, Cruz ve yardımcıları MS hastalarının yaklaşık üçte birinde SSS'de mono ya da oligoklonal anti-MBP IgG antikorları üretmişlerdir (90,125). Bu BOS antikorları görünür OKB ile birlikte göç edememektedir, fakat görünen o ki bunlar poliklonal BOS IgG yığınıyla birlikte göç etmektedirler. Bundan başka, hastalığın seyri sırasında hastaların bazılarında geçici anti-MBP antikorları bulunmaktadır. Glikolipite karşı antikorlar MS patogenezinde rol oynayabilir (90) ve gerçekten Galaktoserobrisite karşı ya da lipit bağlı MBP'nin antijenlerine karşı, MS'in hayvan modeli olan deneysel alerjik ensefalomyelitte (EAE) immün tepkiyi arttıran antikorlar gösterilmiştir (126, 127). Buna rağmen, bütün bu antijenlere karşı antikor tepkileri OKB'lerle ve MS patogenezi ile ilişkili değildir (90,93).

MS'de nöropatik virüslere (93,114,128) karşı intratekal antikorların yüksek sıklığını gösteren bazı özel araştırmalar yapılmış ve bu antikorların çoğunun düşük affiniteye sahip olduğu bildirilmiştir (93,113,129). Bu durum MS hastalarında devamlı görülen bu benzer olguların her bir kişiye eşsiz olduğu anlaşılan uzun ömürlü kronik intratekal immün cevabı göstermektedir (93,130,131). Ayrıca tam bir immün baskılamayı hedefleyen yoğun immünsupresyonu takiben MS hastalarında Otolog kemik iliği transplantasyon çalışmalarında bu bandların tamamen kaybolmadığı gösterilmiştir (93,132,133).

Ayrıca OKB varlığı tanıda önemli olduğu kadar klinik olarak da önemlidir. OKB'ları pozitif olan hastaların Optik Nörit (ON) sıklığı, kullanılan OKB belirleme yöntemine göre değişmekle beraber, %34 ile %72 arasındadır (90,131,134-138). Prospektif çalışmalar, monosemptomatik ON'i bulunan hastaların OKB'lerinin pozitif bulunmasıyla birlikte üç veya daha fazla sessiz MS benzeri beyin MRG lezyonlarının var olması kliniği kesin MS'nin gelecekteki gelişiminin güçlü habercisi olduğunu göstermektedir (90,131,138).

OKB'ler diğer nörolojik hastalarda da gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda bir Lökodistrofi hastası ve bir vaskülit hastasında OKB pozitif bulundu. Ayrıca OKB Nörosifiliz, Nörosarkoidosis, Nöroborreliosis, Subakut Sklerozan Panesafalit, Mumps Ensafaliti, HIV, Herpes Simpleks, Herpes Zoster, Nörobeçet, Wegener Granulomatosis, SLE, Serebral Paraneoplastik Sendrom, Stiffman Sendrom ve bazı primer ve sekonder tümörler gibi hastalıklarda pozitif bulunabilir (98,139). OKB birçok viral ve bakteriyel hastalıklarda da rapor edilmiştir; (139,140), burkitt lenfoma (139,141), ve myastenia gravis (139,142) ve serebral infarktüs (139) gibi beklenmedik hastalıklarda da OKB tespit edilebilir.

Bu hastaların bir kısmında, bantların varlığı genellikle geçicidir ve bir kaç ay içinde yok olurlar (90,143-145). BOS'ta bulunan, bilinen yabancı antikorların (örneğin; Subakut Sklerozan Panansefaliti (SSPE), Kabakulak Ensafiliti, BOS Sifilisi, ilerleyen Kızamıkçık Panansefaliti, Lyme hastalığı, Kriptokokal menenjit ve HTLV-1 enfeksiyonları) olduğu hastalıklardaki antijen spesifik bantların oluşumu spesifik immun tepkisinin kanıtıdır (90,146-151). Yabancı antijenler ve immunolojik reaksiyonların majör özellik olarak kabul edilmedikleri serebrovasküler hastalıklar gibi durumlarda OKB'lerin anlamı daha az nettir. Yüksek olasılıkla, bu hastalıklarda, OKB'lerin varlığı, ya yabancı antijenler ya da bozulmuş doku antijenlerin varlığında olan reaksiyonunu gösterirler. Zamanla bu bantların yok oluşu bu antijenik uyarılarla ilişkiyi gösterir ve MS gibi kronik inflamatuvar durumlarında, bantların devam eden varlığını uyaran antijenlerin etkisini ortaya koyar (90,144).

Güncel literatürlerde OKB ve IgG indeks arasında korelasyona ilişkin bilgi yetersizdir. Kaiser ve arkadaşları BOS'ta OKB varlığının öngörüsü için iki kantitatif metot kullanmışlar. IgG indeks $<0,45$ 'li hiçbir hastada OKB saptanamazken, indeks $>0,80$ li hastalarda OKB'ın her zaman bulunduğunu belirtmişlerdir. İndeksleri $0,45-0,8$ arasında olsa da 1361 hastanın 268'de OKB tanımlanmıştır (152). OKB, IgG'nin intratekal sentezi için sadece kriterdir. IgG'nin lokal üretimi $\%12$ 'den fazla ise OKB her zaman tanımlanmaktadır. Anderson ve arkadaşlarının 26 MS hastasında yaptıkları çalışmada, metilprednisolon tedavisi sonrasında hastalığın başlangıcına göre BOS IgG indeksi anlamlı düşmüştür. Devam eden tedaviler sonrasında da, BOS IgG indeksinde anlamlı düşüş saptanmıştır (153). Mayringer ve ark. demiyelize SSS hastalığının tanısında IgG indeksinin önemli olduğunu düşünerek, IgG indeks yüksekliği ve OKB sıklığı arasındaki korelasyonu araştırmışlar ve OKB sıklığı ile IgG indeks arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır (154).

Zıt olarak biz, intratekal sentezinin iki parametresi olan OKB ile IgG indeksi arasında anlamlı ilişki bulamadık. Bizim bulgularımıza uygun olarak Rochelli ve ark. yaptıkları çalışmada, OKB saptanan kesin MS'li 70 hastanın 63'ünde, olası MS'li 35 hastadan 24'ünde, normal OKB patern'li 18 hastada, BOS'taki OKB ile IgG indeksini karşılaştırmışlar ve istatistiksel fark bulamamışlardır (155). Benzer şekilde Polonide'in çalışmasında da 120 MS hastasında normal IgG profilli 20 hasta ve IgG oligoklonal bandlı 100 hastadan randomize seçilmiş 22 hasta kıyaslanmıştır. Bu iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır (156).

Ayrıca çalışmamızda OKB durumu ile BOS protein ve BOS LDH arasında da anlamlı ilişki bulamadık. Yapılan çalışmalara göre MS hastaların $\%70-80$ 'de BOS proteinleri normal ya da ılımlı artmıştır (96,157). Çok yüksek BOS protein seviyeleri neoplastik süreç ve

infeksiyonla daha tutarlıdır (93). BOS LDH düzeyleri ise serum LDH düzeylerinden etkilenir (158).

MRG'nin MS hastalığının tanı ve takibindeki önemini vurgulayan çok sayıda çalışma mevcuttur (15,159-163) fakat intratekal IgG sentezinin göstergesi olan OKB ve IgG indeksi ile MRG ilişkisi gösteren araştırmalar sınırlıdır. Biz çalışmamızda, olası ve Kesin MS'li tüm grupta ve ayrıca yalnızca Kesin MS'de, Kranial ve Servikal MRG bulgularını (Atrofi, Ödem, Kontrast tutma, Plak sayısı ve Plak maksimum boyutu) ile OKB ve IgG indeksini karşılaştırdık. Tüm MS grubunda ve Kesin MS'de MRG bulguları ile OKB ve IgG indeksi arasında yalnızca OKB (-) hastaların servikal MRG'de kontrast maddeyi (Gadolinyum) daha belirgin tuttuğunu anlamlı bulduk. Diğer kıyaslamalar arasında anlamlı ilişki bulamadık. Ayrıca BOS protein, BOS LDH ve IgG indeksi ile kranial ve servikal MRG'deki lezyon boyutu ile karşılaştırıldığında anlamlı ilişki bulamadık. Yine BOS lökosit sayısı ile kranial ve servikal MRG'deki lezyon sayısı kıyaslandığında anlamlı ilişki bulamadık. Mesaroc ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kranial lezyon boyutu ve atrofi bakımından OKB (+) ve OKB (-) hastaları arasında anlamlı ilişki bulamamışlardır (164). Aynı çalışmada OKB (-) hastalarda özürölülük skalası olan EDSS ile MRG bulguları arasında anlamlı ilişki bulunmamışken OKB (+) hastalarda EDSS ile MRG ilişkisi anlamlı bulunmuştur. Pou ve arkadaşları klinik işaretler ile spinal kord MRG'de tanımlanan plakların morfolojisi ve yerleşimi arasında iyi korelasyon bulmuşlardır (165). Zeman ve arkadaşları total beyin MRG lezyonları bakımından OKB (+) ve OKB (-) arasında anlamlı ilişki bulamamışlar (87). Fukazawa ve arkadaşları beyin MRG lezyonlarının boyutu, sayısı, dağılım ve genişliği bakımından OKB (+) ve OKB (-) hastaları arasında fark gösterememişler (166). Yine bu araştırmacıların yaptığı bir başka çalışmada OKB (+) ve OKB (-) hastaları MRG bulguları bakımından karşılaştırılmış ve anlamlı ilişki bulamamışlardır (102). Heinonen ve arkadaşları MS hastalarında intratekal IgG sentez oranı ile kranial MRG'de plak hacmini korele bulmuşlardır (167).

MRG'de kranial ya da spinal atrofi, akson kaybını gösterir (168). Klinik Radyolojik çalışmalarda, MRG'de Spinal kord ve beyin atrofisi ile klinik ölçümler arasında iyi korelasyon olduğu gösterilmiştir (169). Chard ve arkadaşlarının yaptığı uzun süreli takip çalışmasında beyin MRG'de lezyon yükü ile beyin atrofisi arasında, sonraki yıllara nazaran ilk 5 yılda daha sıkı korelasyon olduğunu göstermişlerdir (170). Ayrıca Atrofinin klinik özürölülük ve nörofizyolojik etkilenme ile daha yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (171,172). Biz Akson kaybının göstergesi olan ve hastalık seyri ile ilişkisi gösterilen, beyin ve spinal kord atrofisi ile tüm MS hasta grubunda (kesin MS grubu ayrıca incelenmiştir) OKB band durumu ve IgG indeksi bakımından anlamlı ilişki bulamadık.

MS hastalarının, MRG'sinde kontrast madde (Gadolinium) tutan lezyonların gösterilmesi, aktif plağa işaret eder. Kappos ve arkadaşlarının 307 MS hastasında yaptığı çalışmada hastalığın seyri ile kontrast tutan lezyon sayılarının ortalaması arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır (173). Bizim çalışmamızda, kranial MRG'de MS'in tanısında ve prognozunda önemli olan kontrast madde tutan lezyonlar derecesi ile OKB ve IgG indeksi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. İlginç olarak tüm MS'li grupta servikal MRG'de OKB (-) hastaların kontrast maddeyi (Gadolinium) belirgin tuttuğu gözlemlendi. Bu da OKB (-) hastalarının servikal plaklarının daha aktif olduğunu gösterir. Bizim çalışmamızın bu bulgusunun zayıf tarafı ise bu durumdaki vaka sayısının azlığıdır, bu olayı tam olarak anlamak için daha geniş çalışmalar yapılmalıdır.

Uyarılmış potansiyeler (UP) yardımı ile sinir sistemi içinde iletimin fizyolojik özellikleri hakkında veri elde edilebilir. UP'ler bu özellikleri sayesinde klinik, muayene ve MRG'nin MS tanısı için yetersiz olduğu durumlarda lezyonlar hakkında ek bilgiler sağlayabilir ve tanıya katkıda bulunabilir (174,175). Bununla birlikte, UP yöntemlerinin ortaya koyduğu anormallikler bir hastalık için özgün olmaktan çok belli bir merkezi sinir sistemi parçasının genişçe bir bölümündeki iletim kusurunu yansıtır. UP anormallikleri sinir sistemindeki hasar ve klinik bulgularla çoğunlukla koreleyken, MRG'deki lezyonların semptom ve bulgularla korelasyonu azdır (5,174,176,177).

Bizim çalışmamızda Uyarılmış potansiyeller ile hasta gruplarında OKB durumu, BOS LDH ve IgG indeksi arasında istatistiksel anlamlılık yokken, BOS protein ile SEP arasında anlamlı ilişki bulduk. Mesaros ve ark. BOS bulguları ve UP'ler arasındaki korelasyonu araştırdıkları bir çalışmalarında, BOS incelemesinde oligoklonal band (OKB) pozitif MS'li olgularda OKB negatiflere göre SEP anormalliklerinin daha sık olduğunu, VEP anormallikleri açısından ise iki grup arasında anlamlı farklılık olmadığını göstermişlerdir (178). İrkec ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise BOS IgG indeksi yüksek olan MS olgularında VEP anormalliğinin, IgG indeksi normal olanlardan fazla olduğu, benzer korelasyonun SEP'te görülmediği bildirilmiştir (179).

Çalışmamızda MS'li grupta BOS tetkikleri (OKB, Protein, LDH ve IgG indeksi) ile bazı Biyokimyasal tetkikleri (Total protein, LDH, Kolesterol, HDL, LDL, Trigliserit, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, Ürik Asit, Vitamin B12, Folik Asit, CRP, RF) arasındaki ilişkiyi inceledik. Ayrıca kesin MS, olası MS ve MS ile ilişkisiz, diğer nörolojik hastalığı olan, gruplar arasında Biyokimyasal tetkikler bakımından ilişkiyi araştırdık. MS'li grupta OKB durumu ile Biyokimyasal tetkikler arasında anlamlı ilişki bulamadık.

Aksungar (180) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MS'li hastalar ile kontrol grubu arasında Total protein bakımından anlamlı fark bulmuşlardır, fakat Vitamin B12 ve Folik asit seviyeleri bakımından fark bulamamışlardır. Vrethem ve ark Vitamin B12 ve Folik Asit seviyelerini MS hastalarında azalmış olarak bulmuşlardır (181).

Soliu-Hanien ve ark MS ve kontrol grubu arasında CRP'yi benzer olarak bulmuşlar, fakat remisyondan sonraki relaps MS hastalarında yüksek bulmuşlar (182). İlginç olarak biz BOS LDH düzeyi ile CRP arasında kuvvetli korelasyon olmasa da anlamlı ilişki bulduk ($r=0,58$ $p=0,01$). Daha öncede belirttiğimiz gibi BOS LDH, periferik LDH'den etkilenir ve inflamasyon olaylarında yükselebilir (158), bu durum MS'de devam eden aktif inflamasyonun göstergesi olabilir.

Son yıllarda yapılan ilginç bir çalışmada Bilirubinin potansiyel bir endojen antioksidan olduğu ve ayrıca CD4(+) T hücrelerine direkt etkiyerek bir immün düzenleyici olduğu söylenmiştir. Aynı çalışmada MS'in hayvan modeli olan deneysel alerjik ensefalomyelitin (EAE) bilirubin ile tedavi edilebileceğini ve bilirubin seviyelerinin bu hayvanlarda azalmasının hastalığı şiddetlendirdiğini belirtmişlerdir (183).

Santral Sinir Sisteminde aksonları çevreleyen miyelin kılıf lipitten zengindir. Bazı araştırmalar MS hastalarında lipid metabolizmasında değişikliklerin olabileceğini öne sürmüşlerdir (184-191). Çomoğlu ve arkadaşları lipid profili bakımından MS ve kontrol grubunu karşılaştırmış fakat anlamlı ilişki bulamamıştır. Yapılan başka çalışmalarda ise MS'de plak oluşumuna nedensel faktör olarak lipid metabolizmasındaki değişimler gösterilmiştir (184,192-195).

Biz çalışmamızda Ürik asit ile OKB arasında anlamlı ilişki bulamadık fakat BOS proteini ve BOS LDH ile düşük korelasyon olsa da anlamlı ilişki bulduk ($r=0,44$ $p=0,02$ ve $r=0,54$ $p=0,01$ sırası ile). Ürik asit, pürin metabolizmasının son ürünüdür ve endojen bir antioksidandır. Gutlu hastaların, MS hastalığı için düşük insidansa sahip olduğu gösterilmiştir (196). Ürik asitin, bazı yazarlara göre hastalık seyrinin belirteci olabileceği gösterilmiştir (197).

6.SONUÇ VE ÖNERİ

Sonuç olarak biz çalışmamızda; MS hastalarında OKB ve IgG indeksi ile MRG özellikleri ve uyarılmış potansiyelleri karşılaştırdığımızda, hastalığın tanısına yardımcı olan bu laboratuvar bulgularının her birinin kendine özgü olduğunu saptadık. Bulgularımız, bize bu laboratuvar verilerinin herbirinin birbirinden bağımsız bir mekanizma ile oluştuğunu düşündürmektedir. Öte yandan; OKB ve IgG indeksinin, MS hastalığının patogenezinde önemli olduğu, fakat nasıl bir rol oynadıkları hala tam olarak anlaşılamamıştır. Bizim çalışmamızda veri ve zaman kısıtlanması olduğu için daha geniş kapsamlı retrospektif bilgilere ulaşmamız da mümkün olamamıştır.

Ayrıca literatürdeki bulgulara göre MS’de OKB olgusunun farklı coğrafyalarda farklı özellik gösterdiği ortaya çıkmıştır. Bu konuda diğer ülkelerde birçok çalışma gerçekleştirilmişken, bizim ülkemizde onaylanmış ve sistematik çalışma yoktur. Bu amaçla ülkemizde daha geniş katılımlı araştırmalar yapılmalı ve bu coğrafyadaki MS hastalarının OKB sonuçları ve bu sonuçların diğer tanısal belirteçler ile ilintisi daha ayrıntılı incelenmelidir.

7.ÖZET

Multipl Skleroz (MS), SSS'de inflamatuvar demiyelinizan olaylar sonucu gelişen hastalıklardan en sık görülenidir. Multipl sklerozun tanısı nörolojik hikaye, laboratuvar bulguları ve diğer hastalıkları dışlama temeline dayanır. Günümüzde tanı için kullanılan testler, Manyetik Rezonans Görüntüleme, BOS incelemeleri ve nörofizyolojik testlerdir. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) dışında Multiple skleroz hastalarında en uygun anormal laboratuvar bulgusu Beyin Omurilik Sıvısında (BOS) oligoklonal band (OKB) bulunması ve artmış IgG indeksidir.

MS'de OKB ve İntratekal IgG sentezinin patogenezi henüz açık değildir. Biz bu çalışmada OKB olgusunu daha iyi anlamak ve OKB patogenezi araştırmak için OKB ve IgG indeksi ile Kranial ve Servikal MRG bulguları, Uyarılmış potansiyelleri, diğer BOS tetkikleri (BOS Protein, BOS LDH ve BOS Lökosit sayısı) ve bazı Biyokimyasal tetkikleri (Total protein, LDH, Kolesterol, HDL, LDL, Trigliserit, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, Ürik Asit, Vitamin B12, Folik Asit, CRP, RF) karşılaştırdık.

Bu çalışmada İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma hastanesi Nöroloji servislerine başvurmış, McDonald's kriterlerine göre tanı alan 27 kesin MS, 11 olası MS ve diğer nörolojik hastalığı olan 18 hasta retrospektif olarak taranmıştır.

Kliniği kesin 27 MS hastasının 17 tanesi OKB (+) (%62,96), 10 tanesi ise OKB (-) (%37,04) ayrıca 11 olası MS hastasının 5 tanesi OKB (+) (%45,45), 6 tanesi OKB (-) (%54,55) olarak bulundu.

Kesin ve olası MS hastalarında Kranial ve Servikal MRG bulguları (Atrofi, Ödem, Kontrast tutma, Plak sayısı ve Plak maksimum boyutu) ile OKB ve IgG indeksini karşılaştırdık. Tüm MS grubunda, MRG bulguları ile OKB ve IgG indeksi arasında sadece OKB (-) hastaların servikal MRG'de kontrast maddeyi daha belirgin tuttuğunu anlamlı bulduk. Diğerleri arasında anlamlı ilişki bulamadık.

Ayrıca BOS protein, BOS LDH ve IgG indeksi ile kranial ve servikal MRG'deki lezyon boyutunu karşılaştırdığınızda anlamlı ilişki bulamadık. Yine BOS lökosit sayısı ile kranial ve servikal MRG'deki lezyon sayısı kıyaslandığımızda da anlamlı ilişki bulamadık.

Çalışmamızda Uyarılmış potansiyeller (VEP ve SEP) ile hasta gruplarında OKB durumu, BOS LDH ve IgG indeksi arasında istatistiksel anlamlılık bulamadık. Yalnızca BOS proteini ile SEP arasında anlamlı ilişki bulduk.

Çalışmamızda MS'li grupta BOS tetkikleri (OKB, Protein, LDH ve IgG indeksi) ile bazı Biyokimyasal tetkikleri (Total protein, LDH, Kolesterol, HDL, LDL, Trigliserit, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, Ürik Asit, Vitamin B12, Folik Asit, CRP, RF) arasındaki ilişkiyi

inceledik. Ayrıca kesin MS, olası MS ve MS ile ilişkisiz, diğer nörolojik hastalığı olan, gruplar arasında Biyokimyasal tetkikler bakımından ilişkiyi araştırdık. MS'li grupta OKB durumu ile Biyokimyasal tetkikler arasında anlamlı ilişki bulamadık.

BOS LDH düzeyi ile CRP arasında kuvvetli korelasyon olmasa da anlamlı ilişki bulduk($r=0,58$ $p=0,01$). BOS proteini ve BOS LDH ile düşük korelasyon olsa da anlamlı ilişki bulduk ($r=0,44$ $p=0,02$ ve $r=0,54$ $p=0,01$ sırası ile)

Sonuç olarak MS hastalarında OKB ve IgG indeksi ile MRG özellikleri ve uyarılmış potansiyeller karşılaştırıldığında, hastalığın tanısına yardımcı olan bu laboratuvar bulgularının her birinin kendine özgü olduğunu ortaya koydu. Bulgularımız bu laboratuvar verilerinin herbirinin birbirinden bağımsız bir mekanizma ile oluştuğunu akla getirmektedir. OKB ve IgG indeksinin MS hastalığının patogenezinde önemli olduğu, fakat nasıl bir rol oynadıkları hala tam olarak açıklanamamıştır.

Ayrıca MS'deki OKB olgusunun farklı coğrafyalarda farklı özellik gösterdiği ortaya çıkmıştır. Bu konuda diğer ülkelerde birçok çalışma gerçekleştirilmişken, bizim ülkemizde onaylanmış ve sistematik çalışma yoktur. Bu amaçla ülkemizde daha geniş katılımlı araştırmalar yapılmalı ve bu coğrafyadaki MS hastalarının OKB olgusu daha ayrıntılı incelenmelidir.

8.SUMMARY

Multiple Sclerosis (MS) is the most frequent demyelinating disease of the central nervous system (CNS). MS diagnosis is based on neurological history, examination findings and exclusion of other disorders. Recently, in the diagnosis of MS, magnetic resonance imaging, neurophysiological tests and oligoclonal bands (OCB) are in use. Other than magnetic resonance imaging, most consistent laboratory abnormality in MS patients is OCB in cerebrospinal fluid (CSF) and increased IgG index.

The pathogenesis of OCB and intrathecal IgG synthesis in MS is uncertain. In this study, we compared IgG index and OCB with cranial and cervical magnetic resonance imaging (MRI) finding, evoked potentials, other tests (CSF protein, CSF LDH and CSF cell count), biochemical tests (Total protein, Cholesterol, HDL, LDL, Triglyceride, Total Bilirubin, Direct Bilirubin, Uric acid, Vitamin B12, Folic acid, CRP, RF) to understand the OCB finding better and to search the pathogenesis of OCB.

In this study 27 certain MS, 11 possible MS and 18 patients with other neurological diseases who admitted to Izmir Atatürk Education and Training Hospital and had the diagnosis according to McDonald's criteria, were included searched retrospectively.

In 27 certain MS patients, 17 (62,96%) were OCB (+), 10 (37,04%) were OCB (-). In 11 possible MS patients 5 (45,45%) were OCB (+), 6 (54,55%) were OCB (-).

We compared OCB and IgG index with cranial and cervical MRI (atrophy, oedema, contrast enhancement, plaque number and plaque maximum size). In all MS groups when OCB and IgG index were compared with MRI, contrast enhancement in cervical MRI was statistically significant only in OCB (-) patients. We found no significant association with the other MRI finding.

Furthermore there was no significant association in CSF protein, CSF LDH and IgG index compared cranial and cervical MRI lesion size. There was no significant association between CSF leucocyte count and cranial, cervical MRI lesion size.

In our study we found no statistical significance between visual evoked potentials (VEP) and sensory evoked potentials (SEP) and OCB, CSF LDH and IgG index. We found significant association only between CSF and SEP.

In this study, we compared OCB and IgG index with cranial and cervical MRI finding, evoked potentials, other CSF tests (CSF protein, CSF LDH and CSF cell count), biochemical tests (Total protein, Cholesterol, HDL, LDL, Triglyceride, Total Bilirubin, Direct Bilirubin, Uric acid, Vitamin B12, Folic acid, CRP, RF)

In this study, we investigated the relationship between CSF tests (OCB, CSF protein, CSF LDH and IgG index) and some biochemical tests (Total protein, LDH, Cholesterol, HDL, LDL, Triglyceride, Total Bilirubin, Direct Bilirubin, Uric acid, Vitamin B12, Folic acid, CRP, RF). Furthermore we investigated relationship between certain MS, possible MS and patients with other neurological disease in term of biochemical tests. We found no significant relation between OCB and biochemical tests in MS group.

We found significant relationship between CSF LDH and CRP ($r=0,58$ $p=0,01$) though the correlation is not strong. We found significant relationship between CSF LDH and CSF protein ($r=0,44$ $p=0,02$ ve $r=0,54$ $p=0,01$ respectively) though the correlation is not strong.

Finally when OCB and IgG index are compared with MRI and evoked potentials, we found that all these diagnostic tools are unique on their own. The results in this study suggest that the laboratory finding occur from independent mechanism. Although OCB and IgG index is important in MS pathogenesis, the exact role is not clearly understood.

Furthermore, the OCB characteristics of MS can differ from geographic regions. Although numerous studies have been performed in this regards in other countries, there has not been any systematic and validated study in our country. For this reason, the studies with broad participation must be done and OCB characteristics of MS must be searched with details.

9.KAYNAKLAR

1. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J: Neurology in Clinical Practice, The neurological Disorders. Çeviri Editörü: Ersin TAN. 5. Baskı, Cilt 2, 2008, 1583-1601
2. Noseworthy JH., Lucchinetti C., Rodriguez M., Weinshenker BG; Multiple sclerosis. *N Engl J Med*; 343: 938-952, 2000.
3. Ropper H. A, Brown H.R. Adams and Victor's Principles of Neurology. Çeviri editörü Murat EMRE, 8 baskı, Güneş yayınevi, 2006; 771-797
4. McAlpine's Multiple Sclerosis Editörler: Compston A, McDonald I, Noseworthy J, Lassmann H, Miller DH, Smith KJ, Wekerle H, Confavreux C 4. Baskı, 2005 Churchill Livingstone.
5. Poser C, Brinar V. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: an historical review. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 106:147-158, 2004.
6. Schumacher FA, Beeve GW, Kibler RF, et.al.: Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci*; 122:552-68,1965.
7. Poser C, Paty D, Scheinberg L, McDonald W, David F, Ebers G, et. al.: New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol*; 13:227-31, 1983.
8. Mutlu ve ark.: Multipl Skleroz Tanısında Tarihsel Gelişim ve Son Durum. *Nöropsikiyatri Arşivi*; 45: 1-5, 2008.
9. McDonald WI, Compston A, Edan G, et.al: Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*; 50:121-7, 2001.
10. Gibert JJ, Sadler M: Unsuspected multiple sclerosis. *Arch Neurol*; 40: 533, 1983.
11. Hauser SL, Bresnan MJ, Reinherz EL, Weiner HL: Childhood multiple sclerosis: Clinical features and demonstration of changes in T-cell subsets with disease activity. *Ann Neurol*; 11:463, 1982.
12. Bronnum-Hansen H., Koch-Henriksen N., Stenager E.: Trends survival and cause of death in Danish patients with multiple sclera *Brain*; 127: 844-850, 2004.
13. Ebers G, Sadovnic AD: The geographic distribution of Multiple Sclerosis: A review *Neuro-epidemiology* 12:1-5, 1993.
14. Kurtzke JK.: A reassessment of the distrubition of Multiple Sclerosis: parts 1 and II. *Acta Neurol scand*; 51:110-137, 1975.
15. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK: Epidemiology and genetics.In: Miller AE, Lublin FD,Coyle PK, eds. Multiple Sclerosis in Clinical Practise. London-New york. Martin Dunitz Publishing 31-53, 2003.
16. Herman MA, Olek MJ, Asherio A.A: Geographic variation of MS incidence in two prospective studies of US women. *Neurology*; 53:1711-1720, 1999.
17. Forbes RB, Swingler RJ: Estimating the prevalence of multiple sclerosis in the United Kingdom by using capture-recapture methadology. *Am J Epidemiol*;149 (11):1016-24, 1999.
18. Forbes RB, Wilson SV, Swingler RJ.: The prevalence of multiple sclerosis in Tayside, Scotland:do latitude gradients really exit ? *J Neurol*, 246 (11):1033-40 1999.
19. Pryse-Phillips, Costello F: The epidemiology of Multiple Sclerosis. In: Cook SD, ed. Handbook of Multiple Sclerosis. New York: Marcel Dekker Publishing,15-31, 2001.
20. Kurtzke JK: MS epidemiology world wide.One view of current status. *Acta Neurol Scand Suppl*; 161: 23-33 1995.
21. Ebers G, Sadovnic AD.: Epidemiology. In Patty DW, Ebers G, eds. Multiple Sclerosis..Philadelphia:Davis 1997:5-28.

22. Tunalı G.: Multipl sklerozun Epidemiyolojisi. Türkiye klinikleri, *Journal of Neurology*; MS özel sayısı sayı-2:3 Aralık 2004.
23. Mefkure Eraksoy: Multipl skleroz'un Genetigi. Türkiye Klinikleri, *Journal of Neurology*; Multipl skleroz özel sayısı; sayı-2:3. Aralık 2004;
24. Compston DAS, Ebers GC, Lassman H, McDonald WI, Mathews B, Wekele H. Mc Alpine's Multiple Sclerosis. Churchill Livingstone, London,1998.
25. Dymant DA, Ebers GC, Sadovnick AD: Genetics of multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*; 3:104-10, 2004.
26. Simsek S, Türe M, Tuğrul B, Mercan N, Türe H, Akdağ B.: Consanguineous marriages in Denizli, Turkey. *Ann Hum Bio*; 126:489-91 1999.
27. Prineas JW., Kwon EE., Cho ES., et al: Immunopathology of secondary-progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol*; 50: 646-657, 2001.
28. Patrikios P., Stadelmann C., Kutzelnigg A., et al.: Remyelination is extensive in a subset of multiple sclerosis patients. *Brain*; 129:3165-3172, 2006.
29. Lucchinetti C., Brack W., Parisi J., et al.: Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann vl*; 47:707-717, 2000.
30. İdman E: Multipl sklerozun immnopatogenezi. Türkiye klinikleri, *Journal of Neurology*. MS özel sayısı sayı;2:3 Aralık 2004.
31. Raine CS, Wu E, Ivanyl J et al: Multiple sclerosis a protective or pathogenic role for heat shock protein 60 in the central nervous system? *Lab Invest*; 75:109-23 1996.
32. Storch M, Lassmann H.: Pathology and pathogenesis of demyelinating diseases. *Curr Opin Neurol*; 10:186-92 1997.
33. Meinly E, Hohlfeld R.: Immunopathogenesis of multiple sclerosis: MBP and beyond. *Clin Exp Immunol*; 128:395-7 2002.
34. Meinly E, Waber F, Drexler K et al.: Myelin basic protein specific T lymphocyte repertoire in multiple sclerosis complexity of the response and dominance of nested epitopes due to recruitment of multiple T cell clones. *J Clin Invest*; 92:2633-43 1993.
35. Gay F, Drye T, Dick G, Esiri M.: The application of multifactorial cluster analysis in the staging of plaques in early multiple sclerosis. Identification and characterization of primary demyelinating lesion. *Brain*; 120:1461-83 1997.
36. Kerschensteiner M, Gallmeier E, Behres L et al.: Activated human T cells, and monocytes produce brain derived neurotrophic factor (BDNF) invitro and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation? *J Exp Med*; 189:865-70 1999.
37. Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti C.: Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med*; 7:115-21 2001.
38. Lassmann H.: Mechanisms of demyelination and tissue destruction in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*; 104:168-71 2002.
39. Lublin FD, Reingold SC.: Defining the clinical course of multiple sclerosis results of an international survey. *Neurology*; 46:907-11 1996.
40. Kurtzke J.F.: Rating neurologic impairment in Multiple Sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*; 33:1444-1452 1983.
41. Kurne A, Karabudak R.: Multipl skleroz'da sıkça karşılaşılan semptomlar ve semptomatik tedavi prensipleri. Türkiye klinikleri, *Journal of Neurology*; MS özel sayısı sayı:3;2 Aralık 2004
42. Thompson AJ.: Symptomatic treatment in multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*; 11:305-9 1998.
43. Thompson AJ.: Multiple sclerosis: symptomatic treatment. Review. *J Neurol*; 243(8):559-65 1996.

44. Nocentini U., Pasqualetti P., Bonavita S., et al.: Cognitive dysfunction in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*; 12:77-87 2006
45. Grant I, McDonald WI, Trimble MR et al.: Deficient learning and memory in early and middle phases of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 47:250-5 1984.
46. Rao SM, Glatt S, Hammeke TA et al.: Chronic progressive multiple sclerosis: relationship between cerebral ventricular size and neuropsychological impairment. *Arch Neurol*; 42:678-82 1985.
47. Arnett P., Ben-Zacharia A., Benedict R., et al.:The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis. *Mult Scler*; 11:328-337 2005.
48. Bronnum-Hansen H., Stenager E., Nylev S. E., Koch-Henriksen, N. T: Suicide among Danes with multiple sclerosis. *J Neural Neurosurg Psychiatry*; 76:1457-1459 2005.
49. Hinds JP., Eidelman BH.: Prevalance of bowel dysfunction in multiple sclerosis: a population survey. *Gastroenterology*; 98:1538-42 1990.
50. Chia Y-W, Fowler CJ, Kamm MA et al.: Prevalance of bowel dysfunction in patients with multiple sclerosis and bladder dysfunction. *J Neurol* in pres-1994
51. Altındağ A ve ark.: Multipl skleroz'da İntratekal immunglobulin sentezi 1992 2:15-19.
52. D' Neill JH, Mills KR. Mc Ardle's: Sign, in MS. *Journal of neurol. neurosurg and psy.*; 50; 1691-1693 1987.
53. Kirkeby HJ, Poulsen EU: Erectile dysfunction in MS. *Neurology*; 38:1366-1371 1988.
54. Portenoy RK, Yong K, Thortan D.: Chronic intractable pain; an atypical presentation of MS. *Neurology*; 235; 226-228 1988.
55. Tunalı G.: Multipl skleroz tanısında Beyin Omurilik Sıvısı muayenesi. Türkiye klinikleri, *Journal of Neurology*. MS özel sayısı sayı:3;2 Aralık 2004.
56. Anderson M. Alvarez-CermoneJ, Bernardi G, et al.: Cerebrospinal fluid in the diagnosis of Multiple sclerosis: A consenssus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*;57:897-902 1994.
57. Walsh MJ, Tourtellotte WW.: The cerebrospinal fluid in multiple sclerosis In:Hallpike JF,Adams CMV, Tourtellotte WW,eds. Multiple sclerosis. Baltimore,Williams-Wilkins,275-358 ,1983.
58. Wihatekar JN, Bashir K, Benveniste N.: Cerebrospinal Fluid. In: Cook SD, ed. Handbook of Multiple Sclerosis. New York: Marcel Dekker Publishing, 2001:347-75.
59. Patty DW, Noseworthy JH, Ebers G.: Diagnosis of multiple sclerosis In Patty DW, Ebers G, eds.Multiple Sclerosis. Philadelphia: Davis;. p.48-134, 1997.
60. Tunalı G, Laleli Y.: Multipl skleroz hastalarında beyin omurilik sıvısına ait kalitatif ve kantitatif immunglobulin değerleri. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Arastırma Dergisi*; 8 (6):537-42 1990.
61. Mehta PD.: Diagnostic usefulness of CSF in MS. Critical reviews in *Clin. Lab. Sciences*; 28 (3); 233-251 1991.
62. Schmidt RM, Kuppe B, Kissig R et al.: Research approaches on the diagnosis of MS by CSF examination. *Achives Suisses de neurologie et de Psy.*; 138 (3); 13-22 1987.
63. Sheat JM, Donaldson IM.: MS:problems in the evaluation of intrathecal IgG synthesis. *NZ Med J*; 101; 790-2 1988.
64. Tourtellotte WW, Walsh MJ, Baumhefner RW et al. The current status of MS intra-BBB IgG synthesis.*Ann NY Acad Sci*; 436; 52-67 1984.
65. Whitaker JN.:Quantitation of the synthesis of immunoglobulin G within the CNS. *Annals of Neurol.*; 17 (1); 11-12 1985.
66. Sage MR.: Blood-brain barrier. *AJR*; 138; 887-898 May 1982.
67. Link H.: Immunological abnormalities in the CSF in MS. *Current opinion in neurol and neurosurg.*;3; 199-203 1990.

68. Hische EAH, Vander helm HJ.: Rate of synthesis of Ig G within the BBB and the Ig G index compared in the diagnosis of MS.; *Clin chem*; 33(1); 113-114 1987.
69. Tourtellotte WW.: The basis of intra-BBB Ig G synthesis. *Ann Neurol*; 17; 21-27 1985.
70. Valenzuela R, Madler R, Goren H.: Immunonephelometric quantitation of CNS Ig G daily synthesis in MS. *AJCP* ; 78 (1); 22-28 July 1982
71. Matteson EL, Flagler DG, Mesara BW.: IgG synthesis rate in evaluation of MS in a community hospital. *Neurology*; 37;847-849 1987.
72. Gallo P, Bracco F, Tavolato B.: Blood-brain barrier damage restricts reliability of quantitative formulae and isoelectric focusing in detecting intrathecally synthesized Ig G.*J.of neurological sciences*;;84; 87-93 1988.
73. Bass BH, Armstrong H, Weinshenker B et al.; Interpretation of single band patterns in CSF protein electrophoresis. *The Canadian Journal of neurological sciences*;15;20-22 1988.
74. Radosavljevic B.: Agarose isoelectric focusing, antiserum immunofixation and silver staining for detection of oligoclonal bands in unconcentrated CSF. *Acta Neurol scand*; 73 (2); 208-212 1986.
75. Paty DW.: Magnetic Resonance in Multiple Sclerosis. *Current Opinion in Neurology and Neurosurgery*; 6:202-208 1993.
76. Gilroy J.:Temel Nöroloji. Çeviri ed. Rana Karabudak, 3.baskı, Güneş yayınevi.;199-219 Ankara 2002.
77. Dr. Çağatay KUNDAK: www.duzen.com.tr/workshop/2006
78. Burtis A.C, Ashwood E.R: Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler. Çeviri Editörü Diler ARSLAN, 5. Baskıdan çeviri 121-133 2005.
79. Arpacı A., Çoker C., Habif S., Tuncel P.:Türk Klinik Biyokimya Derneği Elektroforez kursu kitapçığı 14.12.2002
80. [www.aesociety.org/areas/pdfs/Garfin IEF WebArticle9-07.pdf](http://www.aesociety.org/areas/pdfs/Garfin%20IEF%20WebArticle9-07.pdf)
81. http://nationaldiagnostics.com/article_info.php/articles_id/65
82. Christopher E., Godwin M., Olga K: Elevated urinary excretion of aluminium and iron in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*; 12: 533_540 2006.
83. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*;359: 1221_ 31 2002.
84. Luisa M. Villar, PhD; Jaime Masjuan, MD; María C; Early Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis Using a New Oligoclonal Band Test. *Arch Neurol.*;62:574-577 2005.
85. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med.*;343:898-904 2000.
86. Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al.:Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet.*;357:1576-1582 2001.
87. A Z J Zeman, D Kidd, B N McLean, M A Kelly, et al: A study of oligoclonal band negative multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*; 60:27-30 1996.
88. Matthews WB. Laboratory diagnosis. In: McAlpinie's multiple sclerosis: 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1991:221.
89. Reiber H, Thompson EJ, Grimsley G, et al.: Quality assurance for cerebrospinal fluid protein analysis: international consensus by an Internet-based group discussion. *Clin Chem Lab Med.*;41:331-337 2003.
90. Jorge Correale, María de los Milagros Bassani:Oligoclonal bands and antibody responses in Multiple Sclerosis. *Review J Neurol*; 249 : 375–389 2002.

91. Link H, Kostulas V :Utility of isoelectric focusing of cerebrospinal fluid and serum on agarose evaluated for neurological patients. *Clin Chem*; 29:810–815 1983.
92. Tourtellotte WW:The cerebrospinalfluid in multiple sclerosis. In:Bruyn G (ed) Handbook of Clinical Neurology Vol 3(47). Elsevier, Amsterdam, 79–130 1985.
93. Mark S. Freedman, MSc, MD, FRCPC; Edward J. Thompson; Recommended Standard of Cerebrospinal Fluid Analysis in the Diagnosis of Multiple Sclerosis. A Consensus Statement *Arch Neurol*.;62:865-870 2005.
94. Caudie C, Allauzen O, Bancel J, Later R:Apport de la focalisation isoélectrique del immunoglobulines G du liquide céphalorachidien dans le bilan biologique precoce de la sclerose en plaques. *Ann Biol Clin* 58:187–193 2000.
95. Delmotte P,Gonsette R:Biochemical findings in multiple sclerosis. IV: Isoelectric focusing of the CSF gamma globulin in multiple sclerosis (262 cases) and other neurological diseases (272 cases). *J Neurol*; 215:27–37 1977.
96. Uroš Rot, Anton Mesec, Toma-Pogaènik; Multiple Sclerosis with Uncommon Cerebrospinal Fluid Findings. *CMJ* 44(6):697-701 2003.
97. Walker RW, Thompson EJ, McDonald WI.: Cerebrospinal fluid in multiple sclerosis: relationships between immunoglobulins, leukocytes and clinical features. *J Neurol*;232:250-9 1985.
98. McLean BN, Luxton RW, Thompson EJ.:A study of immunoglobulin G in the cerebrospinal fluid of 1007 patients with suspected neurological disease using isoelectric focusing and the Log IgG-Index. A comparison and diagnostic applications. *Brain*;113(Pt 5): 1269-89 1990.
99. Rudick RA, Schiffer RB, Schwetz KM, Herndon RM.:Multiple sclerosis. The problem of incorrect diagnosis. *Arch Neurol*;43:578-83 1986.
100. Stendahl-Brodin L, Link H.:Relation between benign course of multiple sclerosis and low-grade humoral immune response in cerebrospinal fluid. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* ; 43:102-5 1980.
101. Farrell MA, Kaufmann JCE, Gilbert JJ, et al.:Oligoclonal bands in multiple sclerosis: clinico-pathologic correlation. *Neurology*; 35:212-8 1985.
102. Fukazawa T, Kikuchi S, Sasaki H: The significance of oligoclonal bands in multiple sclerosis in Japan: relevance of immunogenetic backgrounds. *J Neurol Sci.*;158(2):209-14 30 Jun 1998.
103. Nakashima I, Fujihara K, Miyazawa H, Misu T:Relevance of callosal and periventricular MRI lesions to oligoclonal bands in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.*;113(2):125-31 Feb 2006.
104. Pirttila T, Nurmikko T.:CSF oligoclonal bands, MRI, and the diagnosis of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*; 92:468-71 1995.
105. Sasitorn Siritho, Mark S. Freedman: The prognostic significance of cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 15;279(1-2):21-5. 2009 Apr. *Epub* 2009 Jan 31
106. Kikuchi S, Fukazawa T, Niio M.: HLA-related subpopulations of MS in Japanese withand without oligoclonal IgG bands. *Neurology*; 60:647–51 2003.
107. Nakashima I, Fujihara K, Misu T, et al.: Significant correlation between IL-10 levels and IgG indices in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*;111(1–2):64–7 Nov 1 2000.
108. Kostulas VK, Link H, Lefvert AK.: Oligoclonal IgG bands in cerebrospinal fluid. Principles for demonstration and interpretation based on findings in 1114 neurological patients. *Arch Neurol*;44:1041-4 1987.
109. Lunding J, Midgard R, Vedeler CA. Oligoclonal bands in cerebrospinal fluid: a comparative study of isoelectric focusing, agarose gel electrophoresis and IgG index. *Acta Neurol Scand*; 102: 322-325 2000.

110. Libau RS, Fontaine B. Recent advances in immunology in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*;11:293-8 1998.
111. Lucchinetti CF, Rodriguez M.: The controversy surrounding the pathogenesis of the multiple sclerosis lesion. *Mayo Clin Proc*; 72:665±78 1997.
112. Reiber H, Ungefehr S, Jacobi C.: The intrathecal, polyspecific and oligoclonal immune response in multiple sclerosis. *Mult Scler.*;4:111-117 1998.
113. Sindic CJM, Van Antwerpen MP, Goffette S.: The intrathecal humoral immune response: laboratory analysis and clinical relevance. *Clin Chem Lab Med.*; 39:333-340 2001.
114. Rostasy K, Reiber H, Pohl D, et al.: Chlamydia pneumoniae in children with MS: frequency and quantity of intrathecal antibodies. *Neurology*; 61:125-128 2003.
115. Vandvik B, Norrby E, Nordal HJ, Degre M.: Oligoclonal measles virus-specific IgG antibodies isolated from cerebrospinal fluid, brain extracts and sera from patients with subacute sclerosis panencephalitis and multiple sclerosis. *Scand J Immunol.*;5:979-992 1976.
116. Baig S, Olsson T, Yu-Ping J, Höjeberg B, Cruz M, Link H: Multiple sclerosis: cells secreting antibodies against myelin-associated glycoprotein are present in cerebrospinal fluid. *Scand J Immunol*; 33:73–79 1991.
117. Banki K, Colombo E, Sia F, et al.: Oligodendrocyte-specific expression and autoantigenicity of transaldolase in multiple sclerosis. *J Exp Med*; 180:1649–1663 1994.
118. Bronstein JM, Lallone RL, Seitz RS, Ellison GW, Myers LW: A humoral response to oligodendrocyte-specific protein in MS. A potential molecular mimic. *Neurology*; 53:154–161 1999
119. Cross AH, Trotter JL, Lyons JA: B cells and antibodies in CNS demyelinating disease. *J Neuroimmunol* 112:1–14 2001
120. Olsson T, Baig S, Höjeberg B, Link H: Antimyelin basic protein and antimyelin antibody-producing cells in multiple sclerosis. *Ann Neurol*; 27:132–136 1990
121. Reindl M, Linington C, Brehm U, et al.: Antibodies against the myelin oligodendrocyte glycoprotein and the myelin basic protein in multiple sclerosis and other neurological diseases. *Brain*; 122:2047–2056 1999
122. Sun JB, Olsson T, Wang WZ, et al.: Autoreactive T and B cells responding to myelin proteolipid protein in multiple sclerosis and controls. *Eur J Immunol*; 21:1461–1468 1991
123. Sun J, Link H, Olsson T: T and B cell responses to myelin oligodendrocyte glycoprotein in multiple sclerosis. *J Immunol* 146:1490–1495 1991
124. Walsh MJ, Murray JM: Dual implication of 2',3'-cyclic nucleotide 3 phosphodiesterase as major autoantigen and C3 complement-binding protein in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Clin Invest*; 101:1923–1931 1998
125. Cruz M, Olsson T, Ernerudh J, Höjeberg B, Link H: Immunoblot detection of oligoclonal anti-myelin basic protein IgG antibodies in cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *Neurology* 37:1515–1519 1987
126. Lolli F, Liuzzi GM, Vergelli M, et al.: Antibodies specific for the lipid-bound form of myelin basic protein during experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol*; 44:69–76 1993
127. Massacesi L, Vergelli M, Zehetbauer B, et al.: Induction of experimental autoimmune encephalomyelitis in rats and immune response to myelin basic protein in lipid-bound form. *J Neurol Sci* 119:91–98 1993
128. Reiber H, Ungefehr S, Jacobi C.: The intrathecal, polyspecific and oligoclonal immune response in multiple sclerosis. *Mult Scler.*;4:111-117 1998.

129. O'Connor KC, Chitnis T, Griffin DE, et al. Myelin basic protein-reactive autoantibodies in the serum and cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients are characterized by low affinity interactions. *J Neuroimmunol.*;136:140- 148 2003.
130. Walsh MJ, Staugaitis S, Shapshak P, Tourtellotte WW. Ultrasensitive detection of IgG in unconcentrated cerebrospinal fluid utilizing silver nitrate staining after isoelective focusing and immunofixation. *Ann Neurol*; 1:114 1982.
131. Rolak LA, Beck RW, Paty DW, et al: Optic Neuritis Study Group. CSF in acute optic neuritis treatment trial. *Neurology*; 46:368-372 1996.
132. Fassas A, Passweg JR, Anagnostopoulos A, et al. Autoimmune Disease Working Party of the EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation): hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: a retrospective multicenter study. *J Neurol.*; 249:1088-1097 2002.
133. Mancardi GL, Saccardi R, Filippi M, et al. Italian GITMO-NEURO Intergroup on Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis: autologous hematopoietic stem cell transplantation suppresses Gd-enhanced MRI activity in MS. *Neurology.*;57:62-68 2001.
134. Fillipini G, Comi G, Cosi V, et al: Sensitivities and predictive values of paraclinical tests for diagnosing multiple sclerosis. *J Neurol* 241:132–137 1994.
135. Lee KH, Hashimoto SA, Hooge JP, et al.: Magnetic resonance imaging of the head in the diagnosis of multiple sclerosis: a prospective 2-years follow up with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding and CT. *Neurology* 41: 657–660 1991.
136. Nikoskelainen E, Frey H, Salmi A: Prognosis of optic neuritis with special reference to cerebrospinal fluid immunoglobulins and measles virus antibodies. *Ann Neurol* 9:545–550 1981.
137. Sandberg-Wolheim M, Bynke H, Cronqvist S, Holtås S, Platz P, Ryder LP: A long-term prospective study of optic neuritis: evaluation of risk factors. *Ann Neurol* 27:386–393 1990.
138. Söderström M, Ya-Ping J, Hillert J, Link H; Optic neuritis. Prognosis for multiple sclerosis from MRI, CSF, and HLA findings. *Neurology* 50:708–714 1998.
139. M. H. Harirchian, A. Sarrafnejhad, M. Ghaffarpour and H. Mojddehpanah: An Estimation Of Oligoclonal Bands In Patients With Multiple Sclerosis. *Acta Medica Iranica*; 42(4): 235-239; 2004.
140. Lolli F, Halawa I, Link H. Intrathecal synthesis of IgG, IgA, IgM and IgD in untreated multiple sclerosis and controls. *Acta Neurol Scand.*; 80(3): 238-247 1989.
141. Wallen WC, Biggar RJ, Levine PH, Iivanainen MV. Oligoclonal IgG in CSF of patients with African Burkitt's lymphoma. *Arch Neurol.*;40(1): 11-13 1983.
142. Adornato BT, Houff SA, Engel WK, Dalakas M, Madden DL, Sever JL.: Abnormal immunoglobulin bands in cerebrospinal fluid in myasthenia gravis. *Lancet.*; 2(8085): 367-368 1978.
143. Laterre EC, Callewaert A, Heremans JF, Sfaello Z: Electrophoretic morphology of gammaglobulins in cerebrospinal fluid in multiple sclerosis and other diseases of the nervous system. *Neurology*; 20:982–990 1970.
144. Miller JR, Burke AM, Bever CT: Occurrence of oligoclonals bands in multiple sclerosis and other CNS diseases. *Ann Neurol* 13:53–58 1983.
145. Roström B: Specificity of antibodies in oligoclonal bands in patients with multiple sclerosis and cerebrovascular diseases. *Acta Neurol Scand*; 63 (Suppl 86):1–84 1981.
146. Hansen K, Cruz M, Link H: Oligoclonal borrelia burgdorferi-specific IgG antibodies in cerebrospinal fluid in Lyme neuroborreliosis. *J Infect Dis*; 161:1194–1202 1990.

147. Link H, Laurenzi MA, Frydén A: Viral antibodies in oligoclonal and polyclonal IgG synthesized within the central nervous system over the course of mumps meningitis. *J Neuroimmunol*; 1:287–298 1981.
148. Link H, Cruz M, Gessain A, Gout O, de The G, Kam-Hansen S: Chronic progressive myelopathy associated with HTLV-I: Oligoclonal IgG and anti-HTLV-I IgG antibodies in cerebrospinal fluid and serum. *Neurology* 39:1566–1572 1989.
149. Pedersen N, Kan-Hansen S, Link H, Mavra M: Specificity of immunoglobulins synthesized within the CNS in neurosyphilis. *Acta Path Microbiol Immunol Scand [C]* 90: 97–104 1982.
150. Porter KG, Sinnamon DG, Gillies RR: Cryptococcus neoformans specific oligoclonal immunoglobulins in CSF in cryptococcal meningitis. *Lancet* 1:1262 1977.
151. Vandvik B, Weil M, Grandien M, Norrby E: Progressive rubella virus panencephalitis: Synthesis of oligoclonal virus specific IgG antibodies and homogeneous free light chains in the CNS. *Acta Neurol Scand*; 57:53–64 1978.
152. Kaiser R, Czygan M, Kaufmann R, Lucking CH.: Intrathecal IgG synthesis: when is determination of oligoclonal bands necessary? *Nervenarzt.*; 66(8):618 1995
153. Anderson TJ, Donaldson IM, Sheat JM, George PM.: Methylprednisolone in multiple sclerosis exacerbation: changes in CSF parameters. *Aust N Z J Med*; 20(6):794-7 1990.
154. Mayringer I, Timeltaler B, Deisenhammer F.: Correlation between the IgG index, oligoclonal bands in CSF, and the diagnosis of demyelinating diseases. *Eur J Neurol.*; 12(7):527-30 2005.
155. Rocchelli B, Poloni M, Mazzarello P, Delodovici M.: Clinical and CSF findings in multiple sclerosis patients with or without IgG oligoclonal bands at isoelectric focusing examination of CSF and serum proteins. *Eur Neurol.*; 22 1983
156. Poloni M, Rocchelli B, Mazzarello P, Delodovici M.: Relation between the clinical and cerebrospinal fluid parameters in multiple sclerosis, with special reference to subjects without oligoclonal IgG in the cerebrospinal fluid. *Riv Neurol.*; 51(2):69-80 1981.
157. Uros Rot, Anton Mesec: Clinical, MRI, CSF and electrophysiological findings in different stages of multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*; 108 271–274 2006.
158. Dr. Jacques WALLACH: Teşhiste Laboratuvar Testleri. Türkçe çeviri Uz.Dr. Muzaffer TUZCU, Uz.Dr. Suna TUZCU. Yüce yayınları sayfa 4; 1992
159. Paty DW, Oger JF, Kastrukoff LF, Hashimoto SA, Hooge JP, Eisen AA, Eisen KA, Purves SJ.: MRI in the diagnosis of MS: A prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology*; 38:180-185 1988.
160. Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R, Freidl W, Flooh E, Payer F.: Assessment of MRI criteria for a diagnosis of MS. *Neurology*; 43:905-909 1993.
161. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*; 120: 2059-2069 1997.
162. Grimaud J, Barker GJ, Wang L, Lai M, MacManus DG, Webb SL, Thompson AJ, McDonald WI. Correlation of magnetic resonance imaging parameters with clinical disability in multiple sclerosis: a preliminary study. *J Neurology*; 246: 961-967 1999.
163. Van Walderveen MAA, Barkhof F, Hommes OR, Polman CH, Tobi H. Correlating MRI and clinical disease activity in multiple sclerosis: Relevance of hypointense lesions on short TR/short TE(T1 weighted) spin-echo images. *Neurology*; 45(9); 1684-1690 September 1995.

164. Mesaroc S, Drulović J, Lević Z, Perić V: Magnetic resonance findings in the brain of patients with multiple sclerosis without oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid. *Srp Arh Celok Lek*;131(1-2):31-5 2003 Jan-Feb.
165. Pou Serradell A, Roquer González J, Perich Alsina X: Acute posterior cord lesions in multiple sclerosis. An MRI study of the clinical course in 20 cases. *Rev Neurol (Paris)*;156(12):1126-35 Dec 2000.
166. Fukazawa T, Miyasaka K, Tashiro K, Hamada T, Moriwaka F: MRI findings of multiple sclerosis with acute transverse myelopathy. *J Neurol Sci*;110(1-2):27-31 Jul 1992.
167. Heinonen T, Dastidar P, Eskola H, Frey H, Ryymin P, Laasonen E: Applicability of semi-automatic segmentation for volumetric analysis of brain lesions. *J Med Eng Technol*;22(4):173-8 Jul-Aug 1998.
168. Lycklama G, Thompson A, Filippi M, Miller D, Polman C, Fazekas F, Barkhof F: Spinal-cord MRI in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*;2(9):555-62 Sep 2003.
169. Nijeholt a Lycklama G.J.: Reduction of brain volume in MS. MRI and pathology finding. *Journal of Neurological Sciences*; 233 199-202 2005.
170. Chard DT, Brex PA, Ciccarelli O, Griffin CM, Parker GJ, Dalton C: The longitudinal relation between brain lesion load and atrophy in multiple sclerosis: a 14 year follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*;74(11):1551-4 Nov 2003.
171. Wassermann EM, Blaxton TA, Hoffman E, Pascual-Leone A, Hallett M and Theodore WH.: Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dominant hemisphere can disrupt visual naming as well as speech in temporal lobe epilepsy patients. *Ann Neurol*; 40, T138 1996.
172. Wassermann EM, Grafman J, Berry C, Hollnagel C, Wild K, Clark K and Hallet M.: Use and safety of a new repetitive transcranial magnetic stimulator. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol*; 101, 412-417 1996.
173. Kappos L, Moeri D, Radue EW, Schoetzau A, Schweikert K, Barkhof F: Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. Gadolinium MRI Meta-analysis Group. *Lancet*; 20;353(9157):964-9 Mar 1999.
174. Murat TERZi, Musa K. ONAR: Multipl Sklerozda Uyandırılmış Potansiyeller. İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi TIP Dergisi, 43 (1): 13-18 2005.
175. Leocani L, Comi G. Neurophysiological investigations in multiple sclerosis. *Curr opin Neurol*; 13: 255-261 2000.
176. Fuhr P, Kappos L.: Evoked potentials for evaluation of multiple sclerosis. *Clinical Neurophysiology*; 112: 2185-2189 2001.
177. Kurokawa T, Kira J, Tobimatsu S.: Electrophysiological diagnosis for multiple sclerosis. *Nippen Rinsho*; 61: 1347-1354 2003.
178. Mesaros S, Drulovic J, Levic Z.: Clinical characteristics and neurophysiologic findings in patients with multiple sclerosis without oligoclonal Ig G in cerebrospinal fluid. *Srp Arh Celok Lek*; 131: 122-126 2003.
179. Irkeç C, Nazliel B, Kocer B.: The correlation between cerebrospinal fluid findings and evoked potentials during an acute MS attack. *Electromyogr Clin Neurophysiol*; 41: 117-122 2001.
180. Fehime B. Aksungar a, Aynur E. Topkaya b, Zeynep Yildiz: Coagulation status and biochemical and inflammatory markers in multiple sclerosis. *Journal of Clinical Neuroscience*; 15;393–397 2008
181. Vrethem M, Mattsson E, Hebelka H, et al.: Increased plasma homocysteine levels without signs of vitamin B12 deficiency in patients with multiple sclerosis assessed by

- blood and cerebrospinal fluid homocysteine and methylmalonic acid. *Mult Scler*;9:239–45 2003.
182. Soilu-hanninen M, Koskinen JO, Laaksonen M, et al.: High sensitivity measurement of CRP and disease progression in multiple sclerosis. *Neurology* ;65:153–5 2005.
 183. Liu Y, Li P, Lu J, Xiong W, Oger J, Tetzlaff W; Bilirubin possesses powerful immunomodulatory activity and suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol.* 1;181(3):1887-97 Aug 2008.
 184. Selçuk Çomoğlu, Serdar Yardımcı, Zeki Okçu: Body Fat Distribution and Plasma Lipid Profiles of Patients with Multiple Sclerosis. *Turk J Med Sci*; 34 43-48 2004
 185. Cunnane SC, Ho SY, Dore-Duffy P et al.; Essential fatty acid and lipid profiles in plasma and erythrocytes in patients with multiple sclerosis. *Am J Clin Nutr*; 50: 801-806, 1989.
 186. Ben-Shlomo Y, Davey Smith G, Marmot MG.: Dietary fat in the epidemiology of multiple sclerosis: has the stimulation been adequately assessed. *Neuroepidemiology* 11: 214-225, 1992.
 187. Alberts JJ, Marcovina SM, Christensen RH.: Lecithin cholesterol acyltransferase in human cerebrospinal fluid: Reduced level in patients with multiple sclerosis and evidence of direct synthesis in the brain. *Int J Clin Lab Res* 22: 169-172, 1992.
 188. Baker RWR, Thompson RHS, Zilkha KJ.: Fatty acid composition of brain lecithins in multiple sclerosis. *Lancet* 1: 26-27, 1963.
 189. Hollman RT, Johnson SB, Kokmen E.: Deficiencies of polyunsaturated fatty acids and replacement by nonessential fatty acids in plasma lipids in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 86: 4720-4724, 1989.
 190. Sandyk R, Awerbuch GI.: The relationship between melatonin secretion and serum cholesterol in patients with multiple sclerosis. *Int J Neurosci*; 76: 81-86, 1994.
 191. De Andres C, Liedo A.: Fatty diet and multiple sclerosis. *Rev Neurol* 25: 2032-2035, 1997.
 192. Swank RL, Grimgard A.: Multiple sclerosis: the lipid relationship. *Am J Clin Nutr*; 48: 1387-1393, 1998.
 193. Swank RL.: Multiple sclerosis: Fat-oil relationship. *Nutrition*; 7: 368-376, 1991.
 194. Newcombe J, Lihe D, Cuzner ML.: Low density lipoprotein uptake by macrophage in multiple sclerosis plaques: implications for pathogenesis. *Neuropathol Appl Neurobiol*; 20: 152-162, 1994.
 195. Nue IS.: Essential fatty acids in the serum and cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand* 7: 151-163, 1983.
 196. A. L. Guerrero, J. Martin-Polo, E. Laherran, F. Gutierrez, F. Iglesias; Variation of serum uric acid levels in multiple sclerosis during relapses and immunomodulatory treatment. *European Journal of Neurology*; 15: 394–397 2008.
 197. Toncev G, Milicic B, Toncev S, Samardzic G. Serum uric acid levels in multiple sclerosis patients correlate with activity of disease and blood-brain barrier dysfunction. *European Journal of Neurology*; 9: 221–226 2002.

10.ÖZGEÇMİŞ

10 Şubat 1980 yılında Şanlıurfa’da doğdum. İlkokulu Ş.urfa Cengiz Topel İlkokulu’nda, ortaokulu Merkez Ortaokulunda ve liseyide Şanlıurfa Lisesi’nde okuduktan sonra Muğla Üniversitesi Fen Edb. Fakültesi Biyoloji bölümünden mezun oldum. Daha sonra 2005 yılı Nisan ayında Tıpta Uzmanlık Sınavı’nda (TUS) başarılı olarak İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi I.Biyokimya ve Klinik Biyokimya biriminde asistan olarak göreve başladım. Halen bu görevi sürdürmekteyim.



11. EKLER

EK-1

Schumacher kriterleri

1. Başlangıç yaşı 10-50 arasındadır.
2. Semptomlar tanı koydurucu özellik taşımaz, tanı koymak için santral sinir sistemine ait objektif nörolojik bulgular gereklidir.
3. Nörolojik bulgular 2 ya da daha fazla bölgeye ait olmalıdır.
4. En az 1 ay arayla ortaya çıkan ve en az 24 saat süren 2 ya da daha fazla atak geçirilmiş olmalıdır (Bu anamnez bilgisi de olabilir, muayene atak sırasında yapılmış da olabilir) VEYA en az

6 Aydır devam eden nörolojik kötüleşme vardır.

5. Tanı bir nörolog tarafından konulmalıdır.
6. Tablo başka bir nörolojik hastalık ile daha iyi açıklanabilir olmamalıdır.

Schumacher kriterlerinde tarif edilen atak süresi 24 saat ve 2 atak arasındaki minimum süre 30 gündür (halen geçerli sürelerdir).

EK-2

POSER KRİTERLERİ

I. Kesin MS

A. Klinik kesin MS;

A1. 2 atak, 2 ayrı lezyonun klinik bulguları,

A2. 2 atak, 1 lezyonun klinik bulgusu ve bir diğer lezyonun paraklinik bulgusu

B. Laboratuvar destekli kesin MS (LDKMS);

B1. 2 atak, 1 lezyonun klinik veya paraklinik bulgusu + BOS'da oligoklonal band/IgG,

B2. 1 atak, 2 ayrı lezyonun klinik bulgusu ve BOS'da OKB/IgG,

B3. 1 atak, 1 lezyonun klinik ve bir diğer lezyonun paraklinik bulgusu + BOS OKB/IgG

II. Olası MS

C. Klinik olası MS

C1. 2 atak, 1 lezyonun klinik bulgusu,

C2. 1 atak, 2 lezyonun klinik bulgusu,

C3. 2 atak, 1 lezyonun klinik bulgusu ve bir diğer lezyonun paraklinik bulgusu

D. Laboratuvar destekli olası MS

D1. 2 atak, nörolojik muayene normal, paraklinik bulgu yok,

Atak 24 saatten fazla sürmeli, başka bir atağı değerlendirmek için önceki atak ile aralarında en az bir ay düzelme periyodu ve farklı lokalizasyon göstermeli.

Paraklinik bulgu; uyarılmış potansiyeller, görüntüleme yöntemleri ve BOS bulgusu; BOS'ta OKB varlığı, artmış IgG sentezi.

EK-3

McDONALD KRİTERLERİ

Klinik Atak	Objektif lezyon	Tanı için gerekli ilave bilgiler
2 veya daha fazla atak	2 veya daha fazla lezyon	İlave test gerekmiyor.
2 veya daha fazla atak	1 objektif lezyon	-MR bulguları veya -İki veya daha fazla MR bulgusu(*) ile birlikte + BOS bulguları(**) -Başka klinik atak
1 atak	2 veya daha fazla lezyon	-MR takipleri(***) veya -Başka klinik atak
1 atak (monosemptomatik; Klinik izole sendromlar)	1 objektif lezyon	-MR bulguları veya -İki veya daha fazla MR bulgusu ile birlikte + BOS bulguları ve MR takipleri veya -Başka klinik atak
0 atak Başlangıçtan itibaren progresyon	1 objektif lezyon	-Pozitif BOS bulguları ve -MR bulguları(****) ve -MR kontrolü veya 1 yıl sürekli progresyon

EK-4: GENİŞLETİLMİŞ ÖZÜRLÜLÜK DURUM SKALASI [EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE (EDSS)]

"0": Normal Nörolojik inceleme (fonksiyonel sistemlerin [FS] tümünde 0 derece; serebral derece 1 ise kabul edilebilir)
"0.5": Özürlülük yok, bir FS' de minimal bulgu (örn. 1. derece – serebral 1.derece hariç)
"1.0": Özürlülük yok, birden fazla FS' de minimal bulgu (1. dereceden fazla – serebral 1.derece hariç)
"2.0": Bir FS' de minimal özürlülük (bir FS 2. Basamak; diğerleri 0 ya da 1)
"2.5": İki FS' de minimal özürlülük (iki FS 2. Derece, diğerleri 0 ya da 1)
"3.0": Bir FS' de orta derecede özürlülük (bir FS 3. derece, diğerleri 0 ya da 1) ya da 3 veya 4 FS' de hafif özürlülük (3/4 FS 2. Derece, diğerleri 0 ya da 1), tam ambulator hasta.
"3.5": Tam ambulator hasta, ancak bir FS' de orta derecede özürlülük (bir adet 3. derece) ve bir ya da iki FS 2. derece; veya bes FS 2. derecede (diğerleri 0 ya da 1)
"4.0": Yardımsız tam ambulator hasta, bir FS' de 4. derece ağır özürlülük (diğerleri 0 veya 1) olmasına karşın günde 12 saat ve üzerinde kendine yetebilen hasta, ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ve dinlenmeden 500 metre civarında yürüyebilir.
"4.5": Günün çoğuna yakın bir bölümünde yardımsız tam ambulator hasta, tam gün çalışabilir, bunun dışında aktivitesinin tam olmasında bazı kısıtlılıklar olabilir veya minimal yardıma ihtiyaç duyabilir, göreceli olarak bir FS' de 4. derece görece olarak ağır özürlülük (diğerleri 0 veya 1) ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ya da dinlenmeden 300 metre yürüyebilir.
"5.0": Yardımsız ya da dinlenmeden yaklaşık 200 metre yürüyebilir; özürlülüğü günlük aktivitelerini tam olarak yürütmesine engel olacak kadar ağırdır (özel koşul olmaksızın tam gün çalışmak gibi). (Genel olarak FS eşdeğeri tek başına bir FS' de derece 5, diğerleri 0 veya 1 ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini aşan kombinasyonları)
"5.5": Yardımsız ya da dinlenmeksizin yaklaşık 100 metre yürüyebilir; özürlülük günlük aktiviteleri engelleyecek kadar ağırdır. (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS' de tek başına 5. derece, diğerleri 0 veya 1 ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini aşan kombinasyonları)
"6.0": Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı ya da tek taraflı sabit destek (koltuk değneği, baston vb.) gerekir. (FS eşdeğerleri ikiden çok FS' de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)
"6.5": Dinlenmeden 20 metre yürüyebilmek için sabit iki taraflı destek (koltuk değneği, baston v.b.) gerekir. (FS eşdeğerleri ikiden çok FS' de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)
"7.0": Yardımla bile 5 metrenin ötesinde yürüyemez, esas olarak tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekleri kendisi çevirir ve kendisi tekerlekli sandalyeye geçebilir; yaklaşık günde 12 saat ya da daha fazla tekerlekli sandalyede geçirebilir. (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS' de 4. derece ya da daha fazla; nadiren piramidal 5. derece)
"7.5": Birkaç adımdan fazlasını atamaz; tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekli sandalyeye geçişte yardım gerekebilir; tekerlekli sandalyeyi kendisi çevirir ancak standart tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalye gerekebilir. (Genel olarak FS eşdeğerleri 4. derece bozukluk içeren birden fazla FS)
"8.0": Esas olarak yatağa ya da sandalyeye bağımlı, ya da tekerlekli sandalyede ambule olabilir, günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok işini kendisi görebilir. (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir)
"8.5": Günün çoğunda yatağa bağımlıdır; kolunu/kollarını bir dereceye kadar etkili olarak kullanabilir; bazı işlerini kendisi görebilir. (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir)
"9.0": Ümitsizce yatağa bağlı hasta; iletişim kurabilir ve yiyebilir. (FS eşdeğerleri çoğu 4. derece ve üstünde olan kombinasyonlar)
"9.5": Tümüyle ümitsiz, yatağa bağlı hasta; etkin iletişim kuramaz ya da yutma-yeme bozulmuştur. (FS eşdeğerleri neredeyse tümü 4. derece üstünde olan kombinasyonlardır)
"10.0": MS'e bağlı ölüm.

EK-5: HASTA VERİLERİ

				BOS TETKİKLERİ				
Protokol	Ad soyad	MS özelliği	Yaş	OKB	BOS PRT	HÜCRE SAYISI	LDH	IgG İNDEKS
9384140	A. A.	OLASI MS	33	2	22.6	0	8.6	1.04
8952271	C. N. I.	KESİN MS	26	5	23	0	11	2
9326691	E. A.	OLASI MS	26	2	64.7	20 LÖK	19.1	1.05
8821857	F. E.	KESİN MS	21	1	30	0	15	1.09
8855061	F. Ö.	KESİN MS	32	2	47		18	0.69
8953611	G. G.	OLASI MS	26	1	30.5	0	16	1.33
8874209	H. Ç.	KESİN MS	22	1	65.5	0	12	0.75
9126057	H. A.	KESİN MS	47	3	77.1	0	46	0.3
8776733	İ. D.	KESİN MS	24	1	17.25	0	8	0.05
9190998	K. D.	OLASI MS	30	3	41.3		13.1	0.8
9287234	M. Ş. D.	KESİN MS	39	2	81		29.3	0.78
8858691	N. Ç.	KESİN MS	39	2	59.5		42	1.23
9119919	S. M.	KESİN MS	24	2	23.7	0	25.2	2.29
8852374	Y. K.	KESİN MS	34	4	41	30 LÖK		2.67
9442311	E. E.	KESİN MS	21	1	51.7	0	31.8	0.83
9765558	G. G.	KESİN MS	50	3	53.7	0	20.4	1.3
9916272	H. I.	KESİN MS	27	4	29.1	10 LÖK	7	1.49
9667578	Ö. Y.	KESİN MS	26	2	82.3	0	49.5	1.2
9586369	S.G.	KESİN MS	32	4	40.1	20 LÖK	16.8	1.1
9832788	T. T.	KESİN MS	34	1	27.2	0		1.32
10087055	L. A.	KESİN MS	20	3	32.6	10 LÖk	11.8	1.8
10061005	Z. K.	OLASI MS	26	3	22.6	0	24.9	5
9383310	B. K.	KESİN MS	22	N	45.8	0	19.1	0.69
8829785	A. M. S.	KESİN MS	37	N	34.3	10 LÖK	15	0.03
8946655	C. Y.	KESİN MS	23	N	48.6	0	9.8	1.14
9029237	D.K.	KESİN MS	32	N	23.1		17.8	1.89
8873584	D.C.	OLASI MS	28	N	33.1	0	15	0.19
8824207	E. A.	KESİN MS	19	N	25.6	0	11	0.41
8993461	L.Ö.	KESİN MS	37	N	27.6	0	23.4	1.37
9345058	M. D.	KESİN MS	44	N	44.8	0	16.8	0.66
9250195	Ö.V.	KESİN MS	27	N	40.8			0.6
9553935	G. Y.	OLASI MS	22	N	73.3	0	26.8	1.57
9845659	M. G.	KESİN MS	52	N	29.9			1.31
9691978	Ö. K.	KESİN MS	32	N				1.39
9294536	İ.Ş.	OLASI MS	39	N	26.3	10 LÖK	18	0.55
9844334	A. K.	OLASI MS	28	N	43.7	0	15.3	0.99
9471582	İ. H. Y.	OLASI MS	43	N	92.8	0	21.7	0.89
9930892	N. A.	OLASI MS	45	N	39	0	27.1	0.72

KRANİAL MRG					SERVİKAL MRG				
PLAK SAYISI	MAX BOYUT (mm)	ATROFİ	ÖDEM	KONTRAST	PLAK SAYISI	MAX BOYUT (mm)	ATROFİ	ÖDEM	KONTRAST
					1	13.3	-	+	BELİRGİN
>20	18	+	-	NEGATİF					
>20	11	-	-	MİNİMAL					
					>10	15	-	+	NEGATİF
>20	24	-	-	BELİRGİN	>20	30	-	+	MİNİMAL
>20	15	-	-	ORTA	5	14	-	-	MİNİMAL
>20	14	-	-	MİNİMAL	>20	30	+	+	MİNİMAL
>10	12	-	-	NEGATİF					
					4	18	+	-	NEGATİF
>10	6	-	-	NEGATİF	>20	30	+	+	MİNİMAL
					>20	30	-	+	MİNİMAL
					>20	30	-	+	MİNİMAL
					5	15	-	-	MİNİMAL
5	8	-	-	BELİRGİN	>20	30	-	+	MİNİMAL
					1	11	-	-	NEGATİF
						30			
>20	12	-	-	NEGATİF	>10	9	+	-	MİNİMAL
>5	21	-	-	NEGATİF	>10	7	-	-	MİNİMAL
>5	11	+	-	NEGATİF					
>10	13	+	-	NEGATİF					
>5	18	-	-	NEGATİF					
>10	11	-	-	BELİRGİN	>5	13	-	+	BELİRGİN
>10	5	-	-	MİNİMAL	1	16	-	+	BELİRGİN
>10	12	-	-	BELİRGİN	>20	30	-	+	BELİRGİN
>20	11	-	-	NEGATİF					
>5	11	-	-	NEGATİF					

BİYOKİMYASAL PARAMETRELER													
T. PRT	ALB	LDH	KOL	HDL	LDL	TRİG	T.BİL	D.BİL	ÜRİK A.	VİT B-12	FOLİK ASİT	RF	CRP
7.2	4.2	148	213	54	110	245	0.25	0.05	3.4			4.4	3.1
6.8	4.9	160	217	36	132	245	0.53	0.22	2.1			0.1	0.1
7.1	4.2	115	176	44	115	84	1.1	0.3				5.7	11.3
7.2	4.7	135	180	56	112	61	0.38	0.16	3.9				
7.3	4.8		157	48	97	59				176	4.5	0.1	2.7
	4.2		178	53	97	142	0.11	0.1					
7.2	4.7	144	135	35	70	150	0.79	0.31	4.5				
6	3.6		198	55	91	261			4.9	433	4.83	7.8	2.8
7.1	4.5	153	141	35	91	73	0.79	0.32	3			0.1	0.1
	5.2								4.5				
	4.5	179	166	38	91	186	0.48	0.08	4.7				
7.2	4.8						0.24	0.12	2				
7	4.4	162	171	46	71	269	0.28	0.05	3.1	550	5.98		
6.7	3.9		121	43	68	51	0.87	0.18	2.1				
7.3	4.8	194	99	32	50	84	1.27	0.3	4.9			5.2	4.5
7.3	4.4	190	285	51	199	177	0.6	0.09	5				1.5
7.3	4.5		120	46	57	87	0.45	0.1	2.8	310	6.71	7	0.2
7.7	5	176	227	43	150	169	0.32	0.07	5.4				
8	4.9	185	127	34	67	130	0.92	0.2	3.3			4.5	1.2
7	4.3	223	182	45	87	248	1.06	0.19	4.5				
7.7	4.6	175	192	104	80	39	0.36	0.1	3.6				
7.6	4.6	144	197	84	101	59	0.35	0.05	4.5	444	14.39		0.5
	4.3	140	202	71	103	138	0.73	0.14		182	5.47	4.3	1.4
			216	33	160	113				172	2.37		
6.7	4.9	147	140	43	73	119	0.62	0.29					
			156	48	95	63				330	6.26		
		125	111	43	53	76				230	4.19	0.1	0.1
7.1	4.6	190					0.37	0.15	2.4				
7.2	3.8		179	43	105	156				700	12.46	5	7.1
	4.5						1.86	0.34		409	5.42		
7.8	4.8	166	195	42	127	118			3.5				
7.1	4.5	170	145	50	74	62	1.2	0.26		199	10.6	4.1	1
			149	36	99	68			3.7	176	4.11		76.2
6.6	4.4	167	175	36	75	319	1.27	0.21	4.3				
7.4	3.9	154	209	78	115	79	0.56	0.11	7.2				
6.5	4.3	164	122	32	79	57	0.42	0.1	4.1	265	3.5	7.6	0.7
	4.2												
7.7	4.3	182					0.65	0.11		250	4.4	5.5	9.8

UYARILMIŞ POTANSİYELLER	
VEP	SEP
ANORMAL	NORMAL
NORMAL	NORMAL
ANORMAL	ANORMAL
ANORMAL	
ANORMAL	ANORMAL
ANORMAL	ANORMAL
ANORMAL	
ANORMAL	ANORMAL
ANORMAL	ANORMAL
NORMAL	ANORMAL
NORMAL	
NORMAL	NORMAL
ANORMAL	ANORMAL
NORMAL	ANORMAL
NORMAL	NORMAL
NORMAL	ANORMAL
ANORMAL	ANORMAL
NORMAL	ANORMAL
ANORMAL	ANORMAL
ANORMAL	
NORMAL	ANORMAL
ANORMAL	ANORMAL
ANORMAL	NORMAL
ANORMAL	
NORMAL	NORMAL
NORMAL	ANORMAL
NORMAL	NORMAL
ANORMAL	NORMAL
NORMAL	ANORMAL
ANORMAL	ANORMAL

MS İLE İLİŞKİSİZ GRUP

			BOS PARAMETRELERİ				UYARILMIŞ POTAN.	
PROTOKOL	ADI SOYADI	YAŞ	OKB	HÜCRE SAYIMI	LDH	IgG İNDEKS	VEP	SEP
9833971	A. Ç.	15	0	0		1.08	NORMAL	
8778183	A. D.	31	0	0	8	0.15	NORMAL	NORMAL
9016950	A. Y.	20	0	50 LÖK.	23.5	1.76	ANORMAL	NORMAL
9106416	H. G.	33	0	0	57.1	2.08		ANORMAL
9091612	M. A.	34	0	0	20.1	1.41	ANORMAL	
10047792	S. B.	23	0	10 LÖK.	27.1	1.13	ANORMAL	ANORMAL
9283660	S. A.	27	0	0	18.8	0.7		
8897403	S.İ.	47	0	0		1.57	ANORMAL	NORMAL
8735291	S. Ö.	31	0	0	14	0.03	NORMAL	ANORMAL
10122022	Z. E.	39	0	0	28.1	1.2	NORMAL	ANORMAL
9835075	A. K.	19	0	0		0.96	NORMAL	ANORMAL
9449475	C. A.	37	0	0	13.6	0.8	NORMAL	ANORMAL
9878108	H. Ö.	26	0			0.9	NORMAL	ANORMAL
9595410	İ. C.	58	0	0	16.9	0.64		
9937182	T. A.	28	0		23.7	0.89		
8718408	A. G.	65	1		14	0.44		
9381655	F.A.	41	5	0	24.4	6.2	ANORMAL	ANORMAL
8826820	K. T.	37	0	0	12	2.69	NORMAL	NORMAL

T. PRT	ALB	LDH	KOL.	HDL	LDL	TRİG.	T.BİL	D.BİL	ÜRİK ASİT	VİT B12	FOLİK ASİT	CRP	RF
8.3	5.1		173	57	96	101	0.48	0.1		193	10.16	0.7	9.8
7.4	4.8		227	33	164	149	0.85	0.29		262	8.69		
7.4	4.5		139	37	93	47				239	4.21	2	3.1
7.1	3.7	181	217	65	131	104	0.27	0.21		283	11.4	3.5	8
6.3	3.6		126	52	58	81				258	14.32	1.6	4.6
7.1	4.3	143					0.44	0.1	3.7	171	4.61	0.2	4.6
6.9	4.3	184	134	47	74	64	0.52	0.13				0.9	
7	4.7		183	47	114	110				226	15.4		
6.8	4.7	136	121	37	65	97	0.6	0.25	3				
	3.9		263	72	165	132	0.21	0.06		309	6.59	1.5	7.4
7.68	4.5		196	45	138	66	0.62	0.11	2.8	205	6.3	1.2	1.2
7.4	4.1									276	5.99		
	4.7									402	4.69	1.7	4.4
6.9	4.2	203	210	40	135	176	1.36	0.24		248	5.39		
8	5.1	216	253	37	186	150			6.3	267	12.55	0.5	6.5
6.7	4.2	133	157	45	98	69	0.78	0.47		161	4.08	0.9	0.1
	4.4		102	27	52	113	2.24	1.8		210	5.75		
7.5	5.3						0.54	0.18	5.2				