



T. C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**RELAPSİNG REMİTTİNG MULTİPL SKLEROZDA
VİSİNİN BENZERİ PROTEİN 1(VILIP-1) DÜZEYİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. GÜLSÜME ÇELİK UYSAL
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2018



T. C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**RELAPSİNG REMİTTİNG MULTİPL SKLEROZDA
VİSİNİN BENZERİ PROTEİN 1(VILIP-1) DÜZEYİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. GÜLSÜME ÇELİK UYSAL
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. M. UFUK ALUÇLU

DİYARBAKIR-2018

**Bu tez çalışması Dicle Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma
Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 18.06.2018 tarih ve
TIP.18.002 proje numarası ile desteklenmiştir.**

ÖNSÖZ

İhtisasım süresince her zaman bilgi ve deneyimleri ile yol gösterici olan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum başta Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım olan Sayın Prof. Dr. Mehmet Ufuk Aluçlu olmak üzere tüm değerli bölüm hocalarıma, değerli katkılarından dolayı Doç.Dr. İsmail Yıldız ve Doç. Dr. İbrahim Kaplan hocalarıma,

Beraber büyük keyifle çalıştığım sevgili Ünal Öztürk, Seher Kakdaş, Rezan Alp, Asım Taşkın, Berna Düzel Arslan ve adını sayamadığım tüm hekim arkadaşlarıma, ihtisasım süresince birlikte çalıştığım nöroloji servisimizin sevgili hemşire ve personellerine,

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

GÜLSÜME ÇELİK UYSAL

24.09.2018

ÖZET

RELAPSİNG REMİTTİNG MULTİPL SKLEROZDA VİSİNİN BENZERİ PROTEİN 1(VILIP-1) DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Multipl Skleroz(MS) merkezi sinir sisteminin hem gri hem beyaz cevherini farklı lokalizasyonlarda etkileyen, olasılıkla otoimmün inflamatuvar, demyelinizasyon ve akson kaybı ile seyreden ve yaşam kalitesini sınırlayan kronik bir hastalıktır. Multipl Skleroz, genç ve orta yaş grubunda travmadan sonra en çok özürllülüğe yol açan hastalık olması sebebiyle önemlidir. Etyopatolojisi net olarak anlaşılamamış olmasına rağmen MS patogenezinde immün sistem, inflamatuvar süreçler, hücre düzeyinde çeşitli sinyal yollarının önemli olduğu bilinmektedir.(1,2)Nöronal kalsiyum(Ca^{2+}) sensör proteinlerinden (NCS) olan visinin benzeri protein-1 (VILIP-1); nöronal farklılaşma, nörit büyümesi, farklı sinaptik plastisite, öğrenme üzerinde etkileri olan hücre düzeyinde çeşitli sinyal yolları kullanabilen ve çeşitli nörodejeneratif hastalığın patogenezinde rol oynadığı düşünülen son yılların önemli araştırma konularındandır. (3,4)

Bu çalışmada relapsing remitting multipl skleroz (RRMS) atak ve remisyon döneminde olan olgular ile sağlıklı gönüllülerin periferik kan hücreleri elde edilerek serum VILIP-1 düzeylerine bakılıp, elde edilen verileri gruplar arasında karşılaştırmak ve MS patogenezi ile ilgili bilgiler sağlamayı planladık.

Ayrıca çalışmamızın sonuçları ile MS hastalarının ayırıcı tanısında kullanılabilecek prognoz ve özürllülük gelişimi belirteçleri ile yeni tedavi yöntemleri olabilecek bilgilere de ışık tutmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamıza Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji kliniğinde takip edilen, 2010 Mc Donald kriterlerine göre kesin klinik RRMS tanısı alan ve remisyon döneminde olan 35 hasta, atak döneminde olan 30 hasta ile 25 sağlıklı gönüllü alındı. Hastalardan ve sağlıklı kontrol grubundan bir kez kan örneği alındı. Hasta grupları ile sağlıklı kontrol grubunda

ölçülen VILIP-1 düzeyleri karşılaştırıldı.

Çalışılan parametre ile olguların yaş, cinsiyet, MS süresi, ilk atakta ortaya çıkan klinik bulgular, kan örneği alındığı sırada belirlenen özürölülük (EDSS) skorları ,atak sayısı ,MR bölge tutulumu(periventriküler,jukstakortikal beyin sapı ve spinal kord) ve aldıkları tedaviler değeriendirildi.

Bulgular: Kruskal-Wallis testi ile yapılan üçlü grup karşılaştırmasında RRMS olguları ile sağlıklı gönüllülerin VILIP-1 düzeyleri arasında anlamlı fark olduğu saptandı ($p<0,05$). Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi ile yapılan ikili grup karşılaştırmalarında RRMS atak olgularının serum VILIP-1 düzeylerinin sağlıklı grubun VILIP-1 düzeylerinden anlamlı derecede düşük olduğu saptandı. RRMS remisyon olgularının serum VILIP-1 düzeylerinin de sağlıklı grubun VILIP-1 düzeylerinden anlamlı derecede düşük olduğu saptandı (ikili grup karşılaştırmalar için $p<0.017$). RRMS atak ve RRMS remisyon dönemindeki gruplar arasındaki karşılaştırmalarda ise anlamlı farklılıklar saptanmadı. ($p=0.229$)

Sonuç: Çalışmamız VILIP-1'in, MS patogenezi üzerine etkisi olduğu hipotezini desteklemektedir. Yaptığımız çalışmada RRMS atak ve remisyon dönemindeki olguların VILIP-1 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmazken, RRMS olgularının VILIP-1 düzeylerinin sağlıklı olgulara göre anlamlı derecede düşük olduğu saptandı. Bu bulgular VILIP-1'in MS patogenezinde rol alan bir faktör olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Relapsing-Remitting Multiple Skleroz, VILIP-1,VSNL

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE LEVEL OF VISININ LIKE PROTEIN 1 (VILIP-1) IN RELAPSING REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS

Objectives: Multiple sclerosis is a chronic disease that affects both gray and white matter of the central nervous system in different localizations, possibly with autoimmune inflammatory, demyelination and axon loss and limiting the quality of life. It is the most frequent cause of neurologic disorder at young and middle age groups. Although the etiopathogenesis is not clearly understood, it is known that various signalling pathways in the cell level, inflammatory processes and immune system are important in pathogenesis of MS(1,2). Visinin like protein-1 (VILIP-1) which is of the neuronal calcium (Ca^{2+}) sensor proteins (NCS); effects on neuronal differentiation, neurite growth, different synaptic plasticity and learning. VILIP-1 can use various signaling pathways at cell level and thought to play a role in the pathogenesis of various neurodegenerative diseases is an important research of recent years(3,4).

In this study, we aimed to evaluate the serum VILIP-1 levels by obtaining peripheral blood cells of healthy volunteers and relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) patients, to compare the data between the groups and to provide information about the pathogenesis of MS. Moreover with this study results we aimed to reveal data that lead to new treatment methods with help of disability development indicators and prognosis that could be used at definitive diagnosis of RRMS patients.

Material and Methods: At this study, we used 90 people who are followed at Dicle University Medical Faculty Education and Research Hospital. 35 of these patients have definite clinical RRMS diagnosis according to 2010 McDonald Criteria and are in remission, 30 of these have RRMS diagnosis according to 2010 McDonald Criteria and are in attack and 25 are healthy volunteers. We got once blood sample from patients and healthy control group. We compared levels of VILIP-1 of patients and healthy control group. We compared studied parameters with age, sex, duration of MS, clinical findings at first attack, disability scores(EDSS) got during drawing

blood sample, number of attacks, MR region involvement (periventricular, juxtacortical brain stem and spinal cord) and the treatments they received values.

Results: In the triple group comparison with Kruskal-Wallis test; between VILIP-1 levels of RRMS cases and VILIP-1 levels of healthy volunteers were found to be significantly differences. In the double group comparison with Bonferroni correction Mann-Whitney U test, serum VILIP-1 levels of RRMS attack cases were found to be significantly lower than the VILIP-1 levels of healthy group. Remission cases of RRMS serum VILIP-1 levels were also found to be significantly lower than the VILIP-1 levels of healthy group ($p < 0.017$ for double group comparisons).

There were no significant differences between the groups in the RRMS attack and RRMS remission period. ($P = 0.229$)

Conclusion: Our study supports the hypothesis that VILIP-1 has an effect on the pathogenesis of MS. In our study, while there was no significant difference between VILIP-1 levels in cases of RRMS attack and remission period, VILIP-1 levels of RRMS cases were significantly lower than healthy subjects.

Key Words: Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, VILIP-1, VSNL

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
TABLO LİSTESİ.....	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	17
2. GENEL BİLGİLER	19
2.1 Multipl Skleroz	19
2.1.1 Tanım ve tarihçe.....	19
2.1.2 Epidemiyoloji.....	20
2.1.3 Etiyoloji ve Genetik	21
2.1.4 İmmünopatogenez.....	22
2.1.5 Klinik özellikler	28
2.1.6 Prognoz	31
2.1.7 Sınıflandırma	33
2.1.8 Klinik izole sendrom (KİS)	34
2.1.9 Radyolojik izole sendrom	34
2.1.10 MS değerlendirme ölçekleri	35
2.1.11 Tanı.....	37
2.1.12 MS tanısında yardımcı tetkikler	42
2.1.13 Ayırıcı tanı	42
2.1.14 Tedavi.....	45
3.VİSİNİN BENZERİ PROTEİNLER (VSNL'ler)ve VILIP-1	51
3.1.Genel Bilgiler	51
3.2 VSNL'lerin Olası Görevleri Ve Merkezi Sinir Sistemi İle Periferik Sinir Sisteminde Dağılımı	53

3.3.VSNL'lerin Ca^{2+} Affiniteleri Ve Ca^{2+} -Miristoil Anahtarının Olası Etkisi.....	56
3.4.VSNL'lerin sinyal iletimi kaskadları üzerindeki etkisi	59
3.5.VSNL'lerin gen ekspresyonu, hücre içi trafik, sinaptik plastisite ve nörodejenerasyon üzerindeki etkileri.....	61
3.6. VSNL'lerin Nörotoksik-Nöroprotektif Etkileri.....	62
3.7. VSNL'ler Membran Kaçakçılığı Üzerindeki Etkileri	63
4.GEREÇ VE YÖNTEM.....	65
4.1.Katılımcıların Seçimi	65
4.2. Çalışma Yöntemi.....	66
4.3. İstatistiksel Analiz.....	66
5. BULGULAR	67
5.1 Olguların Klinik ve Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması	67
5.2 Olguların VILIP-1 Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	68
5.3 VILIP-1 Düzeyleri ile Klinik-Demografik Özellikler Arasında Korelasyon	70
5.4 İlk Atak Bulgularına Göre VILIP-1 Düzeylerinin Karşılaştırılması	71
5.5 Aldıkları Tedaviye Göre RRMS Olgularının VILIP-1 Düzeylerinin Karşılaştırılması...	73
6. TARTIŞMA	75
7. SONUÇ.....	77
8. KAYNAKLAR.....	78
9. EKLER.....	93
9.1 EK-1 EDSS Skalası.....	93

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: 2013 Dünya Sağlık Örgütü MS Prevalansı.....	21
Şekil 2: MS İmmünopatogenezi.....	25
Şekil 3A: VSNL'lerin alt ailesi	52
Şekil 3B: VSNL alt aile dizi hizalama.....	52
Şekil 4: VSNL'lerin Ca^{2+} -miristoil anahtarı ve bunların hücre membranları ve hedef hücre lokalizasyonları.....	58
Şekil 5: Membran kaçakçılığı.....	65
Şekil 6: RRMS atak ,RRMS remisyon ve sağlıklı kontrol olgularının serum VILIP-1 düzeyleri.....	71

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Mc Donald Kriterleri 2001/2005.....	39
Tablo 2: Alansal ve zamansal yayılım ile ilgili MRG kriterleri (McDonald 2001, 2005).....	40
Tablo 3: Revize 2010 McDonald kriterleri.....	41
Tablo 4: RRMS atak, RRMS remisyon ve sağlıklı kontrol olguların klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	69
Tablo 5: RRMS atak, RRMS remisyon ve sağlıklı kontrol olguların serum VILIP-1 düzeylerinin karşılaştırılması.....	70
Tablo 6: RRMS olgularının VILIP-1 değerleri ile klinik ve demografik özellikleri arasındaki korelasyon çalışmaları.....	72
Tablo7: İlk atağında optik nörit bulguları olan ve olmayan RRMS olgularının klinik, demografik özelliklerinin ve VILIP-1 düzeylerinin karşılaştırılması.....	74
Tablo 8: Aldıkları tedaviye göre RRMS olgularının VILIP-1 değerleri ile klinik ve demografik özellikleri arasındaki korelasyon çalışmaları.....	75

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ACTH	:	Adrenokortikotrofik Hormon
ADEM	:	Akut Demiyelinizan Ensefalopati
AH	:	Alzheimer Hastalığı
ALS	:	Amyotrofik Lateral Skleroz
BOS/CSF	:	Beyin Omurilik Sıvısı/Cerebrospinal Fluid
CADASIL	:	Serebral Otozomal Dominant İskemik Lezyonlar
cAMP	:	Siklik Adenozin Monofosfat
cGMP	:	Siklik Guanozin Monofosfat
CREB	:	cAMP response element binding protein(cAMP yanıt elemanı bağlayıcı protein)
Db	:	Diyabet Geni
EBV	:	Ebstein-Bar Virus
EDSS	:	Expanded Disability Status Scala
ERK	:	Hücre Dışı Sinyalle Düzenlenmiş Kinaz
EF	:	Elangasyon Faktör
ER	:	Endoplazmik Retikulum
FDA	:	Food And Drug Administration
Gd-DPTA	:	Gadolinium-Diethylenetriamine Pentaacetic-Acid
HHV-6	:	Human Herpes Virus-6
HIV	:	Human Immunodeficiency Virus
HLA	:	Human Lökosit Antijen/Histokompatibilite antijeni
HTLV-1	:	Human Lenfotropik virüs-1

IFN- γ	:	İnterferon Gama
ICAM	:	Hücre İçi Adhezyon Molekülü
IFN- γ R	:	IFN- γ reseptörü
IVIG	:	İntravenöz İmmunglobulin
İVMP	:	İntravenöz Metilprednizolon
IMT	:	İmmunomodülatör Tedavi
INO	:	İnternukleer Oftalmopleji
IPSC	:	İnhibe Edici Postsinaptik Akımlar
iNOS	:	Nitrik Oksit Sentaz
NO	:	Nitrik Oksit
JCV	:	John Cunningham Virus
KBB	:	Kan Beyin Bariyeri
KİS/CIS	:	Klinik İzole Sendrom
LFA-1	:	Lenfosit Fonksiyon İlişkili Antijen-1
MHC	:	Major Histokompatibilite Kompleks
MMF	:	Mikofenolat Mofetil
MR	:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	:	Multiple Skleroz
MSS/SSS/CNS	:	Merkezi Sinir Sistemi
NAIP	:	Nöronal Apoptoz İnhibitör Protein
NCS	:	Nöronal Kalsiyum Sensör proteinleri
NGF	:	Nerve Growth Factor(sinir büyüme faktörü)
nAChR	:	Nikotinik Asetilkolin Reseptörü
NMDA	:	N-metil D-aspartat

NMO	:	Nöromyelitis Optika
NPR2/NPR-B	:	Natriüretik Peptit B reseptörü
OKB	:	Oligoklonal Bant
OCT	:	Optik Koherens Tomografi
ON	:	Optik Nörit
PML	:	Progresif Multifokal Lökoensefalopati
PMRS	:	Plazma Membran Redox Sistemi
PPMS	:	Primer Progresif Multiple Skleroz
PRMS	:	Primer Relapsing Multiple Skleroz
RRMS	:	Relapsing-Remitting Multiple Skleroz
SCC	:	Skvamöz Hücreli Karsinom
SPMS	:	Sekonder Progresif Multiple Skleroz
SSRI	:	Serotonin Geri Alım İnhibitörü
SSS	:	Santral Sinir Sistemi
SEP	:	Somatosensoryel Uyandırılmış Potansiyel
TCA	:	Trisiklik Antidepran
UVB	:	Ultraviole B Dalgaları
VCAM	:	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
VEP	:	Görsel Uyarılmış Potansiyel
VEGF	:	Vasküler Endotelial Growth Faktör V
VILIP-1 (VSNL-1)	:	Visinin benzeri protein-1
VZV	:	Varisella Zoster Virus

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Multipl Skleroz (MS) özellikle genç erişkinlerde görülen, genellikle alevlenme ve düzelmelerle seyreden, merkezi sinir sisteminin (MSS) hem gri hem beyaz cevherini farklı lokalizasyonlarda etkileyen, genetik ve çevresel etmenlerin etkileşimleri sonucu oluştuğu varsayılan, olasılıkla otoimmün inflamatuvar, demyelinizasyon ve akson kaybı ile seyreden ve yaşam kalitesini sınırlayan kronik bir hastalıktır. MS, genç ve orta yaş grubunda travmadan sonra en çok özür lülüğ e yol açan hastalık olması sebebiyle önemlidir. Etiyopatolojisi net olarak anlaşılamamış olmasına rağmen MS patogenezinde immün sistem, inflamatuvar süreçler, hücre düzeyinde çeşitli sinyal yolaklarının önemli olduğu bilinmektedir (1,2). Nöronal kalsiyum (Ca^{2+}) sensör proteinleri (NCS), nöronal farklılaşma, nörit büyümesi, farklı sinaptik plastisite, öğrenme üzerinde etkileri olan hücre düzeyinde çeşitli sinyal yolakları kullanabilen ve birçok nörolojik ve onkolojik hastalığın patogenezinde rol oynadığı öne sürülen son yılların önemli araştırma konularındandır (3,4). Bu proteinlerin hipertansiyondan diyabetik nefropatiye, Amyotrofik lateral skleroz (ALS), inme, Alzheimer hastalığı (AH) ve şizofreni hastalığına kadar değişen bir dizi patofizyolojik fonksiyonda rol oynadığı gösterilmiştir (3,4,5,6). Bu patofizyolojik rollerin bazılarının moleküler ve hücresel mekanizmaları henüz aydınlatılmaya başlanmıştır. NCS proteinlerinin visinin benzeri proteinler (VSNL) alt familyası, sinir ve kanser hücrelerinde yeni bir Ca^{2+} bağımlı sinyal kaskadları dizisini tanımlar. VSNL'lerin Ca^{2+} -miristoil anahtar mekanizması, sitoplazmadan hücre zarına, hücre zarından sitoplazmaya bilgi aktarabilir.

Farklı VSNL'lerin hücre içi sinyalizasyon yollarına Ca^{2+} bağımlılığı, siklik nükleotid ve mitojen aktif protein kinazı (MAPK) sinyallemesini sağlar. VSNL'ler, endoplazmik retikulum (ER) ve golgiden hücre yüzeyine farklı reseptör yolları ve reseptörler için geri dönüşüm yoluyla membran kaçakçılığı süreçlerini düzenleyebilir (Şekil 3).

VSNL'ler ayrıca gen ifadesini düzenleyebilir. Bu küresel mekanizmalar yoluyla VSNL'lerin fizyolojik ve patolojik koşullar altında hücre ölümü, göçü, farklılaşması ve nöronal plastisite süreçlerine katkıda bulunabileceği gösterilmiştir.(7)

Visinin benzeri protein-1 (VILIP-1) ve VILIP-3 için, immünoaktif nöronların sayı

ve boyama yoğunluğunun, Alzheimer hastalarında (AH) temporal korteks ve limbik sistemin entorinal korteksinde azaldığı bildirilmiştir(8) Bu bulgular, iki NCS proteininin AH patolojisinde ve değişmiş kalsiyum homeostazının patofizyolojisinde rol oynadığını ve AH'da VILIP-1 eksprese eden nöronların yüksek hassasiyetine işaret ettiğini göstermiştir. VILIP-1 ve / veya kalsiyum tampon proteini kalbindin ile transfekte edilmiş hücrelerde kalsiyum kaynaklı sitotoksosite deneylerinde, VILIP-1 ekspresyonu kalsiyum iyonofor iyonomininin nörotoksik etkisini arttırırken, kalbenindon iyonominin kaynaklı sitotoksositeye karşı korunmuştur (8). VILIP-1 ekspresyonunun ayrıca transfekte edilmemiş hücrelerle karşılaştırıldığında tau proteinin hiperfosforilasyonunu arttırdığı saptanmıştır.

Visinin benzeri protein-1'in (VILIP-1) Alzheimer hastalarının beyinlerinde fibriller yumaklarla ilişkili olduğu da bulunmuştur (8).VILIP-1 santral sinir sistemi ve periferik sinir sistemindeki nöronların farklı tiplerinde nörotoksik yanı sıra nöro-protektif rol oynayabilir (7). Bu bağlamda farklı nörodejeneratif bozukluklarda VSNL'lerin olası etkilerini daha fazla araştırmak gerekmektedir.

Bizler de bu nedenle araştırmalarımıza göre literatürde henüz çalışılmamış olan VILIP-1'in MS'teki rolünü incelemek istedik.

Bu çalışmada;

- 1- MS patogenezinde VILIP-1' in öneminin belirlenmesi,
- 2- MS ile ilişkili yeni prognostik biyobelirteçlerin belirlenmesi,
- 3- MS atak döneminde VILIP-1'in olası rolünün belirlenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Multipl Skleroz

2.1.1 Tanım ve tarihçe

MS, santral sinir sisteminin beyaz cevher ön planda olmak üzere derin gri cevherin de etkilenebildiği, demiyelinizan plak ile karakterize yineleyebilen, progresif, inflamatuvar, kronik ve dejeneratif hastalıdır. Genç yetişkinleri etkilemesi, sık görülmesi ve kronik bir hastalık olması nedeniyle önemli hastalıklardan biridir (9,10).

Multipl skleroz hastalığına dair en eski tanımlar 14. yüzyılda yaşayan St. Lidwina' ya aittir(1380-1433). Metinler MS ile birçok ortak özelliği olan bir hastalığa yakalandığını anlatmaktadır. Hastalığın patolojik tanımı ilk olarak 1838 yılında Robert Carswell ve 1841 yılında Jean Cruveilhier tarafından yapılmıştır. Carswell, lezyonların patolojisini tanımlamasına rağmen, hastalığın klinik özelliklerini kaydetmemiştir. Cruveilhier ise hastalığın ayrıntılı nöropatolojik özelliklerini anlattığı 4 vaka yayınlamıştır. 1849 yılında da Freidrich Theodore von Frerichs, hastalığın hem klinik hem patolojik özelliklerini açıklamış ve yaşayan olguda ilk klinik tanıyı koymuştur (11,12,13). MS bugünkü anlamda klinik ve patolojik özellikleri ile ilk olarak 1868 yılında Jean-Martin Charcot tarafından tanımlanmıştır. Charcot, klinik ile birlikte hastalığın histolojik görünümünü tanımlamış; inflamasyon ve miyelin kaybının temel histopatolojik görünüm olduğunu belirtmiştir. 1933 yılında Rivers, Sprint ve Berry MS'in bir maymun modeli olan 'Deneysel Allerjik Ensefalomyelit' (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis, EAE) deneyi ile MS'in immünpatogenezeine katkıda bulunmuşlardır (14).

1965 yılında Schumacher, hastalığın ilk tanı kriterlerini tanımlamış ve 1980' li yıllarda bağışıklık sistemini baskılayan tedaviler gündeme gelmiştir. 1981 yılında da Grossman ve arkadaşları, kontrast maddeyi tutan demiyelinizan plakların hastalığın anatomisi ve kliniği ile korele olduğunu belirtmişlerdir (15,16).

2.1.2 Epidemiyoloji

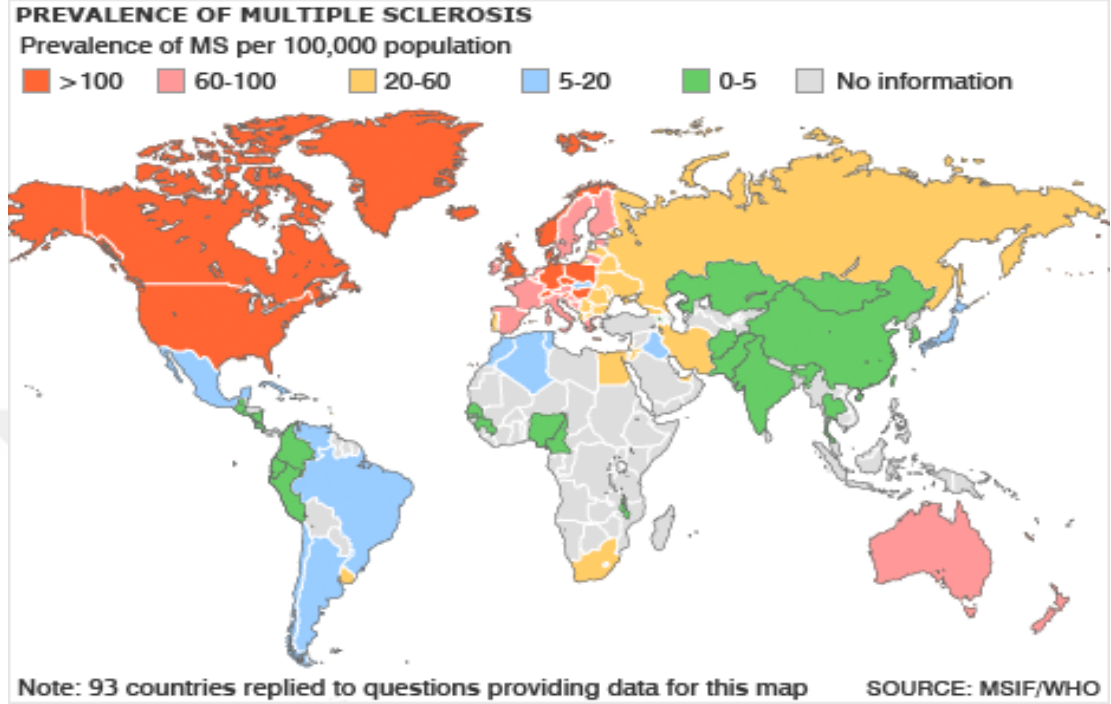
MS'li olguların yaklaşık üçte ikisinde başlangıç yaşı 20-40 arasındadır. Geri kalanlar arasında büyük çoğunluk 20 yaşından önce başlangıç gösterirken, geç erişkin döneminde başlangıç (5.dekatın sonu ile 6.dekatın başı) çok daha azdır (17). Kadınlarda erkeklere nazaran 3 kat daha sık görülür (18).

MS dünyanın değişik bölgelerinde farklı prevalansta görülür. Kurtzke 1991'de, bölgeleri prevelanslarına göre sınıflandırmıştır. Düşük prevelanslı bölgeler, hastalığın 100.000 kişiye 5 kişiden az, orta prevelans 100.000'de 5 ila 30 kişi, yüksek prevelans 100.000'de 30 kişiden fazla görüldüğü bölgeleri kapsar. Bu sınıflamaya göre ekvatordaki bölgeler düşük, güney ABD ve Avrupa orta, Kanada ve Kuzey Avrupa yüksek prevelanslı bölgelerdir (19). Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 500.000 MS hastası vardır ve yaklaşık yılda 10.000 yeni vakaya tanı konmaktadır (20).

MS genel olarak yüksek rakımlı ve soğuk bölgelerin hastalığıdır. Hastalık kırsal kesimden çok şehirlerde ve sosyokültürel seviyenin yüksek olduğu kesimlerde görülür (19). MS'in dünya genelindeki insidans ve prevalansının farklılık göstermesinde çevresel ve genetik faktörlerin rollerinin bulunduğu kabul edilmektedir. Yüksek prevalansa sahip bir yerden düşük prevalansa sahip bir konuma göç eden insanlarda, riskin gelmiş oldukları konuma bağlı olduğu bilinmektedir (21). Fakat göç yaşı önemli olup, puberte yaşından sonra yüksek risk taşıyan bir alandan düşük riskli alana göç eden kimselerde önceki risk devam etmektedir. Çocukluk çağında göç edenlerde ise risk yeni yaşam bölgesini andırmaktadır (22).

Türkiye'de yapılmış resmi bir prevelans ve insidans çalışması bulunmamakla birlikte, Kars'ta yapılan bir çalışmada sıklık 100.000 de 68.97 olarak bulunurken (9) Kıbrıs Türk kesiminde yapılan bir çalışmada ise sıklığın 100.000 de 24 olduğu ortaya konulmuştur. Türkiye hastalığın sık görüldüğü Kuzey Avrupa ile nispeten seyrek görüldüğü Asya arasında bir ara bölgede yer almaktadır. Sıklığın 2500 kişide 1 olduğu tahmin edilmektedir (23). Multiple skleroz beyazlarda ve Avrupa kökenlilerde siktir. Diğer ırklar ve etnik popülasyonlar değişen derecelerde yatkınlık gösterir (23). Asya halkları ve Afrika'daki siyah ırkta MS geliştirmeye karşı genetik bir rezistans olduğu düşünülmektedir (19). Değişik çalışmalarda ailesel görülme sıklığı %3-23 arasında bildirilmiştir. Birinci derece akrabalarda %5 risk doğru bir

tahmin olabilir. Kardeşte risk %3-5'tir ve bu da aynı yaştaki popülasyona göre 30-50 kat yüksektir. İkiz çalışmalarında dizigotik ikizlerde risk kardeşlerde olduğu gibi %3-5'tir. Monozigot ikizlerde risk en az %20'dir (22).



Şekil 1: 2013 Dünya Sağlık Örgütü MS prevalansı (24)

2.1.3 Etiyoloji ve Genetik

MS etyolojisine yönelik yapılan çalışmalarda; viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, beslenme alışkanlığı, evcil hayvan besleme, kuyu suyu kullanımı, ameliyat, travma, kaza, kimyasal ajanlar, organik çözücüler, gebelik, aşılar, iklim koşulları gibi faktörler suçlanmış, fakat çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (25). MS ile ilişkili en çok araştırılan virüsler; Herpes Simplex, HTLV (human lenfotropik virüs)1, HHV (human herpes virüs) 6, Epstein- Barr virüs, kızamık, korona virüs, paramiksovirus, parainfluenza, retrovirüs gibi virüslerdir. Bu ajanların MS atağının başlamasında etkili olabileceği ve atakları provoke edebileceği düşünülmüştür (26,27).

MS'in daha çok beyaz ırkta görülmesi, Asya kökenlilerde ve siyahlarda riskin daha düşük olması, ikizlerde konkordansın yüksek olması, birinci derece akrabalarda daha sık görülmesi, genetiği giderek önemli kılmaktadır (28). Irksal genetik yatkınlığı belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada, Amerika'nın kuzeyinde risk yüksek olmasına rağmen, burada yaşayan Japonlar'da risk, MS riskinin düşük olduğu

Japon Adalarındaki riskle aynı oranda saptanmıştır (29).

Ayrıca ikiz çalışmalarında konkordansın mono ve dizigotik ikizlerde farklı olması, MS'in poligenik bir hastalık olduğunu düşündürmektedir (28).

Hastalık insidansının ekvatoran uzaklaştıkça artması, D vitamini eksikliğinin MS için bir risk faktörü olabileceğini gündeme getirmiştir. Ultraviyole dalgaları (UVB) D vitaminin ana kaynağıdır. UVB de enlem ile korelasyon göstermesi nedeniyle D vitamini ve MS birlikteliği sorgulanmıştır. Epidemiyolojik çalışmalardaki veriler; D vitamini yetersizliğinin MS için güçlü bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir (30). Genetik yatkınlıkla ilişkili olduğunu düşündüren bir diğer bulgu, hastaların bazı histokompatibilite antijeni (HLA) tipleri ile olan ilişkisidir. Bu konuda yapılan araştırmalarda ortaya konan en güçlü ilişki 6. kromozomdaki DR bölgesinde gösterilmiştir. HLA haplotiplerinden HLA DR2 (Human Leukocyte Antigen - antigen D Related), DR3, B7 ve A3 ün MS ile ilişkili riski arttırdığına yönelik bazı çalışmalar bulunmaktadır. Bu haplotiplerden birisinin bulunması hastalık riskini 3-5 kat artırır. Bu genlerin birçoğunun T hücrelerin proliferasyon, farklılaşma ve olgunlaşma gibi çeşitli immunolojik olaylarda rol oynadığı ileri sürülmektedir (31,32).

Günümüzdeki mevcut bulgular MS'e artmış yatkınlıkta 50 civarında genin rol oynadığını düşündürmektedir (33). 2007 yılında, HLA bölgesi dışında IL-2RA(interlökin-2 reseptör alfa) ve IL-7RA(interlökin-7 reseptör alfa) bölgeleriyle multipl skleroz etyopatogenezi arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalar yapılmıştır (34).

2.1.4 İmmünopatogenez

Etyolojisi net olarak bilinmemekle beraber, son yıllarda yapılan çalışmalar MS'te farklı immun mekanizmaların, demyelinizasyon ve aksonal hasarlanmadan sorumlu olduğunu göstermiştir. Genel görüş; MS'in, akut inflamatuvar lezyonlar ve kan-beyin bariyeri (KBB) yıkımıyla başladığıdır. MS lezyonlarının merkezinde görülen kan damarları bu görüşü desteklemektedir (35,36,37).

İmmun kökenli MSS inflamasyonu, özgün morfolojik özelliklere sahip KBB nedeniyle periferik dokulardaki inflamasyondan farklıdır. Mitokondriden zengin yapısı, endotelial hücrelerin sıkı bileşkelerle birbirine bağlanmış olması ve periferik

endotel hücrelerine nazaran daha az pinositik veziküllere sahip olması, KBB' nin yapısını özgün kılar. Kan-beyin bariyeri endotel hücreleri, perivasküler makrofajlar ve astrositik ayaksı sonlanmaların oluşturduğu kompleks bir yapıdır. İnflamatuar olaylarda T hücreleri, KBB yıkımına yol açan ve beyin parankimi içine aktive lökosit girişini sağlayan kaskatı başlatırlar (38). MSS ye lökosit girişi için en önemli yol KBB yoluyla kandan perivasküler aralığa geçiştir. Lökosit ekstrasvazasyonunun sağlandığı kapiller ve post-kapiller venüllerin etrafı kan-beyin bariyeri ile sarılmıştır. Bu yapıda astrositik ve mikrogliyal ayaksı çıkıntılar mevcuttur. Mikroglialar beyin homeostazisinde bozukluk oluşması durumunda hücre yüzey antijenlerinin up-regülasyonu ve sitokin-kemokin ekspresyonunu sağlar. Diğer inflamatuvar mediatörlerin de salgılanmasıyla immun reaksiyonları yürütecek olan distal parenkimal mikroglialar stimüle edilir (39). Lökositlerin MSS içine diğer bir giriş yolu 'koroid pleksustan beyin-omurilik sıvısı içine geçiş' şeklindedir. Üçüncü bir yol ise 'pial yüzde bulunan post-kapiller venüller yoluyla subaraknoid ve Virchow-Robin perivasküler alanlarına geçiş' şeklindedir. KBB yi geçen lökositlerin transendotelial migrasyonları, selektinler ve onların ligandları, integrinler, endotelial hücre adhezyon molekülleri, kemokinler ve matrix metalloproteazların (MMP) yardımıyla olur. Lökositlerin yuvarlanması, adhezyonu ve diapedezi vasküler hücresel adhezyon molekülü-1 (VCAM-1) ile çok geç aktivasyon molekülü-4 (VLA-4) ve hücrelerarası adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) ile lenfosit fonksiyonu ilişkili antijen-1 (LFA-1)' in etkileşimleri aracılığıyla olur (40). Lökositler tutunup, endotelial bariyerden geçtikten sonraki adım, bazal membranların degradasyonuna ve yeniden biçimlendirilmesine aracılık eden proteazların ekspresyonudur. Bu süreçte matrix metalloproteaz (MMP) ailesi, özellikle MMP-9 rol alır (41,42). MMP'lerin myelin komponentlerinin proteolizi ve sitokin üretiminin regülasyonu gibi fonksiyonları da vardır.

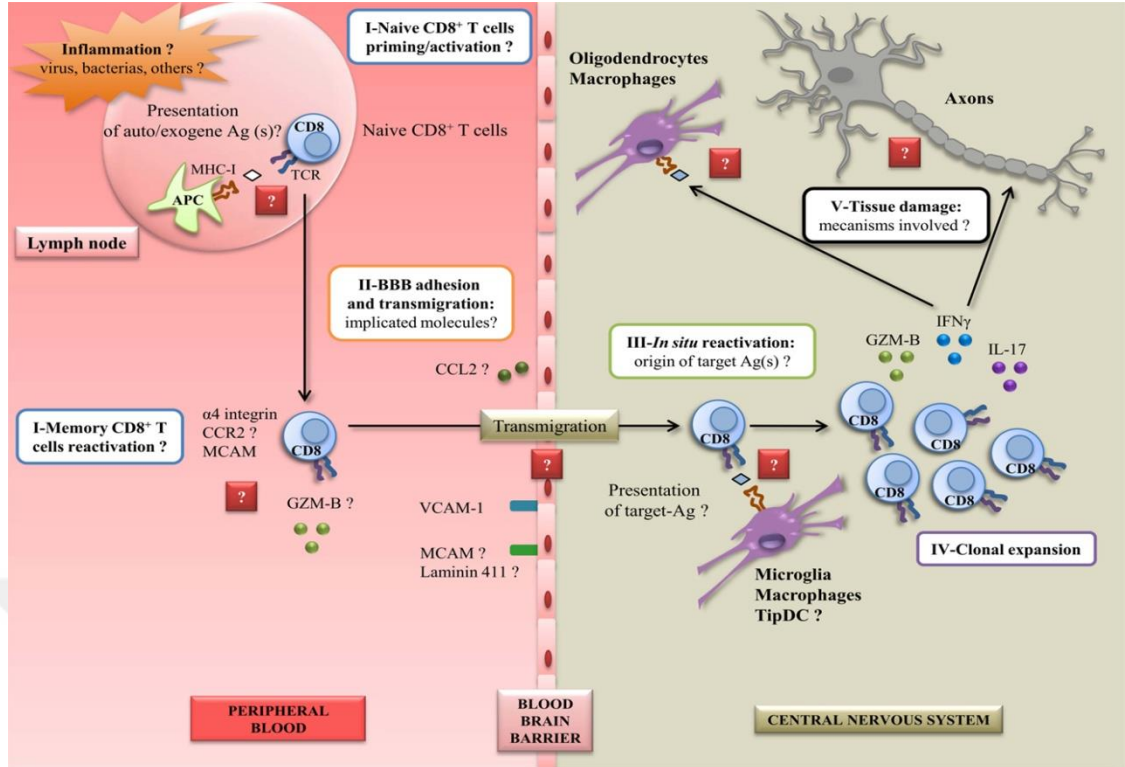
İnflamatuar cevabın regülasyonu; pek çok hücresel elemanın rol aldığı kompleks bir fonksiyondur. MSS içinde reaktif olan T hücreleri, antijen sunan bir hücre (makrofaj ya da mikrogliya) ile karşılaşır. Antijen sunan hücreler yüzeylerinde HLA Class II molekülü ve uygun kostimulatörler bulundurur. T hücre reseptörü, antijen ve HLA Class II moleküllerini içeren kompleks oluştuğu zaman, CD4 Th1 hücrelerini aktive ederler ve CD4 Th1 hücreleri; interferon (IFN) gama, tümör

nekroz faktör (TNF) alfa, interlökin (IL)-1, IL-2, IL-12, IL-23 gibi proinflamatuvar sitokinler üretir (43). Proinflamatuvar sitokinlerin artışı ile nitrik oksit sentaz (iNOS) miktarında artış meydana geldiği saptanmıştır. NO ve serbest radikallerin sentezi ile sonuçlanan bu olay MSS' de sitotoksik etkiye sahiptir. NO' nun in vitro olarak aksonlarda hasara yol açtığı saptanmıştır. İnflamasyon durumunda proinflamatuvar sitokinlerin etkisiyle astrosit ve glial hücrelerden salınan NO, ayrıca serebrovasküler direnci ve KBB geçirgenliğini etkilemektedir. Sonuç olarak myelin ve oligodendrositler hasarlanır ve demyelinizasyon meydana gelir. MS lezyonlarında demyelinizasyon alanlarındaki makrofajlarda da normalde bulunmayan iNOS aktivitesinin yüksek olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda MS hastalarının BOS ve serumlarında NO ve serbest radikal düzeyleri, kontrollere göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (44,45).

CD4 Th2 ve Th17 lenfositler ise IL-4, IL-6, IL-10, transforming growth faktör (TGF) gibi, proinflamatuvar durumu down regüle eden antiinflamatuvar sitokinleri üretir. Bu proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki denge ile immun reaksiyonlar düzenlenir (43).

Hümmoral immunitenin MS patogenezindeki rolünü araştıran çalışmalar B hücrelerinin önemini vurgulamaktadır. Hastaların BOS'unda SSS'de bulunan B lenfositleri tarafından üretilen oligoklonal immun protein antikorlarının bulunması humoral immun sistemin hastalık sürecinde rolünün olduğunu göstermiştir.(46).

MS ile B hücreleri arasındaki ilişki 1950 yılında Kabat tarafından MS' li hastalarda intratekal immunglobulin sentezinin bildirilmesi ile ortaya konmuştur (47). MS için spesifik olmasa da intratekal immunglobulin, MS' li hastaların %90' ından fazlasında saptanmaktadır. Çalışmalar; B hücrelerinin; antijeni yakalama ve T hücrelerine sunumu, sitokin sentezi, antikor salgılanması, demyelinizasyon, doku hasarı ve remyelinizasyon üzerinde rolleri olabileceğini düşündürmektedir (48).



Şekil 2: MS İmmünopatogenezi (169)

MS'de inflamatuvar ve dejeneratif bulgular bir arada olup birincil nörodejenerasyon sürecinde demiyelinizasyon ve aksonal kayıp hem birbirinden bağımsız hem de bağımlı süreçler olarak ilerlemektedir (49). MS lezyonlarında demiyelinizasyon ön plandadır. Demiyelinizasyon dışında oluşan aksonal hasar ise nörolojik disabilitenin başlıca sebebidir. MS lezyonlarında akut ve kronik safhada kan beyin bariyerinde hasar ve hücre infiltrasyonu, demiyelinizasyon ve oligodentrosit hasarı, astrositoz, aksonal yıkım ve sınırlı remiyelinizasyon görülmektedir. MS bu yönü ile demiyelinizan, inflamatuvar ve nörodejeneratif bir hastalıktır. MS'de oluşan hasar yoğun oligodentrosit apoptozisinin neden olduğu miyelin dokuya karşı mikroglial aktivasyonudur (50).

İnflamasyon; Lokal hasara yanıt olarak, canlı dokuda sıvı ve kan elemanlarının birikiminin izlendiği lokal bir reaksiyondur. Akut inflamatuvar reaksiyon birkaç dakikadan bir-iki güne kadar uzayabilen, kısa süreli, nötrofil toplanmasına eşlik eden ödem birikimi iken; kronik reaksiyon ise daha uzun süreli (günler, aylar) olup, iltihabi dokuda lenfosit ve makrofajların varlığı ile angiogenesis ve fibrozisle karakterizedir. Hipoksi, fiziksel- kimyasal ajanlar, ilaçlar, infeksiyon etkenleri, immün aracılı olaylar, plazma ve hücrel mediatörler gibi farklı uyarılar

inflatuvar reaksiyonu ortaya çıkarabilir ve üretimini tetikleyebilir (51).

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

Beyin dokusu kesitlerinde, yeni gelişen ve aktif plaklar pembe-sarı renkte, kronik plaklar ise gri-kirli beyaz renkte incelenmiştir. Makroskopik olarak bakıldığında ise atrofi, ventriküllerde dilatasyon ve medulla spinaliste MS plakları görülebilir. Bu lezyonlar 1-2 cm çapında olup bazen birleşme eğilimindedir. Çoğunlukla plaklar periventriküler beyaz cevher, infratentoryal alan ve medulla spinaliste bulunur. Aktif MS plaklarında inflamasyonu tetikleyici sitokinler ve kemokinler de saptanmıştır. Aktif demiyelinizasyon akson hasarının derecesi ve inflamasyonla ilişkilidir (52).

Beyin dokusunda postmortem yapılan çalışmalar; kortikal demiyelinizasyonun özellikle kronik MS hastalarında şiddetli ve yaygın olduğuna dair görüşler ile uyumludur. Kortikal lezyonlar beyin dokusu lezyonlarından enflamatuvar hücre infiltrasyonu, gliosis ve demiyelinizasyon bakımından farklılık içerir; inflamasyonun daha az olduğı ancak reaktif mikrogliosisin fazla olduğı gözlenmiştir. Deneyisel modeller kortikal demiyelinizasyonda antimiyelin antikorlarının belirleyici rol oynadığını belirtmekte ancak güncel modeller kortikal MS lezyonlarında nöronlarda, dendritlerde ve sinapslarda oluşan hasarları ön planda göstermektedir. Son yıllarda MS'te yoğun gri madde tutulumuna dikkat çekilmiştir.

Kortikal demiyelinizasyon, kortikal hasar ve onarımı patogenezi üzerine yapılan çalışmalar sayesinde bugüne kadar ak madde hastalığı olarak bilinen MS'in aynı zamanda bir gri madde hastalığı olduğunu göstermiş ve yeni çalışmaları da beraberinde getirmiştir (53).

Akut ve kronik MS lezyonlarında MCP ailesinden bazı üyeler saptanmıştır. MS hastalarının postmortem SSS dokusunda CCR1, CCR2, CCR3 ve CCR5 gibi kemokin reseptörlerinin varlığı gösterilmiş, aktif MS plaklarında bu dört kemokin reseptörü için özelleşmiş ligandlar taşıyan köpüksü makrofajlar ve aktif mikroglialar da saptanmıştır. CCR8 varlığı da MS lezyonlarında benzer bölgelerde gösterilmiş ve süregelen aktif demiyelinizasyon ile direk korelasyonu saptanmıştır. Ayrıca farklı kemokin yanıtız hayvan modellerinde, DAE başlangıcında gecikme ve şiddetinde de azalma izlenmiştir (54).

Akut MS plağı: Plak venüller çevresinde yerleşmiş olup; plazma hücreleri, lenfosit, immünglobulin ve makrofaj hücreleri içerip bu süreç yoğun inflamatuvar cevabın eşlik ettiğı ödemle karakterizedir. Plağın merkezinde bulunan makrofajlar miyelin yıkım ürünlerini temizlerler. İnflamasyon ileri dönemde aksonları da etkiler. Akut MS plaklarında zaman içinde kısmi remiyelinizasyon gelişmektedir. Akut MS plakları incelendiğinde erken patolojik süreçlerden biri KBB'nin bozulduğunu gösteren MRG incelemeleridir. Akut aktif MS plaklarında spesifik miyelin protein kaybı, remiyelinizasyon varlığı veya yokluğu, immünglobulin birikimi ve kompleman aktivasyonu, erken aktif beyaz cevher lezyonları patolojik heterojeniteyi gösterir.

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

Kronik sessiz MS plağı: Plakta demiyelinizasyon görülmez, fibriler gliosis ve demiyelinize aksonlar olup astrositik proliferasyon buna eşlik eder (55).

MS'de inflamasyon birden çok mekanizmanın katılımıyla oluşan karmaşık bir tablodur. Bu süreçte hangi mekanizmanın, ne zaman ön planda olduğunu ön görmek hastalığın farklı immunopatogeze sahip alt gruplarının da olması nedeni ile oldukça zordur. Başka bir açıdan bakıldığında hem olumlu hem de olumsuz etkileri olabilen inflamasyonun hastalık seyrinde demiyelinizasyon, remiyelinizasyon ve aksonal hasar ile birliktelik göstermesi süreç içindeki önemini arttırmaktadır. Genetik yapı, çevresel faktörler gibi etkilerin yanı sıra ortamdaki hücrelerin metabolik şartları ve

ortamı etkileyen ekstraselüler uyarıların nitelik ve nicelikleri inflamasyonun yararlı veya yıkıcı etkilerinden hangisinin ön planda olacağını gösterebilir (56).

2.1.5 Klinik özellikler

Klinik belirtilerin aralıklı olarak gelmesi MS'in en önemli klinik özelliklerinden biri olup, hastalık ataklar halinde ilerler ve her ataktan sonra giderek daha az iyileşme gerçekleşir. MS'in klinik bulguları ortaya çıkmadan birkaç ay önce bazı hastalarda aşırı yorgunluk, enerji kaybı, kilo kaybı ve müphem kas ve eklem ağrılarının bulunduğu görülmüştür. Bazı hastalarda ilk ataktan sonra tam bir remisyona görülebilir, bazılarında ise her biri tam remisyona sonlanan birçok atak görülebilir. Ortalama atak sıklığı yılda 0.3 ile 0.4 arasında değişmektedir. Genel olarak MS hastalarının 10 yılda yürümelerinin etkilendiği, 15-20 yıl içinde desteksiz yürüyemedikleri, 30 yıl içerisinde ise ancak bir-iki adım atabildikleri belirtilmektedir. Tekerlekli sandalyeye bağlanma RRMS hastalarında hastalığın başlangıcından ortalama 18-30 yıl, PPMS hastalarında ise 20 yıl sonradır (57,58).

Atak; akut veya subakut başlangıçlı, günler ve haftalar içerisinde en yüksek düzeye ulaşan ve sonrasında semptom ve bulgularda farklı düzeylerde düzelmenin olduğu nörolojik defistlerdir. Atak için minimum süre 24 saattir ve iki atak arasında en az bir aylık süre olmalıdır. Psödoatak kesinlikle dışlanmalıdır. Psödoatak; enfeksiyon, yoğun stres, uykusuzluk, açlık, menstrasyon ve benzeri durumlarla tetiklenen daha önce yaşanmış semptomların belirginleşmesi veya kötüleşmesi durumudur.

Optik nörit tüm hastaların %25-40'ında görülen erken bir bulgudur. Optik sinir başının demiyelinize olması papil ödeme neden olur ve hastada fotofobi, ağrılı göz hareketleri ile görmede azalma meydana gelir. Lezyon retrobulber olduğunda tek bulgu santral veya parasantral bir skotom olabilir. Daha sonra, optik atrofi belirgin hale gelebilir. Uthoff fenomeni (vücut ısısı arttığında görmenin bulanıklaşması ve kısa süre içinde düzelmesi) görsel belirtilere eşlik edebilir. Bazen öykü olmaksızın ilerleyici görme bozukluğu, görsel uyandırılmış potansiyel incelemeleri (VEP) ile ortaya konabilir. MS'te görülen diğer görsel semptomlar; diplopi, nistagmus, internükleer oftalmopleji ve afferent pupil defekti olarak sıralanabilir (2,59).

Beyin sapı lezyonları sık olup erken görülen bulgulardandır. Diplopi sıklıkla

abducens sinir harabiyetine bağlıdır. Vertigo bütün olguların %5'inde görülür. Trigeminal nevralji ve periferik fasiyal paralizi görülebilir. İnternükleer oftalmopleji MS'in klasik bir bulgusu olup, medial longitudinal fasikülün tutulduğuna işaret eder ve diplopinin en sık nedenlerinden biridir. İnternükleer oftalmoplejide lateral bakışta adduktor parezi ve abdüksiyon yapan gözde nistagmus meydana gelir. Konverjans korunmuş olabilir. Beyin sapı bulgularından en sık görüleni horizontal nistagmustur. Horizontal diplopi lateral bakışta meydana gelir. Fasial paralizi, miyokimi ve blefarospazm nadir de olsa görülebilir (60,61).

Duyusal semptomlar MS'de en sık ve ilk dönemlerde ortaya çıkan belirtilerdir. Hastaların %90'ında görülüp hem pozitif duysal belirtiler (dizestezi, allodini) hem de negatif duysal belirtiler (hipoestezi) gözlenmektedir. Duyusal medulla spinalis sendromları, Oppenheim'in kullanılmayan el sendromu ve Lhermitte bulgusu(boyun fleksiyona gelince ortaya çıkan, ekstremitelere veya sırta doğru yayılan elektriklenme hissi) sık karşılaşılan tablolardandır. Muayenede, iki nokta ayırımında azalma ve bunun yanı sıra vibrasyon ve pozisyon duyusunda azalma ortaya çıkartılabilir. Pozitif Romberg bulgusu arka sütun kaynaklı duysal ataksiyi gösterir. Kortikospinal trakt işlev bozukluğu; kas yorgunluğu, spastisite ve kuvvetsizliğe neden olur. Hiperrefleksi, klonus ve Babinski işaretleri sıklıkla vardır. Acil idrar ihtiyacı ve sık idrara çıkma isteği hiperrefleks nörojenik mesaneyi düşündürür.

Motor belirtiler Kortikospinal ve kortikobulber traktusların etkilenmesi ile oluşan paraparezi, hemiparezi ya da tek ekstremitede zaaf sık karşılaşılan belirtilerdir. Alt ekstremitede daha sık etkilenmektedir. Derin tendon reflekslerinde canlılık, Babinski pozitifliği ve klonus gibi patolojik bulgular saptanabilir. İlk dönemlerde spastisite görülmesine de ilerleyen yıllarda hastaların %70 kadarında spastisite saptanır. Spastisite sonucu fleksiyon kontraktürleri gelişebilir bu durum oturma ve hareket etme yeteneğini azaltır (1,62).

Serebellar semptomlar hayat kalitesini en olumsuz etkileyen belirtilerdir. En sık rastlanan bulgular tremor, dizatri, dismetri, disdiadokokinezi, ataksi, nistagmus, kompleks motor hareketlerin bozulması ve titubasyondur. Serebellar bulgular genellikle tam remisyona girmez. Erken başlayan serebellar ataksi kötü prognoz göstergesidir.

Genitoüriner sistem belirtileri: Üriner disfonksiyon hastalığının ilk dönemlerinde %5

sıklıkta görülürken ilerleyen dönemlerde bu oran %80'lere kadar çıkmaktadır. Yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir. Sık idrara çıkma, urgency, damlama şeklinde idrar kaçırma ile karşılaşılabilir. Bu işlevsel bozukluklar detrusor kası ve sfinkter dissinerjisine yol açarak yüksek basınca sekonder hidronefroz ve kronik renal yetmezliğe yol açabilir. Ayrıca sık enfeksiyon nedenlerindendir. Seksüel disfonksiyon her iki cinsten de görülmekte ve erkeklerde azalmış penil his nedeniyle ereksiyon sağlama ya da sürdürmede güçlük, kadınlarda ise vajinal lubrikasyon ve his azalması görülebilir. Genellikle sık sorgulanmayan bir durumdur ve psikiyatrik ek patolojilerle klinik daha derinleşmektedir (63).

Yorgunluk ve Uyku Bozuklukları: Hastaların çoğunda merkezi yorgunluk (fatigue) vardır. Başlangıcı ani ve şiddetlidir. MS hastalarında en sık görülen (%84) yakınmalardan biridir. Yorgunluk başlı başına hastalığın kendisine bağlı olabileceği gibi, depresyon, noktüri ve uyku düzensizliği gibi sekonder nedenlere bağlı olarak da gelişebilir. Aktivite ile ilişkilidir ve dinlenmekle azalır. Yorgunluk sıcakta, nemli havada ve öğleden sonra daha belirgindir (64). Yakın zamandaki çalışmalarda MS hastalarında uyku bozukluklarının da sık görüldüğü dikkati çekmektedir. Normal popülasyona göre MS'li hastalarda uyku bozuklukları 3 kat daha fazladır (65).

Konstipasyon ve Diyare: Hastaların bir kısmında otonomik etkilenmeye bağlı konstipasyon veya diyare görülebilir. Konstipasyon nedenleri arasında pelvik duvar spastisitesi, gastrokolik refleks azalması, motilite azlığı ve kullanılan ilaçlar (antikolinergikler, antidepresanlar, antispastisite ilaçlar...vs) sayılabilir.

Ağrı: MS hastalarında ağrılı kas spazmları, aralıklı veya sürekli ekstremitte ağrıları ya da omurga ağrılarına rastlanır. Primer ağrı genellikle alt ekstremitte olan dizestetik ağrılardır. Ancak trunkal ya da üst ekstremitte dizestezisi de olabilir. Trigeminal nevralji de MS hastalarında sık görülen ağrılı bir paroksizmal semptomdur.

Epilepsi: MS'li hastalarda epilepsi prevalansı %2 ile %7.5 arasında değişir. Normal popülasyonla karşılaştırıldığında epilepsi gelişme riskinin 3 kat fazla olduğu bildirilmiştir. Nöbetler, kortikal ya da subkortikal lezyonlardan kaynaklanır.

Paroksizmal Semptomlar: MS hastalarında 1-2 saniye ile 1-2 dakika arası süren, gün içinde tekrarlayabilen nörolojik defisit atakları görülebilir. Sık görülmemekle birlikte MS için tipiktir. En sık görülenleri; trigeminal nevralji, hemifasiyal spazm,

dizartri, diplopi, ataksi, paroksizmal ağrı, dizestezi, kaşıntı ve ağrılı tonik spazmlardır.

Kognitif Belirtiler: Hastaların %50 sinde değişik derecelerde kognitif işlevlerde bozulma görülebilir. RRMS formunda daha az olmakla beraber tüm MS formlarında görülebilir. Hatta erken dönemde başlayarak zamanla ilerleyebilir. Sentrum semiovale, subkortikal yapılar ve periventriküler alanda yoğunlaşmış olan demyelinizan plakların, korteks ile subkortikal yapılar arasındaki bağlantıyı bozarak kognitif bozukluklara yol açtığı düşünülmektedir. Bu bozukluklar dil işlevlerinden çok dikkat, öğrenme, yürütücü işlevler ve yakın bellek bozukluğu şeklindedir (66).

Psikiyatrik Belirtiler: MS' de en sık görülen psikiyatrik bozukluklar başta depresyon olmak üzere, bipolar bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu, öfori, intihar düşünceleri, yas, antisosyal davranış, psikoz ve duygusal labilitedir. Bu belirtiler günlük etkinlikleri engellemektedir ve bilişsel bozuklukların algısının ve etkisinin artması da dahil olmak üzere yaşam kalitesini birçok farklı şekilde olumsuz etkilemektedir (67). Psikiyatrik belirtiler, ataklarla birlikte ortaya çıkıp, yeni bir demyelinizasyon epizodunun temel göstergesi olabilir. Yani bir MS hastası ilk olarak psikiyatrik tablo ile başvurabilir. MS'in başlangıç belirtilerinin çeşitliliği nedeni ile primer bir psikiyatrik tabloyla karışması riski olduğu gibi ilk atak sırasında eşlik eden psikiyatrik belirtiler, bulgular ve davranış değişiklikleri de gözden kaçabilmektedir. Psikiyatrik belirtilerin başlangıçta tek başına ya da hafif nörolojik belirtilerle birlikte ortaya çıktığına dair çok sayıda vaka bildirimi de bulunmakla birlikte bu alandaki kapsamlı çalışma sayısı azdır (68,69). MS'de antisosyal davranış ve psikoz nadiren oluşmaktadır. Daha çok psikotik bozukluk tablosu ile başlangıç ve alevlenme rapor edilmiştir (70,71,72). Duygudurum bozukluğu ile başlayan vaka bildirimlerinin de psikotik özellikte olduğu dikkat çekmektedir (68,73).

2.1.6 Prognoz

MS'in prognozu kesin olarak tahmin edilememekle birlikte, hastalıkla ilgili iyi seyire ve kötü seyire işaret edebilen bazı faktörler bulunmaktadır. Bunlar arasında en belirgin olanlar; hastalığın başlangıç yaşı, hastanın cinsiyeti, hastalığın başlangıç semptomları, hastalığın klinik tipi ve ataklar arasında geçen süredir (74,75).40 yaş üstünde tanının konması, erkek olmak, hastalığın motor ve primidal bulgularla başlaması, hastalığın alt tipinin kronik progresif MS olması, kısa zamanda EDSS'nin

3 olması ve 2 yılda relaps oranının yüksek olması hastalığın prognozunun kötü olabileceğine işaret etmektedir. Erken başlangıç, kadın cinsiyeti, optik nörit veya duyuşal semptomlarla prezentasyon, atak sonrasında minimal özürlölük kalması ve ataklar arasında uzun süreli stabil görölmesi iyi seyir ile ilişkilidir. MR’da beyaz cevher atrofiş, hipointens lezyon sayısı, erken dönemde lezyon yükü de artık prognoz tayininde kullanılmaya başlamıştır.

Çeşitli faktörlerin MS’i kötüleştirdiği bilinmektedir. Bunlardan viral enfeksiyonlar en iyi bilinenlerdir. Enfeksiyonların interferon gama sentezini artırarak antijen sentezini artırdığı ve kötüleşmeye yol açtığı düşünülmektedir. Stresin hastalık aktivitesini artırıcı etkisi olduğu düşünülmüştür, fakat kesin olarak ispatlanmamıştır.

MS’te geçici kötüleşmelere neden olabilen faktörlerden biri de vücut ısısı artışıdır. Bu nedenle ateşli durumlarda geçici kötüleşmeler görölabilir. Bu kötüleşme ısı düşürölldüğünde hızla düzelme eğilimindedir.

Gebelik süresinde MS’in iyi seyrettiği ve atak sayısının azaldığını, bu koruyucu etkinin üçüncü trimestirde daha belirgin olduğunu saptanmıştır. Ancak post partum dönemde artmış atak sıklığı görölldüğü bildirilmektedir. Doğum yapmanın uzun vadede hastalık prognozu üzerine olumsuz etkisi olduğu söylenemez. MS’in hamilelik, doğum ve bebeğin sağlığı üzerinde olumsuz etkisi yoktur (76) .

MS fatal bir hastalık olmamakla birlikte yapılan çalışmalar normal popölasyona göre ömrü 5-10 yıl kısalttığı tespit edilmiş. Hastaların %90’ı hastalığın ilk 10 yılında bağımsız yürüyebiliyorken, ilk 15 yılda bu oran %75’e düşmektedir (74,75). Hastalığın ilerleyen dönemlerinde MS’e özgü komplikasyonlar nedeniyle ölüm oranı artar. Ölüm nedenleri içinde MS’e bağılı ikincil komplikasyonlar (pnömoni, sepsisemi, pulmoner emboli, aspirasyon vb.), yatağa bağımlılığa bağılı sorunlar, enfeksiyonlar, MS’e bağılı olmayan sorunlar (malignansi, akut miyokard enfarktüsü, inme ve kazalar) ve suisid yer almaktadır. Hastalığın başından ölümüne kadar geçen süre yaklaşık 30-35 yıldır. Erkeklerde, geç yaşta başlayan olgularda ve PPMS olgularında yaşam süresi daha kısa bulunmuştur (76) .

2.1.7 Sınıflandırma

MS'in klinik özellikleri ve doğal seyri oldukça geniş bir dağılım gösterir. MS klinik seyir tipleri dört başlıkta tanımlanmıştır.

1. Yineleyici multipl skleroz (Relapsing/remitting MS, RRMS): Başlangıçtaki multipl skleroz olgularının %85'inde görülen tipidir. Genellikle günler ve haftalar içerisinde (8-10 hafta) düzelen ataklarla seyreder. Her zaman olmamakla birlikte izleyen haftalar ve aylar içerisinde tam bir iyileşme görülür. Hastaların nörolojik durumu ataklar arasında değişmez. İlerleyen dönemlerde sekonder progresif forma dönüşebilme özelliğine sahiptir.

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

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

4. İlerleyici-yineleyici multipl skleroz (Progressive-relapsing MS, PRMS): Birincil ve ikincil ilerleyici şekillerle çakışır ve MS olgularının %5'inde görülür. Birincil ilerleyici MS'li olgulara benzer şekilde hastaların klinik tablolarında başlangıçtan itibaren sinsi bir ilerleme görülür. Bununla birlikte ikincil ilerleyici MS'li olgulara benzer şekilde nadir ataklar geliştirirler. İlerleyici -yineleyici multipl skleroz erken evrelerinde, ilk atak görülünceye kadar, birincil ilerleyici multipl sklerozdan ayırt edilemez (77).

Hastalığın erken döneminde tanı ölçütlerini karşılamayan ancak MS geliştirme riski taşıyan hastaların durumu tartışmalı kalmış olup bu durumlar için klinik izole sendrom ve radyolojik izole sendrom tanımlamaları kullanılmaktadır (78).

2.1.8 Klinik izole sendrom (KİS)

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

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

Başlangıç bulguları MS açısından atipik olan olgularda ayırıcı tanıda klinik ve paraklinik tanı yöntemlerinden yararlanılmalıdır. Yakın klinik takip ve öykü bazı olgularda tetkiklerden daha fazla yardımcı olabilir (79).

2.1.9 Radyolojik izole sendrom

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

Kraniyal MRG’da lezyonu olup, klinik yakınma yoksa genellikle 3-6 ay sonra kraniyal MRG tekrarlanır, bu sırada yakınma olmasa bile klinik bulgu varsa spinal MRG da alınabilir. Bu tetkikte başlangıç görüntülemesine göre fark yoksa bir yıl ve iki yıl

sonra görüntüleme tekrarlanır. Daha sonra 5 yıl sonra tekrarlanır (78).

2.1.10 MS değerlendirme ölçekleri

Hastalarda yıllar içinde kötüye gidiş olabilir. Bu klinik ilerlemeyi ve özürllülüğün gidişatını tanımlamak için en sık kullanılan skala Kurtzke'nin genişletilmiş dizabilite durum skalasıdır (EDSS). Bu skala ile sekiz ayrı fonksiyonel sistemdeki yetersizlik ölçülür. EDSS skalası ile yapılan değerlendirmede '10' olması MS'e bağlı ölümü, '0' ise normal nörolojik muayeneyi belirtir. Çoğunlukla EDSS skalası 3,5 ve altında olan hastalarda minimal, 3,5-6 arası olan hastalarda orta derece 6,0 ve üzeri olan hastalarda ise ağır dizabilite olarak değerlendirilmiştir (80).

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

- 1- Hasta ya da yakınlarından alınan bilgilere dayanarak hastalık şiddetini belirlemeye yönelik ölçekler: Yetersizlik Durum Ölçeği(ISS), Çevresel Durum Ölçeği(ESS), Yorgunluk, Yaşam Kalitesi Ölçekleri, Guy Nörolojik Özürllülük Ölçeği
- 2- Standart Nörolojik Bakıya Dayanan Klinik Değerlendirme Ölçekleri: EDSS, Scripps Nörolojik Değerlendirme Ölçekleri, MS Tutulum Ölçeği
- 3- Nörolojik İşlevlerin Nicel Ölçümü: Nörolojik İşlevlerin Nicel Değerlendirmesi, Nicel Motor Ölçüm, 9-Hole Peg Test, Kutu ve Blok Testi, Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) (60).

Bu ölçeklerden EDSS'ye alternatif olarak özellikle MSFC yaygın kullanım alanı bulmuştur. MSFC, 1994 yılında ABD MS Derneği'nin önderliğinde geliştirilen ve 1999'da son şekli verilen nicel bir ölçektir. Alt ekstremité, üst ekstremité işlevleri ve bilişsel işlevler test edilir. Alt ekstremité işlevleri için Timed 25-Foot Walk(T25W) kullanılır. Burada hastanın 25 feet (yaklaşık 8 metre)'lik bir uzaklığı ne kadar sürede kat ettiği hesaplanır. Test iki kez yinelenerek ortalaması alınır. Üst ekstremité işlevleri için 9- Hole Peg Test (9-HPT) kullanılır: Dokuz delikli test materyaline, bu deliklere uygun çubukların mümkün olduğunca hızlı bir biçimde yerleştirilmesine dayanır. Sağ ve sol eller için ikişer kez olmak üzere dört kez yinelenen testte, ortalama alınarak sonuç elde edilir. Bilişsel işlevler için Paced

Auditory Serial Additional Test (PASAT)'in 3 saniyelik versiyonu kullanılır (PASAT-3). Hastadan üçer saniye aralıklarla bir teypten duyduğu tek basamaklı sayıları toplamayı ister (her defasında son duyduğu sayıyı bir önceki duyduğu sayıyla).

Sonuç olarak her ne kadar, MS'te, EDSS özürölük değerdirmesinde en yaygın kullanılan ölçekse de EDSS'in hastanın özellikle bilişsel fonksiyonları ve üst ekstremitte fonksiyonlarını ölçmede duyarsız olmasından dolayı yeni ölçeklerin geliştirilmesi gerekmiştir. Bunlar içinde MSFC yaygın kullanım alanı bulmuştur. MSFC'nin kimi özellikleri EDSS'nin zayıf olduğu yönleri gideriyor gibi görünmektedir. MSFC, hastayla ilgili değerdirmeyi (herhangi bir ilaca karşı yanıt başta olmak üzere) nesnel olarak yapmayı olanaklı kılmaktadır. Gerek MSFC'nin uygulamaya sunum çalışılmasında, gerekse atak tedavisine yanıtın değerdendirilmesine ilişkin çalışmada MSFC'nin EDSS yerine kullanılabileceği gösterilmiştir. Son zamanlarda yapılan bir çalışma ile MSFC'nin EDSS'den daha duyarlı olduğu hem atak tedavisinin izleminde hem de izlem döneminde gösterilmiştir. Aynı zamanda immunmodölatör tedavinin izleminde de MSFC, EDSS'den üstün gibi görünmektedir. Sonuç olarak; MS'te özürölülüğü saptama ve izleme yönelik bir ölçeğin yaygın kullanımı için MS gibi heterojen bir hastalığın tüm olası etkilerine ilişkin bilgi verebilmesi durumunda mümkündür. Bunun için ideal ölçek; hastanın fiziksel özürölülüğünü (tüm nörolojik bulgular ve yorgunluğu içerecek biçimde) ve bilişsel etkilenmesini nesnel bir biçimde ortaya koyabilmeli ve bu verileri hastanın yaşam kalitesine etkileriyle ilişkilendirebilmelidir (81).

2.1.11 Tanı

MS’de kesin tanı büyük önem taşır. Çünkü doğru tanı hem hastalığın seyrine etkili olabilen tedavilerin uygulanmasına hem de hastanın hastalığın doğası ve yapılabilecekler konusunda bilgilendirilmesine olanak sağlar (82).

Bu gün MS için Charcot’un klinikopatolojik tanımının hala altın standart olduğu düşünülmektedir. “MS santral sinir sisteminin multifokal özellik gösteren, tekrarlayan ataklar veya progresif gidiş ile seyreden inflamatuvar ve demiyelinizan hastalığıdır”(83). Tanı hastaların klinik özellikleri, hastalığın gidişatı ve yardımcı laboratuvar yöntemleri ile konulur. MR, nörofizyolojik testler ve beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi tanıya ulaşmada yardımcı olurlar. Ancak kesin tanı koyduracak bir laboratuvar bulgusu henüz yoktur (82).

Tanı daha önceleri Schumacher (1965), sonraları Poser kriterlerine (1983) göre konulurken, MRG’nin giderek önem kazanması ile 2001 yılında Mc Donald kriterleri belirlenmiştir (84). BOS, VEP (visual evoked potential) ve SEP (Somatosensory Evoked Potentials) gibi laboratuvar incelemeleri sayesinde Mc Donald’s kriterleri 2005’te gözden geçirilmiştir. (Tablo-1,2)

Son yıllarda tanıda en çok 2010 yılında revize edilen Mc Donald’s kriterleri kullanılmaktadır (85). (Tablo-3)

Mc Donald 2001 Kriterleri üç temel özelliğe dayanmaktadır:

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

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

2001 yılında McDonald tanı kriterlerine göre; hastada en az iki atak öyküsü ve iki ayrı lezyon mevcut ise MRG sadece ayırıcı tanı için gereklidir, ek bulguya gerek yoktur. İki veya daha çok atak ile tek lezyon ile açıklanabilecek bulgular varsa,

MRG ile alan içinde dağılım kriterleri gerekir. Bir atak; en az 2 lezyona ait objektif klinik bulgu varlığında, MRG’de zaman içinde yeni lezyonlar veya ikinci bir atak gerekir. Bir atak, bir lezyona ait objektif klinik bulgu varlığında MRG hem zaman hem mekan içerisinde dağılım kriterleri karşılanmalıdır veya başka bir atağı beklemek gerekli olup MRG yetersizse BOS yardımcı tanı yöntemidir.

McDonald tanı kriterlerinin tanısal değeri ve uygulanabilirliği olumludur ancak erken tanıda değerini arttırmak amacı ile zamansal ve mekansal dağılım özellikleri ile ilgili öneriler olmuştur. Yeni gelişen T2 lezyonların, kontrast tutan lezyon yerine geçerek zamansal dağılım özelliklerini yansıtabileceği bildirilmiştir. Aynı zamanda

spinal lezyonların tanıda duyarlılığı arttırabileceği görülmüştür. Bu bilgiler nedeniyle eski kriterler yeniden gözden geçirilmiş MRG mekansal ve zamansal tanı kriterleri 2005 yılında yeniden düzenlenmiştir. (Tablo-2)

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

Tablo 1:Mc Donald Kriterleri 2001/2005.

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

Not: *MRG ile alanda yayılım kriterlerini sağlamalıdır (Tablo 2’deki Mc Donald 2001 ve 2005 kriterlerine göre).**MRG ile zamanda yayılım kriterlerini sağlamalıdır. (Tablo 2’deki McDonald 2001 ve 2005 kriterlerine göre)

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

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

Tablo 3:Revize 2010 McDonald Kriterleri

Klinik Bulgu	MS tanısı için Ek Bilgi
≥ 2 atak; ≥ 2 lezyona ait objektif klinik kanıt	Ek bulgu gerekmiyor
≥ 2 atak, 1 lezyona ait objektif klinik kanıt	Alanda yayılım (MRG ile) veya MRG de > 2 adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS veya Farklı bölgeyi tutan yeni atak bekle Yeni Kriter: Alanda yayılım; 4 alandan ikisinde (periventriküler, jukstakortikal, infratentorial, spinal kord) 1 veya daha fazla T2 lezyonun varlığı kanıtlanmalı
1 atak; ≥ 2 lezyona ait objektif klinik kanıt	Zamanda yayılım (MRG ile) veya İkinci klinik atak beklenmeli Yeni Kriter: Zamanda yayılım; Herhangi bir zamanda kontrast tutan veya tutmayan asemptomatik lezyon veya kontrast tutan yeni T2 lezyon veya ikinci bir klinik atak beklenmeli
1 atak, 1 lezyona ait objektif klinik kanıt (monosemptomatik başlangıç; KİS)	Alanda yayılım (MRG ile) veya MRG de 2 adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS ve Zamanda yayılım (MRG ile) veya İkinci klinik atağı beklenmeli Yeni Kriter: Zamanda ve alanda yayılım kanıtlanmalı; Alanda yayılım için; 4 alandan ikisinde 1 ya da daha fazla T2 lezyon veya farklı bir alanda ikinci bir klinik atak beklenmeli Zamanda yayılım için; Herhangi bir zamanda kontrast tutan ya da tutmayan lezyon varlığı veya kontrast tutan yeni T2 lezyon veya İkinci bir klinik atak beklenmeli
Primer Progressif MS	Yeni Kriter: 1 yıllık hastalık progresyonu ve aşağıdakilerden en az ikisi; 1-Periventriküler, jukstakortikal veya infratentorial bölgede 1 ya da daha fazla T2 lezyon 2-Spinal kordda 2 ya da daha fazla T2 lezyon 3-Pozitif BOS bulguları (OKB pozitifliği ve/veya artmış IgG indeksi)

2.1.12 MS tanısında yardımcı tetkikler

Beyin Omurilik Sıvısı İncelemeleri

MS hastalarında hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak BOS'ta 10-20 lenfosit/cm³ gözlenebilir. >50 lenfosit/cm³ gözlenirse tanı gözden geçirilmelidir. ADEM (Akut Demiyelinizan Ensefalomyelit) olgularında akut dönemde >100 lenfosit/cm³ saptanabilir.

MS hastalarının 2/3'ünün BOS protein düzeyi normaldir. 1/3 olguda (0. 5-0. 7 g/L) hafif düzeyde yüksek saptanabilir. İntratekal IgG sentezi MS için yüksek oranda spesifik, önerilen yaklaşım BOS ve serumda "izoelektrik fokuslama" yöntemi ile oligoklonal bandların incelenmesidir. İzoelektrik fokuslama ile klinik kesin MS olgularının yüzde 95'inde oligoklonal band pozitifliği saptanır. BOS'da oligoklonal bandların pozitif, serumda negatif olması, ya da BOS'da serumdan daha fazla band gözlenmesi santral sinir sisteminde immunolojik aktivasyonun olduğunu gösterir. Pozitif saptandıklarında bir daha kaybolmazlar. KİS olgularında oligoklonal bandların saptanması klinik kesin MS'e dönüşüm olasılığını artırır (86).

Uyarılmış potansiyeller

Görsel uyandırılmış potansiyellerde (VEP) latans ve amplitüdün araştırılması hem tanı hem de izlem açısından önemlidir. Uluslararası kabul gören kriterlere göre değerlendirilir. Amplitüd düşüklüğü hem iskemik ON hem de MS'de aksonal hasar ile ilişkili bulunmuş. Göze ait primer bir patoloji olmadığı durumlarda OCT ile retinal sinir lifleri tabakasının ölçümü hastalık aktivasyonunu ve prognozu belirlemede yardımcı olabilir. Ancak bu konuda çalışmalar devam etmektedir.

Somatosensoriyel uyandırılmış potansiyel (SEP) incelemesinde hem üst hem de alt ekstremiteler değerlendirilir. Önce kortikal potansiyeller (P40 ve N20) değerlendirilir. Lezyon lokalizasyonu için spinal potansiyeller de değerlendirilebilir (86).

2.1.13 Ayırıcı tanı

MS için kesin bir tanı testi olmadığından halen bir dışlama tanısıdır. MS'le benzer hastalıklar detaylı öykü ve nörolojik muayene ile kapsamlı görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar incelemeleri ile dışlanmalıdır. Klinik prezentasyonu atipik olgular ile negatif görüntülemesi olan hastalarda ayırıcı tanı daha önemlidir.

Ayırıcı tanıyı MS ile ilişkili primer MSS hastalıkları ve MS ile karışabilecek sistemik hastalıklar şeklinde iki ana başlık altında sınıflandırabiliriz.

MS ile ilişkili primer SSS hastalıkları;

Balo'nun Konsantrik Sklerozu: MSS'de demiyelinizan ve inflamatuvar karakterde fulminan seyir gösteren tablolardan biridir. Nadir görülen varyantlardandır. Çocuklarda ve gençlerde daha sık rastlanır. Klinik prezentasyon başağrısı, kişilik değişikliği, afazi ve nöbetler şeklindedir. Patolojik bulgu ise lamelli tarzda, konsantrik, demiyelinizan-remiyelinizan alanlarla karakterizedir. MRG görüntülemelerinde konsantrik halkalar, helezon şeklinde lezyonlar görülür.

Akut Dissemine Ensefalomyelit (ADEM): Akut monofazik inflamatuvar ve demiyelinizan bir tablodur. Spontan, aşılama ya da enfeksiyon sonrası görülebilir. MS'e benzer klinik yanında başağrısı, bulantı-kusma, nöbet, bilinç bulanıklığı, ensefalit bulguları tabloya hakimdir. Serebrum ve medulla spinaliste multiple, diffüz, kontrast tutan, aynı yaşta lezyonlar vardır. Hastalık progresif seyrederek ancak az sayıda ölümle seyreden vakalar mevcuttur. Tam iyileşme ya da kısmi sekelle düzelme olur.

Akut MS (Marburg Tip MS): Hızlı progresyon gösteren ve ağır seyirli bir tablodur. Serebral, serebellar ve medulla spinalis lezyonları birlikte görülür. Görüntülemelerde aynı yaşta ve büyük MS plakları mevcuttur. Hastalar birkaç yıl içinde çoğunlukla kaybedilir.

Nöromyelitis Optica: Optik nöropati ve myelopati ile nitelenen nadir görülen MSS'nin otoimmün inflamatuvar ve demiyelinizan hastalığıdır. İlk kez 1984 yılında tanımlanmış olan hastalıkla ilgili son gelişmeler aquaporin-4'e karşı oluşmuş Nöromyelitis Optica İmmünglobulin-G (NMO-IgG) pozitifliğiyle ilişkili nöromyelitis optika spektrum hastalıkları (NMOS) başlığı altında toplanmıştır. Klinik bulgular, saatler ya da günler içinde yerleşen optik nöropati ve myelittir. Bulguların öncesinde başağrısı, bulantı, uyuklama, myalji ve ateş görülebilir. Hastalarda çoğunlukla bilateral optik nöropati, göz çevresinde ağrı, radiküler ağrı, Lhermitte bulgusu eşlik edebilir. Ağır nörolojik kayıplar siktir ve düzelme derecesi değişkenlik gösterir (1,87,88).

MS ile karışabilecek sistemik hastalıklar;

- Enfeksiyon hastalıkları

Virüsler (Herpes, Kızamık, retrovirüs, John Cunningham Virus (JCV))

Bakteri (Brusella, Klamidya, Lyme, Sfiliz)

- Genetik hastalıklar:

Wilson hastalığı

Hereditör spastik paraparezi,

Peroksizmal hastalıklar (Adrenolökodistrofi) Mitokondriyel sitopatiler

Hereditör serebroretinal vaskülopati

Lizozim enzim eksiklikleri (Fabry hastalığı, Metakromatik lökodistrofi)

- Vasküler hastalıklar

Antifosfolipid antikör sendromu

Vaskülitler

Serebral Otozomal Dominant Arteriopati Subkortikal Enfarkt ve Lökensefalopati (CADASIL)

- İnflamatuvar hastalıklar:

Behçet Hastalığı

Nörosarkoidoz

Kollojen doku hastalıkları (Sistemik Lupus Eritematozus, Sjögren Sendromu, Sistemik Skleroz, Miks konnektif doku hastalığı)

- Metabolik hastalıklar:

Vitamin eksiklikleri (B12, Folik asit)

Mineral eksiklikleri

- Psikiyatrik hastalıklar

- Kronik yorgunluk sendromu

- Komplike migren

- Korioretinit

- Tümörler

- Toksik hastalıklar (Nitrik Oksit (NO) zehirlenmesi, radyasyon) (89,90)

2.1.14 Tedavi

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

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

Glukokortikoidler ve ACTH anti-inflamatuar ve immünsupresif etkileri ile klinik atak süresini, şiddetini azaltırlar. Kortikosteroidler, T hücre fonksiyonlarını düzenleyerek makrofaj üzerinde MHC sınıf II antijen sunumunu azaltırlar. Pro-inflamatuvar sitokinlerin yapımını, aktivitesini ve reseptör ekspresyonunu engelleyerek, IL-1, IL-2 ve IL-6'nın sentezini inhibe eder, lökotrien ve prostoglandinleri azaltarak immun sistem üzerine etki ederler. ACTH'nın önceden kestirilemeyen kortizon yanıtı nedeniyle intravenöz prednizolon daha sık tercih edilmektedir (91,92).

Uygulama şekli günlük 1000 mg metilprednizolon tedavisinin 3-10 gün süre ile intravenöz yolla verilmesidir. İntravenöz uygulama MSS'de hızla yüksek miktarlara ulaşmayı sağlarken oral uygulamada ilk geçiş etkisinde azalma olabilir. ACTH için ise farklı uygulama şemaları mevcuttur. 50 ünite (1 mg) /gün 5-7 gün intramüsküler olarak verildikten sonra günde 3-5 gün süre ile uygulanabilir. ACTH ve glukokortikoid tedavisine yanıt alınamayan ağır ataklarda plazmaferez kullanımı ile yarar bildirilmiştir (1,92,93).

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

1-İmmunmodülatuar İlaçlar:

İnterferonlar (IFN): Alfa ve beta olmak üzere iki tip interferon bulunur. MS 'te IFN beta kullanılmaktadır. IFN beta'nın IFN beta 1a ve IFN beta 1b olmak üzere iki şekli vardır. İnterferon β ; antiviral, anti-proliferatif ve immünomodülatuar özelliklere sahiptir. Klinik olarak atak süresini ve sıklığını, radyolojik olarak ise yeni plak oluşumunu ve lezyon yükünü azalttığı gösterilmiştir.

T hücre aktivasyon inhibisyonu, otoreaktif T hücrelerinin apoptozu, lökositlerin KBB geçişinin önlenmesi ve inflamatuvar sitokinlerin düzenlenmesi gibi farklı mekanizmalar üzerinden etki göstermektedir (94).

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

IFN beta 1b nin piyasada gün aşırı 8 milyon ünite subkutan yapılan formu bulunmaktadır. RRMS formu dışında sekonder progresif formda da etkili olduğu saptanmıştır. IFN beta 1a nın haftada 3 gün subkutan 6 milyon ünite (22 mg.) veya 12 milyon ünite (44 mg.) uygulanan formu ile sadece RRMS'de kullanılan, haftada bir gün 6 milyon ünite intramüsküler uygulanan piyasa formu mevcuttur (95).

Glatiramer Asetat: Miyelin bazik proteininin yapısını taklit eder. MBP ile rekabete girip Th2 ve Treg gibi hücrelerin aktivasyonu ile otoreaktif T hücrelerini suprese eder yani immünomodulator ve nöroprotektif etkileri vardır. Klinik olarak atak sıklık ve şiddetini, radyolojik olarak da yeni plak oluşumunu ve lezyon yükünü azaltan etkileri vardır. RRMS'de 20 mg. subkutan her gün uygulanır. Yan etki olarak enjeksiyon yeri reaksiyonu, kızarıklık, göğüste sıkışma hissi, dispne ve anksiyete yapabilir (86).

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

Natalizumab günümüzde immünomodulator tedavilere iyi yanıt vermeyen, MRG ve klinik olarak kötü prognozlu, hastalık aktivitesi yüksek MS'li hastalarda alternatif tedavi seçeneğidir. Natalizumab tedavisi sırasında, latent John Cunningham virüsünün (JCV) reaktivasyonuna bağlı olarak gelişen, progressif multifokal lökoensefalopati (PML) vakalarının saptanması nedeniyle ilacın klinik kullanımına ciddi kısıtlama gelişmiştir. Üç yıl ve üstü natalizumab tedavisi alan hastaların, olası

PML riski açısından düzenli olarak klinik ve laboratuvar bulguları ile izlemi önerilmiştir. Natalizumab 28 günde bir, 300 mg iv olarak kullanılır (96).

Okrelizumab

Okrelizumab MS'in ortaya çıkışında önemli bir rolü olan B lenfositlerini yok eden anti-CD20 monoklonal antikordur. İlaç sadece B lenfositlerinin yüzeyinde bulunan CD20 isimli bir moleküle bağlanarak, bu hücrelerin kandaki sayısının uzun süre azalmasını sağlamaktadır.

B hücrelerinin sayısının azaltılması sayesinde bağışıklık sistemi baskılanarak, merkezi sinir sisteminde hasarı ortaya çıkaran faktörler kandan temizlenmektedir.2016 yılı içinde Okrelizumab ile yapılmış olan üç önemli klinik çalışma yayınlanmıştır. Bunlardan ikisi ilacın ataklı yineleyici (RRMS), diğeri ise primer progresif (PPMS) hastalar üzerinde denendiği çalışmalardır. Her iki çalışmada da okrelizumabın, kontrol ilaca göre belirgin şekilde üstün olduğu ortaya konmuştur. Ataklı yineleyici MS (RRMS) hastalarında yürütölmüş olan OPERA I ve II çalışmalarında okrelizumab alan hastalarda interferon tedavisi alanlara göre 2 yıl içindeki atak sayısında %47'lik azalma olduğu saptanmıştır. İlacın atak sayısını azaltmanın haricinde, hastalardaki 3 aylık özörlölük birikimini de %37-43 düzeyinde azalttığı ortaya konmuştur. Klinik özellikler dışında aktif tedavi alan hastaların beyin MR'larında ortaya çıkan aktif plak sayısını da %94 düzeyinde azalttığı gösterilmiştir. Primer progresif MS (PPMS) hastalarında yapılan ORATORIO çalışmasında ise okrelizumab alan hastaların üç yıllık takiplerinde plasebo alan hastalara göre özörlölük birikiminde %25'lik bir azalma olduğu gösterilmiştir. Okrelizumab halen PPMS hastalarında etkinliği ortaya konmuş olan tek ilaçtır. Okrelizumab 300 mg'lık flakonlar şeklinde piyasaya sürölmüştür. İlaç 6 ayda bir damardan, hastane şartlarında uygulanan 600 mg'lık kürler şeklinde verilmektedir. Okrelizumab Türkiye'de Mayıs 2018 itibarı ile SGK tarafından ataklı yineleyici MS hastalarında ikinci basamakta, progresif MS hastalarında ise birinci basamakta geri ödenen ilaçlar listesine alınmıştır. Her MS hastası Okrelizumab tedavisi için uygun değildir. Uygunluk için tedavi öncesinde rutin kan incelemelerinin yanı sıra hepatit virüs, varisellla virüs ve tüberküloz için testler yapılması önerilmektedir(170).

2-İmmünosupresif tedavi ve diğer tedavi seçenekleri

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

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

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

Alemtuzumab, lenfosit yüzey belirteçlerinden CD52'ye karşı geliştirilmiş human monoklonal antikordur. Tüm olgun T ve B hücreleri ile monositlerde CD52 ekspresyonu vardır. Hematolojik malignitelerde ruhsatlı bir ajandır.

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

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

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

Siklofosfamid, immünsupresif ve immünmodülatuar bir ilaçtır. Aylık siklofosfamid 800 mg/m² şeklinde verilir. Yan etkileri olan mesane toksisitesi (hemorajik sistit), mesane kanseri ve lösemi açısından dikkatli olmak gerekir.

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

Mikofenolat mofetil (MMF), inozin-5-monofosfat dehidrojenaz enziminin güçlü bir inhibitorüdür. Guanozin sentezini önleyerek T ve B lenfosit proliferasyonunu durdurur. Mikofenolat mofetilin MS hastalarında kullanımı ruhsatlı değildir (86).

MS’te yeni nesil oral tedaviler

Fingolimod (FTY720), 2010 yılında Kuzey Amerika’da MS tedavisi için onaylanmış bir oral sfingosin-1-fosfat (S1P) reseptör modülatörüdür. Bu ilaç ikinci basamak tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Fingolimod S1P reseptörlerini düzenler ve güçlü bağışıklık düzenleyici özelliklere sahiptir (9,10,97).

Teriflunamid, romatoid artrit için kullanılan leflunomidin aktif metabolitidir. Teriflunomid pirimidin sentezi için gerekli olan mitokondrial enzim dihidrooratat dehidrojenaz aktivitesini azaltır. T lenfosit çoğalması büyük oranda pirimidin sentezine bağlıdır. Teriflunamidin yarılanma süresi iki haftadır. Tedaviyi ani olarak kesmeyi gerektirecek yan etkileri ortadan kaldırmak için eliminasyonu hızlandıran kolestimamin tedavisi verilebilir. Günde bir kez alınan 7 veya 14 mg’lık tabletler halinde piyasaya sürülmüştür. Özürlülük üzerine etkin olan doz 14 mg’dır (86,98)

Dimetil Fumarat, Dimetil fumarat ve onun primer metaboliti olan monometil fumarat MSS’deki oksidatif stres ilişkili nöronal ölümü ve miyelin hasarını önlemektedirler (98).

Semptomatik Tedaviler

MS seyrinde; spastisite, yorgunluk, ağrı, depresyon ve diğer psikiyatrik bozukluklar, mesane-bağırsak disfonksiyonu, cinsel işlev bozukluğu, tremor, kognitif işlev bozukluğu, epileptik nöbetler gibi çok farklı belirti ve bulgular gelişebilir. Bu belirti ve bulgular, beyin ve spinal korddaki inflamatuvar demiyelinizasyona bağlı direkt olarak gelişebileceği gibi kullanılan farmakolojik tedaviler ve bununla ilişkili indirekt belirtiler olarak da gelişebilir. Bu belirtilerin semptomatik olarak tedavi edilmesi ve MS’e bağlı çeşitli nörolojik defisitler gelişen hastalarda rehabilitasyon uygulamaları

ile özürlü yaşamı kolaylaştıracak tekniklerin öğretilmesi büyük önem taşımaktadır. Bu semptomlar ile ilgili tedaviler;

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

Depresyon: SSRI ve trisiklik antidepresan (TCA) tedavileri önerilebilir

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

Mesane-bağırsak disfonksiyonu: Hiperaktif mesane varlığında, anti-kolinerjikler (tolterodin L- tartarat, oxybutyninhydrochloride, darifenasin hidrobromür) verilebilir. Konstipasyonda ise, lifli gıda ve sıvı tüketimi, fizyoterapi, laksatifler önerilebilir.

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

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

Bilişsel fonksiyon bozuklukları: Kognitif rehabilitasyon ve psikoterapi önerilir.

Yürüme bozuklukları: Fampiridin 2x10 mg (voltage kapılı potasyum kanal inhibitörü) önerilebilir (99).

3.VİSİNİN BENZERİ PROTEİNLER (VSNL'ler) ve VILIP-1

3.1.Genel Bilgiler

1990'lı yılların başında sinir sisteminde kalsiyum (Ca^{2+})-sensör proteininin yanı sıra nöronlarda Ca^{2+} 'nın düzenleyici fonksiyonunun önemini yansıtan çeşitli Ca^{2+} -algılayıcı proteinler tanımlandı. Bunlar farklı türlerin retinalarında eksprese edilen visinin ve recoverin idi (100,101).

NCS proteinleri, memelilerde 14 gen tarafından kodlanır. Bu proteinlerin temel EF-el içeren bölgeleri benzerdir, bunlar büyük ölçüde değişken N-terminal ve C-terminal alanları ile ayırt edilir. Farklı Ca^{2+} sinyallerine cevap verdiklerini düşündüren, kalmodulinden daha yüksek bir Ca^{2+} duyarlılığını içerirler.

20. yüzyılın sonunda bu proteinler gruplandırıldı ve nöronal Ca^{2+} sensor (NCS) proteinleri olarak adlandırıldı (102,103). Çeşitli türlerde 14 NCS protein geninin var olduğu ve beş alt aileye ayrıldığı bilinmektedir.

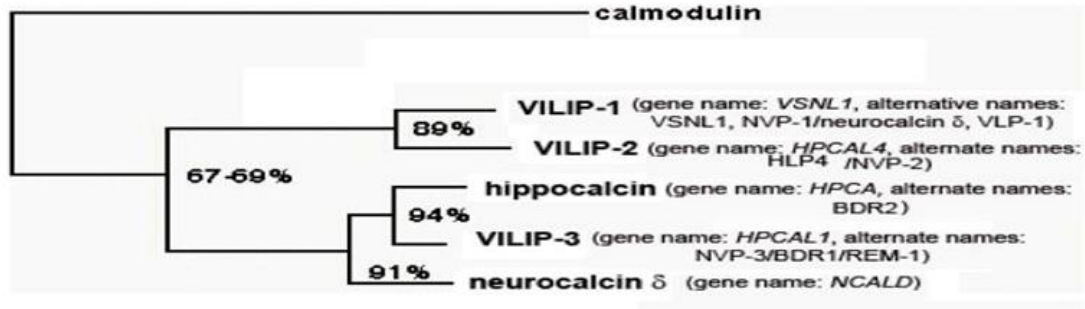
Bunlar:

- 1) VILIP-1 (visinin benzeri protein 1, gen adı VSNL1)
- 2) VILIP-2 (visinin benzeri protein 2, gen adı hipokalsin benzeri 4, HPCAL4)
- 3)VILIP-3 (visinin benzeri protein 3, VILIP-3, gen adı HPCAL1),
- 4)Hipokalsin (gen adı HPCA)
- 5)Nörokalsin δ (gen adı: NCALD (Şekil 3A, B) (103,104, 105, 106).

Resmi gen isimleriyle isimlendirmeye genel bir bakış, Şekil 1A'da verilmiştir.

VSNL alt familyasında% 67-69 oranında benzerlik gösteren iki dal vardır (Şekil 3A). VILIP-1 ve VILIP-2 % 89 homolog; hipokalsin ve VILIP-3 % 94 benzerliğe sahiptir ve bunlar % 91 nörokalsin ile aynıdır (105).

VSNL'ler 191-193 aminoasit kalıntısı uzunluğundadır ve N-terminal miristoilasyonu için bir konsensüs sekansına sahiptir (Şekil 1B). Elongasyon faktör(EF)-el Ca^{2+} bağlayan proteinlerin süper ailesinin tüm diğer üyeleri gibi, VSNL'ler EF-el Ca^{2+} bağlanma motifi olarak DXD / NXD / NXY- (X) 4-E dizi motifine sahiptirler; Ca^{2+} ve X'in koordine bağlanması herhangi bir amino asit olabilir (Şekil 3B, EF1 EF4). EF1 ayrıca, NCS proteinleri dizisindeki en değişken kısmı oluşturur ve bu nedenle hedef proteinler ile olası bir etkileşim bölgesini içerir.



Şekil 3: A. VSNTL'lerin alt ailesi

Amino asit benzerliğine dayanarak, VSNTL alt ailesindeki ilişkiler gösterilmektedir.

		EF 1
VILIP-1	1	MGKQNSKLAPEVMEDLVKSTEFNEHELKQWYKGFLKDCPSGRNLNLEEFQQ
VILIP-2		...T...L...QN...S.Q...I...
neurocalcin δ		...R...Q...LE...D.T...IQE...R...H.SM...KK
VILIP-3		...R...LQ...REN...TD...QE...T.H.TVD...KK
hippocalcin		...R...MLQ...REN...S.L...QE...T.I...VD...KK
		EF 2
VILIP-1	51	LYVKFFPYGDASKFAQHAFRTFDKNGDGTIDFREFICALSITSRGSFEQK
VILIP-2		...I...V...
neurocalcin δ		I.GN...E.V...A...I...V...KL...
VILIP-3		I.AN...E.V...T...I...V...KL...
hippocalcin		I.AN...E.V...T.S...I...V...RL...
		EF 3
VILIP-1	101	LNWAFNMYDLDDGDKITRVEHLEIIEAIYKMGVGTIVMMKMNEDGLTPEQR
VILIP-2		...E...R...L...R...Q...Q...
neurocalcin δ		.K...S...N.Y.SKA...VQ...SS.MK.PED.S--...K.
VILIP-3		.K...S...N.Y.S.S...VQ...SS.MK.PED.S--...K.
hippocalcin		.M...S...N.Y.S.E...VQ...SS.MK.PED.S--...K.
		EF 4
VILIP-1	151	VDKIFSKMDKNKDDQITLDEFKEAAKSDPSIVLLQLCDIQK----
VILIP-2		...K...QD...E...M....
neurocalcin δ		TE...RQ...T.R.GKLS.E...IRG...R...PSSAGQF
VILIP-3		T...RQ...T.N.GKLS.E...IRG...R...PSSASQF
hippocalcin		TE...RQ...T.N.GKLS.E...IRG...R...PSSRSQF

Şekil 3:B. VSNTL alt aile dizi hizalama.

VSNTL alt ailesi: VILIP-1 (gen adı VSNTL1, alternatif isimler: VSNTL-1, NVP-1, nörokalsin α, VLP-1), VILIP-2 (gen adı HPCAL4, alternatif isimler: NVP-2, nörokalsin β), VILIP-3 (gen adı HPCAL1, alternatif isimler: BDR-1, NVP-3, REM-1), hippokalsin (gen adı HPCA, alternatif ad: BDR-2) ve nörokalsin δ (gen adı NCALD, alternatif adı: nörokalsin). Dört EF-el Ca²⁺ -bağlanma motifinin yeri gösterilir.

3.2 VSNL'lerin Olası Görevleri Ve Merkezi Sinir Sistemi İle Periferik Sinir Sisteminde Dağılımı

NCS proteinlerinin VSNL alt familyası, sinir ve kanser hücrelerinde yeni bir Ca^{2+} bağımlı sinyal kaskadları dizisini tanımlar. VSNL'lerin Ca^{2+} -miristoil anahtar mekanizması, sitoplazmadan hücre zarına, hücre zarından sitoplazmaya bilgi aktarabilir. Farklı VSNL'lerin hücre içi sinyalizasyon yollarına Ca^{2+} bağımlılığı, siklik nükleotid ve MAPK sinyallemesini sağlar. VSNL'ler, endoplazmik retikulum(ER) ve golgiden hücre yüzeyine farklı reseptör yolları ve reseptörler için geri dönüşüm yoluyla membran kaçakçılığı süreçlerini düzenleyebilir (Şekil 5).

Ayrıca VSNL'ler gen ifadesini düzenleyebilir. Bu küresel mekanizmalar yoluyla VSNL'ler, fizyolojik ve patolojik koşullar altında hücre ölümü, göçü, farklılaşması ve nöronal plastisite süreçlerine katkıda bulunabilir.(7)

NCS proteinlerinin ve mRNA'ların ekspresyon paternleri, VSNL'lerin esas olarak sinir hücrelerinde yaygın fakat sinir sisteminin farklı bölgelerinde farklı bir ekspresyon paterni sergiledikleri gösterilmiştir(103). Sıçan beyinde yapılan bir çalışmada, VILIP-1, VILIP-2, VILIP-3 ve hipokalsin ekspresyonu gösterilmiş (107). VILIP-1, kaudat-putamen dışındaki çoğu beyin bölgesinde yaygın bir dağılım gösterir. Hipokalsin ve VILIP-3, neokorteks, hipokampus ve kaudat-putamen dahil olmak üzere önbeyinde bulunmaktadır. VILIP-3'ün, Purkinje ve granül hücrelerine lokalize olduğu serebellumda oldukça sınırlı bir ekspresyon paternine sahip olduğu gösterilmiştir(107).

VSNL alt familyasının üyeleri için protein seviyesinde çeşitli karşılaştırmalı ekspresyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalar sıçan serebellumunda nörokalsin izoformlarının, sıçan serebellum ve hipokampusunda VILIP-1 ile VILIP-3'ün ve insan beyindeki VILIP-1 ile VILIP-3'ün protein ekspresyonunun analizini içerir (108,109,110).

Beyindeki VSNL'lerin dağılımı ile ilgili detaylı çalışmalar, daha çok hipokampus ve serebellum odaklı yapılmıştır. VILIP-2 ekspresyonu, sıçan beyninin dentat giruslarda en belirgindir, oysa VILIP-1 immünoreaktivitesi, sıçan hipokampus bölgesinde daha belirgindir. Bununla birlikte, sıçan hipokampusunda, tüm hipokampal alt bölgelerde ve dentat giruslarda (111), insan hipokampusunda gözlenen ekspresyon profilinden farklı olarak, VILIP-1 immünoreaktif nöronların

güçlü bir şekilde eksprese edildiği gösterilmiştir. Böylece, VSNL ifadesinin bölgesel farklılıklarına ek olarak, tür farklılıkları dikkate alınmalıdır (112). Hippokalsin, hem sıçan hipokampusunun farklı bölümlerinde hem de serebellumda eksprese edilir (113, 114). Hippokalsinin; hipokampusün piramidal hücrelerinde ve serebellar Purkinje hücrelerinde güçlü bir şekilde eksprese edildiği, fakat dentat granül hücrelerinde, putamende ve serebral korteks tabakaları II-VI'nın piramidal hücreleri ile kaudatın büyük nöronal hücrelerinde zayıf olarak eksprese edildiği gözlenmiştir. Hippokalsine oldukça benzer olan VILIP-3 ekspresyonu, baskın olarak serebellumda lokalize olmuştur, fakat aynı zamanda hipokampus dahil olmak üzere diğer beyin bölgelerinde de zayıf olarak bulunmaktadır (110, 115). mRNA seviyesinde, hippokalsin ve VILIP-3 ekspresyon seviyelerindeki güçlü bölgesel farklılıklar, sıçan hipokampusünde tespit edilmiştir. Hippokalsinin açıkça hakim olduğu diğer hipokampal alt bölgelere kıyasla, nispeten yüksek bir VILIP-3 ekspresyon seviyesi ve nispeten düşük bir hippokalsin ekspresyon seviyesi dentat girusta saptanabilir (110). VILIP-1 ve VILIP-3, birçok nöronda VILIP-1 için güçlü bir ekspresyon ve nöronların bir alt kümesinde VILIP-3'ün daha zayıf ekspresyonunu gösteren hipokampal nöronlarda birlikte lokalize olur (115).

Sıçan hipokampusundaki nörokalsinin ko-immüno-modifikasyon çalışmaları, tüm nörokalsin immünoaktif nöronların GABAerjik olduğunu göstermiştir. Nörokalsin pozitif nöronlar, GABAerjik nöronların yaklaşık % 19'unu oluşturur(111).

Serebellum, VSN ler için ayrıntılı olarak incelenen ikinci beyin yapısıdır. Sıçan serebellumunda VILIP-2'nin eksprese edilmediği oysa VILIP-3'ün belirgin bir şekilde eksprese edildiği ortaya konulmuş (116). İmmünohistokimyasal ve in situ-hibridizasyon verileri, hücresel düzeyde, VILIP-3'ün, esas olarak, granül hücrelerinde ve Purkinje hücrelerinde eksprese edildiğini göstermiştir (110,117). VILIP-1 transkriptleri esas olarak granül hücre tabakasında bulunur, Purkinje hücrelerinde neredeyse hiç yoktur (118, 108, 110).

İnsan beyinde VILIP-1 ve VILIP-3'e karşı antikolar ile çalışmalar yapılmıştır. Her iki proteinin de, neredeyse tüm beyin bölgelerindeki nöronların alt kümelerinde eksprese edildiği bulunmuştur. Bununla birlikte, VILIP-1, VILIP-3'ten çok daha yoğun bir immünoreaktivite göstermiş (119).

VSNL'ler ayrıca retina ve koku alma sistemi dahil olmak üzere duysal yolların nöronlarında da eksprese edilir. Çeşitli türlerin retinalarında, VILIP-1 ve nörokalsin, bipolar ve retinal ganglion hücrelerinin alt kümelerinde bulunur (118, 120,121, 122).

NCS proteinlerinin, daha önceleri öyle sanılsa da sinir sistemine özgü bir gen ailesi olmadığı ortaya çıkmıştır.

VILIP-3 ün; hematopoetik sistemde, bağırsak hücrelerinde, böbrek, dalak ve testislerde bulunduğu saptanmıştır (110,123).

VILIP-1'in ise mide, deri, kalp, karaciğer, akciğer ve testiste varlığı gösterilmiştir (116,124, 125, 126).

Bunların aksine, hipokalsin sadece beyin dokularında tespit edilmiş olup periferik dağılımı bulunmamaktadır. VSNL'lerin beyin ekspresyonuna ilişkin periferik dağılımı, embriyonik dokularda, yetişkin dokulara kıyasla daha yüksek olarak bulunmuş. Karaciğer, akciğer, böbrek, dalak, pankreas ve kolonda VSNL ekspresyonunun gelişimsel bir düşüşü olur ve bu da organ gelişimi sırasında VSNL'lerin spesifik bir fonksiyonuna işaret edebilir (127). Bu nedenle, hipokalsin, özellikle hipokampusta spesifik beyin fonksiyonlarına adapte olabilir, buna karşın VILIP-1, nörokalsin δ ve özellikle de VILIP-3 periferik organlarda spesifik fonksiyonları yerine getirir.

Ek olarak, VSNL ler, hepatoselüler karsinom, adenokarsinom, oligodendroglioma, akciğer skuamöz hücreli karsinom ve baş -boyun tümörleri gibi kanser dokularında da tespit edilmiştir. Bu nedenle, VSNL'lerin kanser patofizyolojisinde yer alması akla yatkındır. Gerçekten de, VILIP-1 ekspresyonunun, özofagusun insan skuamöz hücreli karsinomunda, cildin fare skuamöz hücreli karsinomasında ve küçük hücreli olmayan akciğer karsinomlarında kaybolduğu tespit edilmiştir (125, 128,129). VILIP-1, skuamöz hücreli karsinomun invazivliğini negatif olarak etkileyen invazyon baskılayıcı gen olarak rol oynar (125,128). Bunun aksine, VILIP-1, kolon kanseri ve nöroblastomanın invazivliğini arttırıcı etki göstererek nöroblastomda aşırı eksprese edildiği de gösterilmiştir (130). Farklı hücre tiplerinde zıt etkilere yol açan kesin sinyal mekanizmaları şu anda hala araştırılmaktadır.

3.3.VSNL'lerin Ca^{2+} -Affiniteleri Ve Ca^{2+} -Miristoil Anahtarının Olası Etkisi

VSNL'ler N-terminal miristoilasyonu için fonksiyonel bir MG-X3-S konsensüs sekansına sahiptir ve proteinlerin miristoil modifikasyonuna bağlı olan Ca^{2+} -miristoil anahtarı olarak adlandırılan bir moleküler mekanizma ile subselüler membran bölmelerine translokasyon yapabilirler (131). Anahtarın moleküler mekanizması, Ca^{2+} ve Ca^{2+} içermeyen miristoillenmiş formlarında analiz edilen NCS protein ailesinin bir kurucu üyesi olan recoverin için tersiyer yapı verilerinden ayrıntılı olarak analiz edilmiştir (132). Ca^{2+} olmaksızın, recoverin içindeki dört EF-el motifi, hidrofobik bir cebin içine gömülmüş olan miristoil yan zinciri ile kompakt bir tandem dizisi halinde düzenlenir (133).

Ca^{2+} 'nın recoverin'e bağlanması, hidrofobik protein parçalarının yüzey maruziyetine yol açar, bu şekilde bu yapıların hücresel membranlar ve / veya hedef proteinler ile etkileşim için uygun hale getirilmesini sağlayan bir konformasyon değişikliğini indükler. Biyokimyasal olarak, VSNL-alt ailesinin tüm üyeleri için Ca^{2+} -miristoil anahtar mekanizmasının varlığı gösterilmiştir (134, 135, 136, 137).

Buna göre, hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonunu arttırdıktan sonra VSNL canlı hücrelerdeki hücre içi membran bölmelerine translokasyon yapabilir (137,138).

VSNL'ler 191-193 amino asit kalıntısından oluşur ve Ca^{2+} bağlama motifi olarak EF ellerini barındırırlar.(şekil 3B) EF-elleri Ca^{2+} 'nin (D-X-D / N-X-D / N-X-Y- (X) 4-E) koordinat bağlamında rol alan birkaç ana aminoasitten oluşur. Tüm VSNL'ler dört EF-eli bulundururken, EF-eli bir çekirdek aminoasit dizilimindeki değişiklikler nedeniyle işlevsizdir .

VSNL'ler, N-terminalinde, bir karbon 14(C14)miristik yağ asidi ile translasyonel olarak bağlanmasına yol açan, N-terminal miristoilasyon için bir konsensüs dizisi (M-G- (X) 3-S) taşırlar. Bu modifikasyon, tüm VSNL'lerin, Ca^{2+} miristoil anahtarı olarak adlandırılan bir moleküler mekanizma ile hücre içi membran bölmelerine translokasyonunu sağlar.

Canlı nöronlardaki Ca^{2+} sensörlerinin farklı zar bölmelerine ve sinyalleme iskeletlerine geri döndürülebilir lokalizasyonu, reseptörler, reseptör-sinyal kompleksleri ve sinyal-efektör molekülleri gibi upregülasyon sinyalleme basamaklarının selektif olarak aktive edilmesi için bir sinyal iletim mekanizması olduğu kabul edilmektedir. VILIP-1 ve VILIP-3 için farazi bir fonksiyonel alan

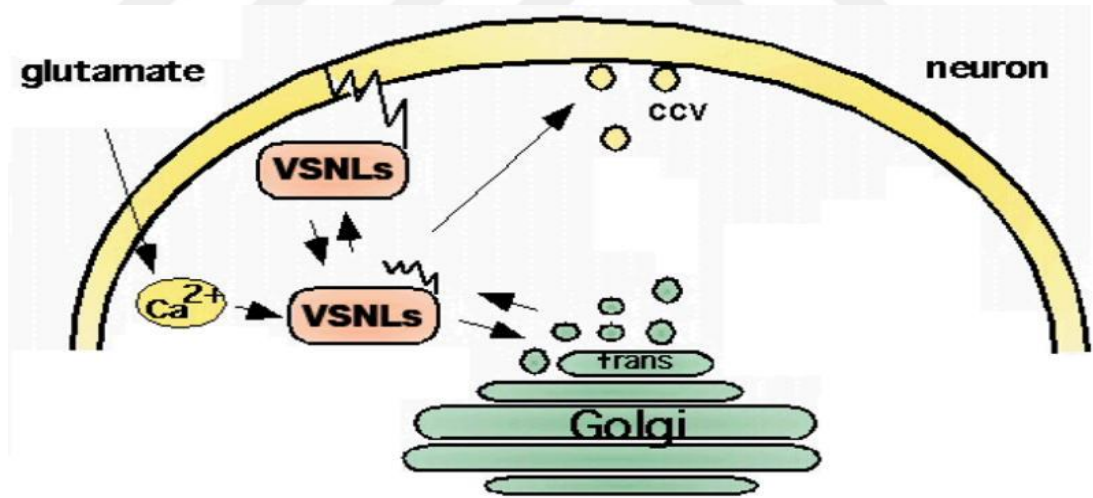
olarak EF-el 1'in yanı sıra, N-terminalindeki bazik aminoasitler, özellikle fosfatidilinositol fosfat (PIP) baş grupları ile fosfolipidler ile etkileşime girmektedir. Ek fosfolipid etkileşiminin fonksiyonel etkileri henüz anlaşılamamıştır. EF el 1, NCS protein dizisindeki en değişken kısmı oluşturur ve bu nedenle, hedef proteinlerle olası bir etkileşim yerini içerir. VSNL'ler gibi NCSler, hücrel Ca^{2+} sinyallerinin transdüksiyonu için efektör olarak görev yaparlar. Prototipik Ca^{2+} sensör kalmodulinine benzer şekilde, VSNL'ler, birden fazla hücre içi hedefin modülatörü gibi görünmekte ve bir "pleiotropi" eylemi göstermektedir. VILIP-1, cAMP ve cGMP sinyalleme yollarını etkiler. Kainat alt tip GluR6'nın glutamat reseptörleri, P2X2 ATP reseptörü ve $\alpha 4\beta 2$ nikotinik asetilkolin reseptörü (nAChR) gibi birkaç ligand kapılı iyon kanalı ile etkileşir (115,137, 139).

VILIP-1, $\alpha 4\beta 2$ nikotinik asetilkolin reseptörü ve natriüretik peptit B reseptörü (NPR2, NPR-B) gibi reseptör dimerleri / multimerleri ile etkileşim için önemli görünen dimerleri oluşturur. İşlevsel olarak VILIP-1, NPR-B, P2X2 ATP reseptörü ve $\alpha 4\beta 2$ nAChR'nin yüzeysel ekspresyonunu artırır. VILIP-1'in aksine, VILIP-3'ün sinyal faaliyetleri hakkında nispeten az bilgi vardır. VILIP-1 ile dimerler oluştursa da, VILIP-3, VILIP-1 hedef NPR-B'yi etkilemez. Aksine, VILIP-3 doğrudan veya dolaylı olarak ERK1 ve ERK2 (hücre dışı sinyalle düzenlenmiş kinaz 1 ve 2) MAPK (mitojen-aktifleştirilmiş protein kinaz) sinyalizasyon aktivitesini artırır ve bilinmeyen fonksiyonel etki ile sitokrom b5 ile etkileşir. (108).

Endojen olarak eksprese edilen VILIP-1 ve VILIP-3'ün Ca^{2+} bağımlı hücrel membran lokalizasyonu, aynı hipokampal nöronda büyük ölçüde farklılık gösterir. VILIP-1, hücre yüzeyi ile ilişkili proteinlerin modülatörü olarak tarif edilen VILIP-1 fonksiyonu ile uyumlu olan akson ve dendritlerin zarlarını içeren hücre yüzey membranı ilişkisini gösterir. Ek olarak, VILIP-1 sadece hipokampal nöronlarda Ca^{2+} uyarımını takip eden trans-Golgi membranları ile bağlantılıdır, VILIP-3 ise hipokampal nöronların uyarılmasından sonra yavaş yavaş ilerleyen zayıf bir Ca^{2+} bağımsız Golgi lokalizasyonunu göstermiştir. Dahası, VILIP-3, hücre içi jukstanükleer membranlar ve granüler yapılarla etkileşime girer ve sitoplazmada MAP kinazların bir modülatörü ve endoplazmik retikulumda lokalize plazma membran redoks sistemi (PMRS) olarak işlev görür (140). Bu biyokimyasal verilere göre, VILIP-1 ve VILIP-3 membran birleşmesi de değişmektedir. VILIP-1, granül

hücrelerinde sıkı zar birleşimi gösterirken, VILIP-3, Purkinje hücrelerinde eşit olarak dağılmıştır (105). VILIP-1 ve VILIP-3'ü birlikte eksprese eden hipokampal nöronlarda eşdeğer bir alt-hücre dağılımı gözlemlenmiştir ki, bu farklılıkların proteinlerin özgün özelliklerini yansıttığını güçlü bir şekilde göstermektedir (115). İlginç bir şekilde, bu bağlamda, Alzheimer hastalığında bozulmuş Ca^{2+} homeostazisi koşulları altında, VSNL'lerin gelişmiş bir juxtanuclear lokalizasyonu mevcuttur (6).

VILIP-1 ve VILIP-3'ün, Ca^{2+} afinitelerinde gözlenen in vitro farklılıkların, hücre içi lokalizasyon ve hücresel sinyalleme kompartmanlarına aktiviteye bağımlı translokasyondaki farklılıklar ile paralel olduğu bulunmuştur(105,108,137). (Şekil 2) Böylelikle, her bir NCS proteini farklı Ca^{2+} konsantrasyonlarına cevap verebilir ve bu nedenle belirli reseptörlere ve sinyalleme yollarına karşı belirli hücre tiplerine ve spesifisiteye özgün olabilir (17). NCS proteinleri için Ca^{2+} afinitelerindeki in vitro farklılıklar Ca^{2+} ve NCS proteinlerinin nöronal aktiviteleri düzenleyebileceği dinamik aralığı arttırabilir (141,142).



Şekil 4 :VSNL'lerin Ca^{2+} -miristoil anahtarı ve bunların hücre membranları ve hedef reseptörlere lokalizasyonu

Ca^{2+} 'nın Ca^{2+} ile indüklenmiş sitosolik VSNL'lerin konformasyonel değişiminin ardından hidrofobik miristoil yan zincirinin ortaya çıkmasına neden olur. Ca^{2+} sensörleri, sitoplazmadan hücresel zarlara geçebilir ve membran lipitleri ile etkileşime girebilir.

VSNL'lerin endositotik süreçlerde yer alan klatrin kaplı veziküller (CCV), hücre yüzey membranı ve trans-Golgi membranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hücre zarları ve fosfolipidler ile VSNL'lerin Ca^{2+} ve miristoilasyona bağlı etkileşimi, zarbağlı hedef reseptörler ile etkileşim için bir ön koşul olabilir.

3.4.VSNL'lerin sinyal iletimi kaskadları üzerindeki etkisi

Mekansal ve zamansal olarak yüksek düzeyde düzenlenmiş hücre içi Ca^{2+} düzeyindeki artışlar, ışık, koku, hormon, büyüme faktörü, elektriksel aktivite ve nörotransmitter salınımı gibi çeşitli hücre dışı sinyaller tarafından uyarılır. VSNL'ler gibi nöronal Ca^{2+} sensörleri, bu hücrel Ca^{2+} sinyallerini iletmek için efektör olarak görev yapar. Prototipik Ca^{2+} sensör kalmodulinine benzer şekilde, VSNL'lerin bir pleiotropi'yi gösteren birden fazla hücre içi hedefin modülatörleri olduğu gösterilmiştir. VSNL'ler tarafından çeşitli Ca^{2+} bağımlı hücrel sinyal bileşenlerinin ve yollarının modülasyonuna ışık tutan birkaç yeni çalışma bulgularına aşağıda değinilmiştir.

a)VILIP-1 cAMP sinyalini etkiler

Başlangıçta, stabil olarak transfekte edilmiş sıçan glioma hücrelerinde, cAMP seviyelerinin VILIP-1 ile düzenlendiği saptanmıştır (143,144). Miristoilasyon konsensüs motifinden yoksun ve dolayısıyla Ca^{2+} -miristoil anahtarını sergilemeyen, VILIP-1'in miristoilasyon yetersizliği mutan, glioma hücrelerinde cAMP seviyeleri üzerinde dominant negatif bir etki göstermiştir (143). Zaten temel cAMP düzeylerinin, VILIP-1-transfekte hücrelerde yükseldiği görülmüştür, bu da bu glioma hücrelerinin farklılaşmasının indüklenmesine neden olmaktadır. VILIP-1'in adenil siklaz üzerindeki etkisi, test edilen diğer nöral hücre dizilerinde gözlenmediğinden, sonuçlar VILIP-1'in izoform-spesifik bir etkisine işaret etmiştir. Daha yeni çalışmalar VILIP-1'in insan embriyonik böbrek hücreleri, pankreatik hücre hattı ve çeşitli deri tümör hücre hatları dahil olmak üzere seçilmiş hücre tiplerinde adenil siklaz aktivitesini etkilediğini göstermektedir (125,145,146).

VILIP-1'in, daha az agresif skuamöz hücreli karsinom (SCC) hatlarında yüksek düzeyde eksprese edildiği, ancak ekspresyonun daha agresif tümör hücrelerinde kaybolduğu gösterilmiştir. İndirgenmiş ekspresyon, metalloproteinaz MMP-9'un artmış ekspresyonu ve azalmış cAMP seviyeleri ile koreledir. VILIP-1'in

kaybı ve cAMP'ye bağılı sinyalleme üzerindeki etkisi, VILIP-1'in ekspresyonunu zorlayarak, VILIP-1 ile indüklenen cAMP seviyelerini arttırarak reversibl karsinoma hücrelerinin invazivliğini hızlandırır (125).

VILIP-1, oldukça yüksek protein konsantrasyonlarında olmasına rağmen koku stimölasyonunu takiben koku almayan membran analizlerinde Ca^{2+} bağımlı bir şekilde olfaktör adenilil siklaz tip III aktivitesini doğrudan inhibe eder. Bu bulgular olfaktör epitelyumda bulunan güçlü VILIP-1 immünoreaktivitesine, özellikle de koku sinyalizasyon kaskadlarında zenginleştirilen koku topuzlarına uygundur (103). VILIP-1'in olfaktör guanilil siklaz üzerindeki etkisi henüz test edilmemiş olmasına rağmen, protein, koku alma adaptasyon süreçlerinin ek bir modölatorü olarak tartışılmıştır (147).

Bu nedenle, çok farklı hücresel sistemlerde elde edilen veriler, VILIP-1 için, farklı adenilil siklaz izoformlarının aktivitesi üzerinde bir modölator rolü olduğunu düşündürmektedir. Periferik organlarda, cAMP sinyali üzerindeki VILIP-1 etkisinin, önemli patofizyolojik etkilere sahip olduğu ve VILIP-1'in insan skuamöz hücreli karsinomu ile küçük hücreli olmayan akciğer karsinomu için varsayılan tümör metastaz baskılayıcı gen olarak tanımladığı görölmektedir (129,148).

b)VILIP-1 cGMP sinyalinin etkileri

Yapılan çalışmalarda glioma, feokromositoma ve nöroblastoma hücreleri de dahil olmak üzere stabil olarak transfekte edilmiş nöral hücre hatlarında, VILIP-1'in cGMP seviyelerini etkilediği gösterilmiştir (8). VILIP-1'in, nöronal farklılaşma, nörit büyümesi, farklı sinaptik plastisite ve öğrenme ile hafıza biçimleri de dahil olmak üzere cGMP'ye bağılı nöronal süreçleri etkileyebildiği yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (149,150, 151). VILIP-1 ayrıca, ilişkisiz transferrin reseptörünün ve hücrelerde klatrin dağılımının geri dönüşümü ile etkileşime girer, bu da kalsiyum sensörünün membran kaçakçılığının genel bir modölatorü olabileceğini gösterir (152).

c)VILIP-1 $\alpha 4\beta 2$ nikotinik asetilkolin reseptörlerini (nAChR) modüle eder

VILIP-1, $\alpha 4\beta 2$ nikotinik asetilkolin reseptörleri (nAChR) ile etkileşir ve nAChR fonksiyonunu modüle edebilir (153). VILIP-1'in rekombinant $\alpha 4\beta 2$ nAChR ile birlikte ekspresyonu, yüzey ekspresyon seviyelerini iki kat yükseltir ve asetilkoline

agonist duyarlılığını üç kat artırır. Ca^{2+} 'ya bağlanamayan VILIP-1 miristoilasyon mutantlarının, $\alpha 4\beta 2$ nAChR'nin modülasyonunu zayıflattığı bulunmuştur (153). Hipokampal nöronlarda, VILIP-1'in, reseptörün membran kaçakçılığını etkileyerek yüzey ekspresyonunu ve ligand duyarlılığını arttırdığı bulunmuştur. VILIP-1 ve $\alpha 4\beta 2$ nAChR'nin her ikisi de hipokampusta birlikte lokalize edilir (154). Hipokampal kültürlerdeki internöronlardaki VILIP-1'in geliştirilmiş ekspresyonu, yakındaki piramidal nöronların ACh ile uyarılmış IPSC'lerinin (inhibe edici postsinaptik akımlar) artışına yol açar. Bu sonuçlar, VILIP-1'in hücre içi Ca^{2+} seviyelerindeki değişikliklere yanıt olarak reseptörün yüzey ekspresyon seviyesini ve agonist duyarlılığını arttıran yeni bir $\alpha 4\beta 2$ nAChR modülatörünü temsil ettiğini göstermektedir. VILIP-1'in $\alpha 4\beta 2$ nAChR ile, özellikle de internöronlar ile birlikte lokalizasyonu yoluyla, GABAerjik nörotransmisyonun bir artışı sağlanır, bu da piramidal nöronlarda artmış IPSC aktivitesine yol açar, böylece tüm hipokampal ağın aktivitesini değiştirir.

3.5. VSNL'lerin gen ekspresyonu, hücre içi trafik, sinaptik plastisite ve nörodejenerasyon üzerindeki etkileri

VSNL'ler doğrudan veya dolaylı olarak gen ifadesini etkiler. cAMP seviyelerini arttıran fare pankreatik β hücrelerinde VILIP-1'in aşırı ekspresyonuna, preproinsülin mRNA'sının artan transkripsiyonu eşlik eder. VILIP-1 ayrıca, gen ekspresyonunun, hücre döngüsü regülasyonunda ve cAMP'ye duyarlı eleman bağlama proteini (CREB) gen ekspresyonu ve homeodomain transkripsiyon faktörü pdx-1 gibi transkripsiyon faktörlerini de etkiler(146).

Ayrıca, VILIP-1'in yüksek-invaziv insan nöroblastoma hücrelerinde yükseldiği bulunmuştur, burada nöroblastoma hücrelerinin adezyon bağımlı apoptozis direncini (anoikis direnci) güçlendirmiştir. Artan VILIP-1 ekspresyonu anoikis inhibitör trkB'nin upregülasyonuna; hücre içi adhezyon molekülü 1'in (ICAM-1), ana histo-uyumluluk kompleksi sınıf I (MHC-1) ve hücre adezyon molekülleri CD44 ve CD44v6'nın downregülasyonuna yol açmıştır. Böylece, VILIP-1'in nöroblastoma hücrelerinin hücre göçünü düzenlediği ve dolayısıyla beyin tümör hücrelerinin invaziv özelliklerini etkilediği gösterilmiştir. Bu bağlamda, bu sonuçlar, VSNL'lerin gen ifadesinde ya dolaylı olarak artan cAMP seviyeleri, ERK ya da

CREB gibi transkripsiyon faktörleri üzerinde hareket eden raf kinaz sinyalleme si ya da NeuroD gibi transkripsiyon faktörlerinin bir modülatörü olarak görev yapan raf-kinaz sinyalleme sinde bir rol oynadığını göstermektedir (155, 156,157). Bugüne kadar, VSNL'lerin de doğrudan transkripsiyon faktörlerine bağlanıp bağlanmadığı ve dolayısıyla gen ekspresyonunu etkileyip etkilemediği ya da etkilerin MAPK ve cAMP-sinyal yollarını etkileyerek çoğunlukla dolaylı olup olmadığı açık değildir.

3.6. VSNL'lerin Nörotoksik-Nöroprotektif Etkileri

VILIP-1 ve VILIP-3 için, immünoreaktif nöronların sayı ve boyama yoğunluğunun, Alzheimer hastalarında (AH) temporal korteks ve limbik sistemin entorinal korteksinde azaldığı bildirilmiştir(8). Bu bulgular, iki NCS proteininin AH patolojisinde ve değişmiş kalsiyum homeostazının patofizyolojisinde rol oynadığını ve AH'da VILIP-1 eksprese eden nöronların yüksek hassasiyetine işaret ettiğini göstermiştir. VILIP-1 ve / veya kalsiyum tampon proteini kalbindin ile transfekte edilmiş hücrelerde kalsiyum kaynaklı sitotoksisite deneylerinde, VILIP-1 ifadesi kalsiyum iyonofor iyonomisinin nörotoksik etkisini arttırırken, kalbenindon iyonomisin kaynaklı sitotoksisiteye karşı korunmuştur (8). VILIP-1 ekspresyonunun ayrıca transfekte edilmemiş hücrelerle karşılaştırıldığında tau proteinin hiperfosforilasyonunu arttırdığı saptanmıştır.

VILIP-1'in AH beyinlerinde fibriller yumaklarla ilişkili olduğu da bulunmuştur (8).Hippokalsinin ise çeşitli nörotoksisite deneylerinde nöroprotektif etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Hippokalsin, nöronal apoptoz inhibitör protein(NAIP) ile etkileşir ve her iki proteinin ortak ekspresyonu, iyonomisin ve thapsigargin gibi kalsiyumun neden olduğu ölüm uyarılarına karşı sinirsel sağkalımı kolaylaştırır (158). NAIP-hipokalsin etkileşimi, nöroblastoma hücrelerini yüksek seviyelerde kalsiyumun neden olduğu hücre ölümünden kurtarıırken, sempatik nöronlarda sinir büyüme faktörü (NGF) ile indüklenen nöronal ölüm üzerinde anlamlı bir etki görülmemiştir (159, 160 ,161).

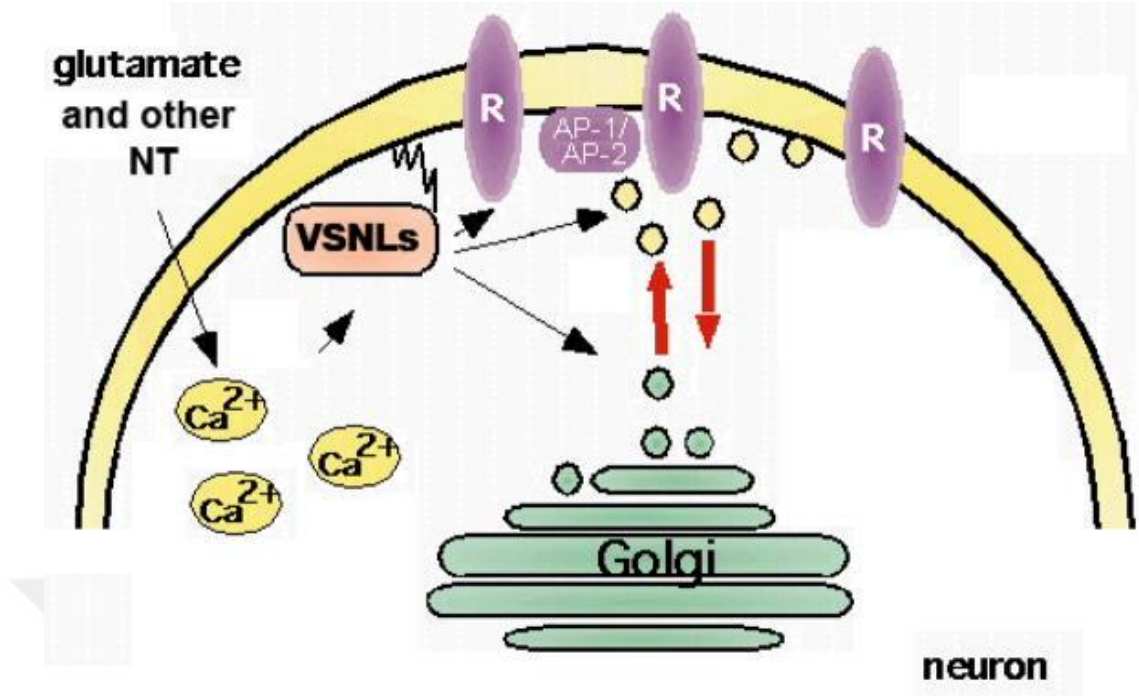
Böylelikle, VSNL1 santral sinir sistemi ve periferik sinir sistemindeki nöronların farklı tiplerinde nörotoksik yanı sıra nöro-protektif rol oynayabilir. Gelecekte farklı nörodejeneratif bozukluklarda VSNL'lerin olası etkilerini daha fazla araştırmak gerekecektir.

3.7. VSNL'ler Membran Kaçakçılığı Üzerindeki Etkileri

NCS proteinlerinin, şu anda dikkat çeken gen ekspresyonu üzerindeki etkisinin yanı sıra, iyon kanallarının ve yüzey reseptörlerinin üzerindeki etkisi de araştırılan yeni konulardandır. NCS-1 gibi NCS proteinlerinin, Ca^{2+} ve potasyum kanallarının yüzey ekspresyonunu etkilediği gösterilmiştir (162 ,163,165).

VSNL'ler, Golgi membran sonrası hücre zarı trasnporter işleminin regülatörü olarak önerilen bir VILIP-1 rolü ile uyumlu olan klatrin bağımlı membran kaçakçılığı süreçlerinde rol oynayabilir.

VILIP-1, $\alpha 4\beta 2$ nAChR'lerin hücre yüzeyi ekspresyonunu arttırabilir (153), aynı zamanda transferin reseptör geri dönüşümünü de etkiler (9). Nörokalsin, α ve β -klatrin ve β -2-adaptin ile reseptör endositoz için önemli adaptör proteinleri ile etkileşime girebilir (138). Yakın zamanda, nöronal ağ aktivitesinin modülasyonunda anahtar oyuncular olarak tanımlanan katamat tipinde glutamat reseptörlerinin insan membran kaçakçılığı uygulamasında nörokalsinin rol oynadığı gösterilmiştir (165). Nörokalsin, GluR6b kainat reseptörü izoformunun C-terminal alanına bağlanır ve böylece, AMPA ve NMDA reseptör regülasyonunun etkisine benzer şekilde sinaps oluşumu ve sinaptik plastisite sırasında kainat reseptör trafiğini ve fonksiyonunu düzenleyebilir (166). Böylelikle, VSNL'lerin membran kaçakçılığına bağlanan moleküller ile etkileştiği ve çoklu reseptörlerin trafiğini etkilediği görülmektedir.



Şekil5: NCS proteinlerinin VSNL alt ailesi, membran reseptör kaçakçılığının Ca^{2+} bağımlı modülatörleri olarak işlev görebilir. Nörotransmitter aktivasyonunu ve nöronal aktiviteyi takiben VSNL'ler Ca^{2+} hücre içi ve hücre yüzey membranlarına bağımlı olarak translokasyona uğrar. VILIP-1, membran-lokalize natriüretik peptit reseptörü (GCs) ve nikotinik asetilkolin reseptörü (nAChRs) fonksiyonu ve kaçakçılığı için bir modülatördür(153). VILIP-1'e benzer şekilde, nörokalsin δ ve hipokalsin, guanilil siklazın (olfaktör ve retinal guanil siklaz reseptörleri) modülatörleri olarak tanımlanmıştır (167). Dahası, VILIP-1 ve nörokalsin, kainat alt tipinin glutamat reseptörlerinin kaçakçılığının modüle edilmesinde rol oynamıştır (166). Bu nedenle, VSNL'ler, endo veya ekzositoz veya reseptör geri dönüşümü gibi farklı kontrol noktalarında reseptörlerin membran trafiğini etkileyebilir.

4.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 25.01.2018 tarih ve 44 sayılı Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulu onayı alınarak başlandı.

4.1 Katılımcıların Seçimi

Katılımcılar Dicle Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde daha önce 2010 Modifiye Mc Donald kriterlerine (Tablo-3) göre kesin RRMS tanısı alan ve aşağıdaki kriterleri dolduran 35 remisyon döneminde, 30 atak dönemindeki hasta ile yaş ve cinsiyet açısından bu grupta uyumlu 25 sağlıklı gönüllüden oluşmaktadır. Çalışmaya alınan tüm hastalar bilgilendirilerek Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu imzalatıldıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya alınma kriterleri;

1. Modifiye Mc Donald kriterlerine göre kesin MS tanısı almak
2. Hastalığın klinik formunun Relapsing Remitting olması
3. Atak hastaları için minimum 24 saat süren nörolojik defisite eşlik eden görüntüleme bulguları veya klinik belirtiler ile yeni atağın desteklenmesi
4. Atak hastalarında psödoatak kliniğinin dışlanması (enfeksiyon, stres, uykusuzluk, menstruasyon)
5. Atak hastalarında 2 atak arasında minimum 1 ay süre olması
6. Remisyon dönemindeki hastalarda son atağın üzerinden en az 3 ay geçmiş olması

Çalışma dışlama kriterleri;

- 1- Primer ve sekonder progresif seyirli MS ve KİS olguları
- 2-Kadın çalışma bireyleri için gebelik veya yeni doğum yapmış olmak (en az 6 ay içinde)
- 3- Herhangi bir onkolojik hastalığın olması
- 4- Bilinen başka bir nörolojik hastalığın olması
- 5- Bilinen başka bir sistemik veya otoimmün hastalığın olması (Diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik obstruktif akciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, hiperlipidemi, vaskülit vs)
- 6- Sigara, alkol veya madde kullanımı

7- Son 1 ay içinde cerrahi girişim öyküsü

8- Onam formu imzalamamak

4.2. Çalışma Yöntemi

Çalışmaya alınan katılımcılarından bir kez önkol venlerinden 10 cc venöz kan örneği alındı. Alınan örnekler NF 1200 R nüve santrifüj cihazında 4000 devirde santrifüj edilerek serumları ayrıştırıldı ve toplanan serum örnekleri çalışma gününe kadar -80°C’de saklandı. Serum VILIP-1 (diğer ismi ile VSNL-1)düzeyleri VSNL-1 ELISA testleri ile (Shangai Sunredbio(SRB)technology Co.,Ltd. China) tedarikçi firma olan Santek Medikal Laboratuvarı, Malzeme Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi talimatları doğrultusunda Dicle Üniversitesi Merkez Laboratuvarında çalışıldı. OD değerleri olarak elde edilen sonuçlar her parametreye ait standartların OD değerlerinden yararlanılarak oluşturulan eğrilerin yardımıyla ng/mL değerine çevrildi.

4.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmaya dahil edilen olguların demografik ve klinik özellikleri uygun parametrik (ANOVA) ve non-parametrik (Kruskal-Wallis ve ki-kare) yöntemlerle karşılaştırıldı. VILIP-1 değerlerinin RRMS ve sağlıklı kontrol grupları arasındaki karşılaştırmaları non-parametrik Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney u testleri ile yapıldı. VILIP-1 değerleri ile olguların klinik ve demografik özellikleri arasındaki korelasyon çalışmaları da Spearman testi ile yapıldı. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

5 BULGULAR

5.1 Olguların Klinik ve Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen RRMS remisyon, RRMS atak ve sağlıklı kontrol olguları; yaş, cinsiyet, MS süresi, ilk atakta ortaya çıkan klinik bulgular, kan örneği alındığı sırada belirlenen özürlülük (EDSS) skorları, atak sayısı, MR bölge tutulumu (periventriküler, jukstakortikal beyin sapı ve spinal kord) ve aldıkları tedaviler açısından karşılaştırıldı. RRMS hastaları tedavi açısından oral tedavi alanlar ve immünmodülatör tedavi alanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark olmadığı saptandı. RRMS atak ve RRMS remisyon gruplarının hastalık süresi, atak sayısı, aldıkları tedavi ve ilk atak klinik bulgusu arasında da anlamlı farklılık yoktu. EDSS skorunun RRMS atak hastalarında RRMS remisyon hastalarına kıyasla yüksek olduğu saptandı. Ayrıca atak hastalarında MR’da daha fazla bölge tutulumu olduğu tespit edildi.

İlk atak bulguları incelendiğinde RRMS atak olgularında optik nörit (10 olgu), hemisferik tutulum (10 olgu), beyin sapı tutulumu (6 olgu) ve miyelit (4 olgu) bulgularının saptandığı belirlendi. RRMS remisyon olgularında ise ilk atak bulguları optik nörit (14 olgu), hemisferik tutulum (10 olgu), beyin sapı tutulumu (4 olgu) ve miyelit (7 olgu) idi. İlk atak bulgularının dağılımı açısından atak ve remisyon grupları arasında anlamlı bir fark yoktu. (Tablo-4)

Tablo 4: RRMS atak ,RRMS remisyon ve sağlıklı kontrol olgularının klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	RRMS ATAK(30 olgu)	RRMS REMİSYON(35 olgu)	Sağlıklı (25 olgu)	p değeri
Yaş	34.6 ±1.7	36.1 ± 1.6	32.0 ± 1.6	0.531*
Cinsiyet	21 K / 9 E	28 K / 7 E	17 K / 8 E	0.351**
EDSS	3.4± 0.2	2.8 ± 0.3	(-)	<0.05†
MS süresi (yıl)	5.3 ± 0.6	6.7±0.6	(-)	0.579**
MR bölge tutulumu	3.2 ± 0.1	2.7 ± 0.1	(-)	<0.03†
İlk atak klinik Bulgusu	10 ON, 20 diğer	14 ON, 21 diğer	(-)	0.579**
Atak sayısı	3.6 ±0.3	5.1±0.7		0.579†
Tedavi	21İmmünmodülat ör / 9 oral tedavi	27İmmünmodülat ör / 8 oral tedavi	(-)	0.514**

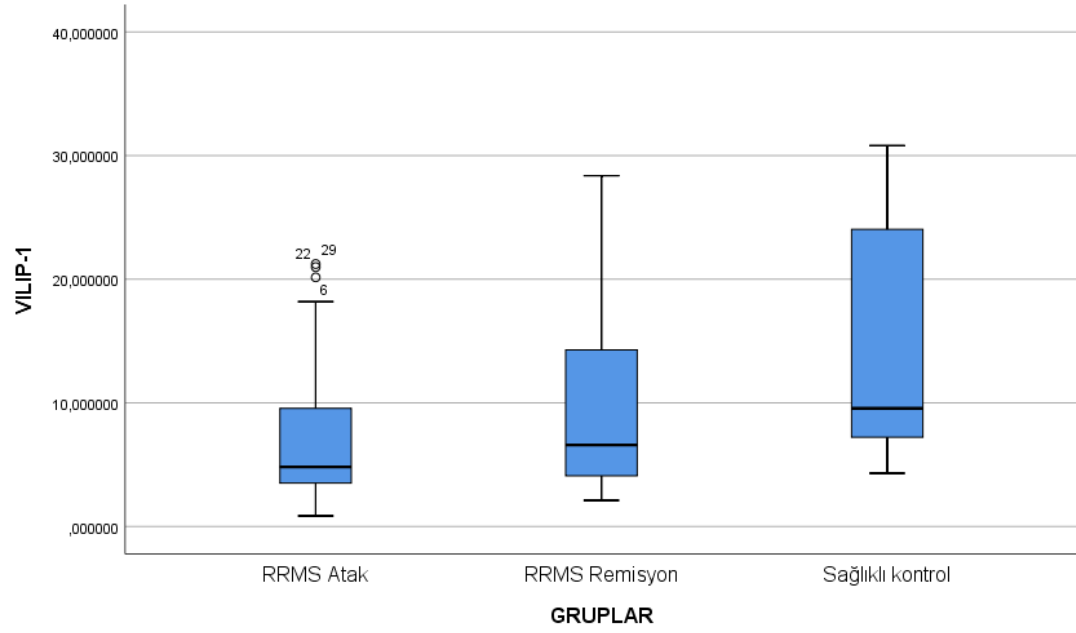
İstatistiksel analizde kullanılan testler; *, ANOVA; **, ki-kare; †, Mann-Whitney U; İstatistiksel anlamlılık saptanan karşılaştırmalar koyu font ile gösterilmiştir.

5.2 Olguların VILIP-1 Düzeylerinin Karşılaştırılması

Olguların serum örneklerinde ölçülen VILIP-1 parametreleri RRMS atak, RRMS remisyon ve sağlıklı kontrol olguları arasında karşılaştırıldı.(tablo 5)Üç grubun VILIP-1 değerlerinin karşılaştırmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0.000$) olması nedeniyle ikili grup karşılaştırmasında Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı ve $p<0.017$ anlamlı olarak kabul edildi. Sağlıklı kontrol grubunun serum VILIP-1 düzeyleri RRMS hastalarına göre anlamlı derecede yüksek bulundu. RRMS atak ve RRMS remisyon grupları arasında yapılan karşılaştırmalar ise istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. (Şekil-6)

Tablo 5: RRMS atak, RRMS remisyon ve sağlıklı kontrol olgularının serum VILIP-1 düzeyleri

		VILIP-1
SAĞLIKLI	N	25
	Ortalama Değer	14,84107068
	Std. Deviasyon	9,239947260
	Minimum Değer	4,299681
	Maximum Değer	30,81052
RRMS REMİSYON	N	35
	Ortalama Değer	9,59783900
	Std. Deviasyon	7,624974061
	Minimum Değer	2,114667
	Maximum Değer	28,364900
RRMS ATAK	N	30
	Ortalama Değer	7,60894153
	Std. Deviasyon	6,287309454
	Minimum Değer	0,861792
	Maximum Ddeğer	21,228530



Şekil 6: RRMS atak, RRMS remisyon ve sağlıklı kontrol olgularının serum VILIP-1 düzeyleri

Grupların Kruskal-Wallis testi ile yapılan üçlü karşılaştırmalarında **$p < 0.05$**

Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney u testi ile yapılan ikili grup karşılaştırmasında;

RRMS atak hastaları ile sağlıklı kontrol grubu **$p < 0.017$**

RRMS remisyon grubu ile sağlıklı kontrol grubu **$p < 0.003$**

RRMS atak ve RRMS remisyon grubu $p = 0.229$

Koyu font ile gösterilen p değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

5.3 VILIP-1 Düzeyleri ile Klinik-Demografik Özellikler Arasında Korelasyon

RRMS olgularının yaş, EDSS, MS süresi, MR bölge tutulumu ve atak sayısı bulguları ile serum VILIP-1 düzeyleri arasında korelasyon olup olmadığı Spearman testi ile incelendi. İncelenen klinik ve demografik özellikler ile VILIP-1 düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Aynı şekilde kadın ve erkek RRMS olgularının VILIP-1 değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu (Student t-testi ile tüm parametreler için $p > 0.05$). (Tablo-6)

Tablo 6: RRMS olgularının VILIP-1 değerleri ile klinik ve demografik özellikleri arasındaki korelasyon çalışmaları (Spearman testi ile elde edilen p ve R değerleri)

P değerleri	VILIP-1
Yaş	0,295
EDSS	0,093
MS süresi	0,803
Atak sayısı	0,612
MR bölge tutulumu	0,379
R katsayısı	VILIP-1
Yaş	0,132
EDSS	-0,210
MS süresi	-0,032
Atak sayısı	0,064
MR bölge tutulumu	-2,115

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

5.4 İlk Atak Bulgularına Göre VILIP-1 Düzeylerinin Karşılaştırılması

RRMS olgularının ilk atak bulgularının VILIP-1 düzeyleri üzerinde bir etkisi olup olmadığının anlaşılması için RRMS grubu ilk atağı optik nörit olan ve olmayanlar olmak üzere ikiye ayrıldı. Diğer ilk atak türlerinden (miyelit, beyin sapı bulguları gibi) olguların toplam sayılarının çok az olması ve bu sebeple istatistiksel gücün düşük

olması sebebiyle istatistiksel analiz sadece optik nörit olan ve olmayan olgular için yapıldı.

Optik nöriti olan ve olmayan olguların yaş, cinsiyet, EDSS skorları, hastalık başlangıç yaşı, MS süresi, serum VILIP-1 düzeyleri, atak sayısı ve MR 'da tutulan bölge sayısı bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.(Tablo-7)



	İlk atak ON+ (24 olgu)	İlk atak ON- (41 olgu)	p değeri
Yaş	36.2 ± 1.9	34.9 ± 1.5	0.597*
Cinsiyet	17K/7E	32K/9E	0.522*
EDSS	2.9 ± 0.2	3.2 ± 0.2	0.414**
MS süresi (yıl)	5.6 ± 0.6	6.3 ± 0.6	0.484*
Atak sayısı	4±0.5	4.7 ± 0.4	0.604**
MR bölge tutulumu	2.8 ± 0.1	3.0 ± 0.1	0.561**
VILIP-1 (ng/mL)	6.95702921 ± 1.0	9.68838805±1.2	0.381**

Tablo 7: İlk atağında optik nörit bulguları olan ve olmayan RRMS olgularının klinik, demografik özelliklerinin ve VILIP-1 düzeylerinin karşılaştırılması

ON, optik nörit. İstatistiksel analizde kullanılan testler; * Student t-test; **Mann-Whitney U.

5.5 Aldıkları Tedaviye Göre RRMS Olgularının VILIP-1 Düzeylerinin Karşılaştırılması

RRMS olgularının aldıkları tedavinin VILIP-1 düzeyleri üzerinde bir etkisi olup olmadığının anlaşılması için RRMS grubu oral tedavi alanlar ve immünmodülatör tedavi alanlar olmak üzere ikiye ayrıldı.

Kruskal-Wallis testi ile yapılan araştırmada oral tedavi alan ile immünmodülatör tedavi alan olguların yaş, cinsiyet, EDSS skorları, hastalık başlangıç yaşı, MS süresi, serum VILIP-1 düzeyleri, atak sayısı ve MR 'da tutulan bölge sayısı bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.(Tablo-8)

Tablo 8: Aldıkları tedaviye göre RRMS olgularının VILIP-1 değerleri ile klinik ve demografik özellikleri arasındaki korelasyon çalışmaları

	İMMUNMODÜLATÖR TEDAVİ(48OLGU)	ORAL TEDAVİ (17 OLGU)	P değeri
Yaş	36.0±1.4	33.5±2.1	0.270
EDSS	3.3±0.2	2.6±0.3	0.349
MS süresi(yıl)	6.2±0.5	5.4±0.7	0.390
Atak sayısı	4.7±0.5	3.5±0.3	0.495
MR bölge tutulumu	3.0±0.1	2.7±0.1	0.078
VILIP-1	8.53231050±1.0	9.09657100±1.7	0.829

6. TARTIŞMA

MS özellikle genç erişkinlerde görülen, genellikle alevlenme ve düzelmelerle seyreden, merkezi sinir sisteminin hem gri hem beyaz cevherini farklı lokalizasyonlarda etkileyen, genetik ve çevresel etmenlerin etkileşimleri sonucu oluştuğu varsayılan, olasılıkla otoimmün inflamatuvar, demyelinizasyon ve akson kaybı ile seyreden ve yaşam kalitesini sınırlayan kronik bir hastalıktır.

MS'de inflamatuvar ve dejeneratif bulgular bir arada olup birincil nörodejenerasyon sürecinde demiyelinizasyon ve aksonal kayıp hem birbirinden bağımsız hem de bağımlı süreçler olarak ilerlemektedir (49). MS lezyonlarında demiyelinizasyon ön plandadır. Demyelinizasyon dışında oluşan aksonal hasar ise nörolojik disabilitenin ve nörodejenerasyonun başlıca sebebidir(50).

Aksonal kaybın kesin mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır ve çeşitli hipotezler önerilmiştir. Bu hipotezlerden biri 'akson içi Ca^{2+} 'nın aşırı birikmesi' dir.Sıçandaki çok sayıda çalışma, voltaj kapılı kalsiyum kanalları (VGCC) yoluyla hücre dışı kalsiyum akışının akut omurilik hasarı ve felçte beyaz madde hasarına katkıda bulunduğunu göstermektedir. Nitekim Brand ve arkadaşlarının deneysel otoimmün ensefalomyelitli (EAE) fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada ,kalsiyum kanal blokerlerinin aksonal hasar ve enflamatuvar süreci azalttığı tespit edildi.(171)

NCS proteinleri, nöronal farklılaşma, nörit büyümesi, farklı sinaptik plastisite, öğrenme üzerinde etkileri olan hücre düzeyinde çeşitli sinyal yolları kullanabilen ve birçok nörolojik ve onkolojik hastalığın patogenezinde rol oynadığı öne sürülen son yılların önemli araştırma konularından biridir. (3,4)Bu proteinlerin ALS, inme, Alzheimer hastalığı ve şizofreni gibi bir dizi patofizyolojik fonksiyonda rol oynadığı gösterilmiştir (3,4,5,6).

NCS proteinlerinin VSNL alt familyası, sinir ve kanser hücrelerinde yeni bir Ca^{2+} bağımlı sinyal kaskadları dizisini tanımlar. VSNL'lerin Ca^{2+} -miristoil anahtar mekanizması, sitoplazmadan hücre zarına, hücre zarından sitoplazmaya bilgi aktarabilir. Farklı VSNL'lerin hücre içi sinyalizasyon yollarına Ca^{2+} bağımlılığı, siklik nükleotid ve MAPK sinyallemesini sağlamalarını sağlar.

VSNL'ler ayrıca gen ifadesini düzenleyebilir. Bu küresel mekanizmalar yoluyla VSNL'lerin fizyolojik ve patolojik koşullar altında hücre ölümü, göçü, farklılaşması ve nöronal plastisite süreçlerine katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (7).VILIP-1 santral sinir sistemi ve periferik sinir sistemindeki nöronların farklı tiplerinde nörotoksik yanı sıra nöro-protektif rol oynayabilir. Bu bağlamda farklı nörodejeneratif bozukluklarda VSNL'lerin olası etkilerini daha fazla araştırmak gerekmektedir.

Bizler de bu çalışmada kalsiyumun aksonal hasar üzerindeki rolüne istinaden nöronal kalsiyum sensör proteinlerinden VILIP-1'in MS'teki rolünü incelemek istedik. Bildiğimiz kadarı ile MS'te VILIP-1'in rolünün incelendiği ilk çalışmadır.

Bu çalışmada RRMS atak, RRMS remisyon ve sağlıklı olgularının serumlarında VILIP-1 düzeylerinin tayini için ELISA testleri kullanıldı. Elde edilen veriler hastalığın klinik özellikleri ile karşılaştırıldı ve VILIP-1'in MS patogenezi üzerine etkisi araştırıldı.

VILIP-1 ile olguların yaş, cinsiyet, MS süresi, ilk atakta ortaya çıkan klinik bulgular, kan örneği alındığı sırada belirlenen özürlülük (EDSS) skorları, atak sayısı ve MR'da tutulan bölge sayısı ile aldıkları tedaviler karşılaştırıldı.

Olguların serum örneklerinde ölçülen VILIP-1 parametreleri RRMS atak, RRMS remisyon ve sağlıklı kontrol olguları arasında karşılaştırıldı.(Tablo 5)Üç grubun VILIP-1 değerlerinin karşılaştırmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0.000$) olması nedeniyle ikili grup karşılaştırmasında Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı ve $p<0.017$ anlamlı olarak kabul edildi. .Sağlıklı kontrol grubunun serum VILIP-1 düzeyleri RRMS atak ve RRMS remisyon dönemindeki hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulundu. RRMS atak ve RRMS remisyon grupları arasında yapılan karşılaştırmalar ise istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.(Şekil-6)

Çalışmamızda RRMS remisyon olgularının ve RRMS atak olguların VILIP-1 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmazken, RRMS olgularının VILIP-1 düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu saptandı. ($p<0.05$)

Çalışma gruplarımızın arasında demografik özellikler açısından fark olmaması gruplar arasında VILIP-1 düzey farkının hastalığın seyri sırasında ortaya

ıkan faktörlerden etkilendiğini düşündürmektedir. Bulgularımız VILIP-1 düzeylerinin MS patogenezinde rol oynuyor olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca alışmamızda RRMS remisyon ve RRMS atak dönemindeki olguların VILIP-1 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmaması VILIP-1'in MS'te atak ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızın kesitsel olgu kontrol incelemesi olması önemli bir kısıtlayıcı faktördür. VILIP-1'in tanısal değerin gösterilmesi için MS hastalarının uzun dönem boyunca izlendiği ve sağlıklı gruplar ile VILIP-1 düzeylerinin karşılaştırıldığı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

VILIP-1 düzeyleri ile klinik bulguların ve özellikle de EDSS skorlarının arasında anlamlı korelasyon olmaması VILIP-1'in özürlülük gelişiminde rolü olmadığını düşündürmektedir.

7. SONUÇ

Çalışmamız VILIP-1'in, MS patogenezi üzerine etkisi olduğu hipotezini desteklemektedir. Yaptığımız alışmada RRMS atak ve remisyon dönemindeki olguların VILIP-1 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmazken, RRMS olgularının VILIP-1 düzeylerinin sağlıklı olgulara göre anlamlı derecede düşük olduğu saptandı. Bu bulgular VILIP-1'in MS patogenezinde rol alan bir faktör olabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak çalışmamız VILIP-1'in MS patogenezinde rol oynayan bir faktör olabileceğini göstermekle beraber, bunu hangi mekanizmayla yaptığının gösterilmesi için daha geniş ek çalışmaların yapılması gereklidir. VILIP-1 düzeyinin prognostik bir biyobelirteç olarak değerin anlaşılması için prospektif klinik çalışmalara gereksinim vardır.

8.KAYNAKLAR

1. Riley CS, Tullman M. (Çev ed. Doğu O). MultipleSkleroz. Merritt'sNeurology. Güneş Tıp Kitapevleri,2012;12:903-916
2. Eraksoy M, Akman Demir G.- MSS MyelinHastalıkları. İÜTF Nöroloji (2. baskı Ed. Öge AE, Baykan B). Nobel yayıncılık,2011;603-629.
3. Kamide K, Kokubo Y, Yang J, Tanaka C, Hanada H, Takiuchi S, Inamoto N, Banno M, Kawano Y, Okayama A, Tomoike H, Miyata T. Hypertension susceptibility genes on chromosome 2p24-p25 in a general Japanese population. J Hypertens. 2005;23:955–960.
4. Kamiyama M, Kobayashi M, Araki S, Iida A, Tsunoda T, Kawai K, Imanishi M, Nomura M, Babazono T, Iwamoto Y, Kashiwagi A, Kaku K, Kawamori R, Ng DP, Hansen T, Gaede P, Pedersen O, Nakamura Y, Maeda S. Polymorphisms in the 3' UTR in the neurocalcin delta gene affect mRNA stability, and confer susceptibility to diabetic nephropathy. Hum Genet. 2007;122:397–407.
5. Laterza OF, Modur VR, Crimmins DL, Olander JV, Landt Y, Lee JM, Ladenson JH. Identification of novel brain biomarkers. Clin Chem. 2006;52:1713–1721.
6. Lederer CW, Torrisi A, Pantelidou M, Santama N, Cavallaro S. Pathways and genes differentially expressed in the motor cortex of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. BMC Genomics. 2007;8:26.
7. Braunewell, K. H., Szanto, A. J. K. Visinin-like proteins (VSNLs): Interaction partners and emerging functions in signal transduction of a subfamily of neuronal Ca²⁺-sensor proteins. *Cell Tissue Res.* 2009 ; 335(2): 301–316
8. Braunewell K-H, Brackmann M, Schaupp M, Spilker C, Anand R, Gundelfinger ED. Intracellular neuronal calcium sensor (NCS) protein VILIP-1 modulates cGMP signalling pathways in transfected neural cells and cerebellar granule neurones. J Neurochem. 2001;78:1277–1286.
9. Mirza M. Multiple sklerozun etyoloji ve epidemiyolojisi. Erciyes Tıp Dergisi,2002;24 :40-47.
10. Baumann N, and Pham-Dinh D. Biology of oligodendrocyte and myelin in the mammalian central nervous system. Physiological reviews, 2001;81.2: 871-927

11. Ferrante P. The puzzling natural history of multiple sclerosis: a challenge for the research and care. *J. Neurovirol* 2000; 6 (Suppl 2): 1-3.
12. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. History- Patology, pathogenesis and pathophysiology. *Multiple Sclerosis in Clinical Practice* (First ed) Taylor & Francis Group, London 2003: 1-29, 103-29.
13. Hickey WF. The pathology of multiple sclerosis: a historical perspective. *J Neuroimmunol.* 1999; 98: 37-44.
14. Hickey WF. The pathology of multiple sclerosis: a historical perspective. *J Neuroimmunol*, 1999 Jul 1;98(1):40-44.
15. Flamm ES. The neurology of Jean Cruveilhier. *Medical history*, 1973:343-355.
16. Gonzalez-Scarano F, Grossman RI, Galetta S, Atlas SW and Silberberg DH. Multiple sclerosis disease activity correlates with gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging. *Annals of neurology*, 1987;21.3:300-306.
17. Demir Akman G. Multiple Skleroz ve İlişkili Demyelinizan Hastalıklar. In: Ropper Allan H., Brown Robert H. Adams and Victor's Principles of Neurology , Cilt 1. 8. Baskı: Güneş Tıp Kitapevi; 2006 ;36: 775.
18. Fazzito MM, Jordy SS, Tilbery CP. Psychiatric disorders in multiple sclerosis patients. *Arc Neuro-Psiquiatr* 2009; 67(3A):664-671.
19. Nazlıel B. Multiple Sklerozda Etiyopatogenez. In: Karakaş S. Kognitif Nörobilimler.2. Baskı: Nobel Tıp Kitap Sarayı; 2008: 630-661.
20. Dawson David M, Houtchens Maria K. (Çeviri; Tombul T.) Multiple Skleroz ve Diğer Demyelinizan Hastalıklar. In: Samuels Martin A, Ropper Allan H. Samuels's Manual of Neurologic Therapeutics. 8.Baskı: Güneş Kitabevi;2013: 171-190.
21. Hahnel S. *Inflammatory Diseases of the Brain*. 2009: Springer.
22. Lublin FD, Miller Aaron E. (Çeviri; Kurne A.) Multiple Skleroz ve Santral Sinir Sisteminin Diğer Demyelinizan Hastalıkları. In: Bradley W.G.,Daroff 61 R.B.,Fenichel G.M.,Jankovic J.Neurology in Clinical Practice.5.Baskı:Medikal Yayıncılık ;2008: 1590.
23. Eraksoy M, Akman-Demir G. Merkezi Sinir Sisteminin Myelin Hastalıkları. In: Öge A.E., Baykan B. Nöroloji .2.Baskı: Nobel Tıp Kitabevi ;2011: 603-632.
24. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, Thompson AJ .*Atlas of Multiple Sclerosis* 2013: A growing global problem with

widespread inequity. *Neurology*,2014;83.11:1022-1024.

25. Ebers GC, Sadovnick AD. Epidemiology: In Paty DW, Ebers GC (eds), *Multiple Sclerosis*, 1998; 5-28.

26. Cook SD. Evidence for an infectious etiology of Multiple Sclerosis.. *Neurological disease and therapy*, 2006;80:65.

27. Gay F. Bacterial toxins and Multiple Sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 2007;262:105–112.

28. Sadiq SA, Miller JR. Demyelinating Diseases: In Rowland LP (edt), *Merritt's Textbook of Neurology*, Williams & Wilkins. Baltimore, Philadelphia, Hong Kong 1995: 805-829.

29. Page WF, Kurtzke JF, Murphy FM, Normal JR. Epidemiology of multiple sclerosis in US Veterans: Ancestry and the risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1993; 33: 632-639.

30. Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Progress in biophysics and molecular biology*, 2006;92.1: 60-64.

31. Dyment, DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*,2004;3:104-110.

32. Sotgiu S., et al. Multiple sclerosis complexity in selected populations: the challenge of Sardinia, insular Italy¹. *European Journal of Neurology*, 2002;9.4:329-341.

33. Kürtüncü M and Eraksoy M. Multiple Skleroz: Epigenetik Bir Hastalık Olabilir mi?. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2008;45:15-20.

34. Bolaños-Jiménez R., et al. Multiple sclerosis: An overview of the disease and current concepts of its pathophysiology. *J Neurosci Behav Health*,2010;3: 44-50.

35. Lassmann H. Mechanisms of inflammation induced tissue injury in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2008; 274(1-2):45-52.

36. McQuaid S, Cunnea P, McMahon J, Fitzgerald U. The effects of blood-brain barrier disruption on glial cell function in multiple sclerosis. *Biochem Soc Trans*. 2009;37(Pt 1):329-360.

37. McFarland HF, Martin R. Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. *Nat Immunol*. 2007; 8(9):913-922.

- 38.** Corrale J, Villa A. The blood-brain-barrier in multiple sclerosis: functional roles and therapeutic targeting. *Autoimmunity*, 2007; 40(2):148-208.
- 39.** Man S, Ubogu EE, Ransohof RM. Inflammatory cell migration in to the central nervous system: a few new twists on an old tale. *Brain Pathol.* 2007;17(2):243-293.
- 40.** Lucchinetti CF, Brück W, Lassmann H. Pathology and Pathogenesis of Multiple Sclerosis: In McDonald WI, Nosewothy JH. *Blue Books of Practical Neurology Series. Multiple Sclerosis 2.* USA: Elsevier Science, 2003; 93-115. 68.
- 41.** Yong VW, Power C, Forsyth P, Edwards DR. Metalloproteinases in biology and pathology of the nervous system. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2:502-511.
- 42.** Chandler S, Miller KM, Clements JM et al. Matrix metalloproteinases, tumour necrosis factor and multiple sclerosis: an overview. *J Neuroimmunol.* 1997;72:155-161.
- 43.** Navikas V, Link H. Review: cytokines and the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neurosci Res.* 1996;45:322-333.
- 44.** Yuceyar N, Taskiran D, Sagduyu A. Serum and cerebrospinal fluid nitrite and nitrate levels in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2001; 103: 206-217.
- 45.** Giovannoni G, Heales SJ, Land JM, Thompson EJ. The potential role of nitric oxide in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 1998; 4: 212-218.
- 46.** Cross AH. Humoral immunity in multiple sclerosis and its animal model, experimental autoimmune encephalomyelitis. *Immunol Res*, 2005;32(1-3):85-97.
- 47.** Kabat EA, Freedman DA. A study of the crystalline albumin, gammaglobulin and total protein in the cerebrospinal fluid of 100 cases of multiple sclerosis and in other diseases. *Am J Med Sci.* 1950; 219(1): 55-64.
- 48.** Racke MK. The role of B cells in multiple sclerosis: rationale for B-cell targeted therapies. *Curr Opin Neurol.* 2008; 21(suppl 1): 9-18.
- 49.** Martino G. How the brain repairs itself: new therapeutic strategies in inflammatory and degenerative CNS disorders. *Lancet Neurology*, 2004; 3: 372-378.
- 50.** Barnett MH and Prineas JW. Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion. *Annals of neurology*, 2004(55.4): 458-468.
- 51.** Platten M and Steinman L. Multiple sclerosis: trapped in deadly glue. *Nat Med*, 2005 Mar;11(3):252-253.

52. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J et al. Heterogeneity of Multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurology*, 2000; 47:707- 717.
53. Stadelmann C., Albert M. , Wegner C., Brück W. Multipl sklerozda kortikal patoloji. *Current Opinion in Neuzzrology*, 2009;3(1):25-31.
54. Cartier L, Hartley O, Dubois-Dauphin M, Krause KH. Chemokine receptors in the central nervous system: role in brain inflammation and neurodegenerative diseases. *Brain Res Brain Res Rev*, 2005;48(1):16-42.
55. Compston A, Coles A: Multiple sclerosis. *Lancet* 2008, 372:1502-1517.
56. Kurne A,Karabudak R,Aydın ÖF. Multipl Skleroz Patogenezinde Basamaklar-I: Nöroinflamasyondan Nörodejenerasyona. *Türk Nöroloji Dergisi*, 2006;1:5-13.
57. Ropper AH, Brown RH. Multiple Skleroz ve İlişkili Demiyelinizan Hastalıklar. *Adams and Victor's Principles of Neurology*. Demir GA. (çeviri editörü) 8. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2006: 771- 790.
58. Bir LS. Multiple Skleroz: Doğal Seyir ve Prognoz. *Türkiye Klinikleri Multiple Skleroz Özel Sayısı* 2009; 2 (2): 29-36.
59. Akman Demir G. Multiple skleroz ve ilişkili demiyelizan hastalıklar. *Principles of neurology* 2012;8:771-790.
60. Kansu T. Multipl Skleroz'da Nöro-ofthalmolojik Belirtiler. *Türkiye Klinikleri – Nöroloji, Multipl Skleroz özel sayısı*. 2004;2:183-270.
61. Kurne A, Karabudak R. Multipl Skleroz'da sıkça karşılaşılan semptomlar ve semptomatik tedavi prensipleri. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi*, 2004; 2: 237-280.
62. Randall S. Managing the symptom of multiple sclerosis.. Canada:Demos Medical Publishing Inc;2006; 4.
63. Kurne A, Karabudak R. Multipl Skleroz'da sıkça karşılaşılan semptomlar ve semptomatik tedavi prensipleri. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi*, 2004; 2: 237-280.
64. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 2000;343:938–990.
65. Kaynak H, Altıntaş A, Kaynak D, Uyanık O, Saip S, Ağaoğlu J, et al. Fatigue and sleep disturbance in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology : the*

Official Journal of the European Federation of Neurological Societies 2006;13:1333–1342.

66. Lublin FD,Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis results of an international survey. *Neurology*, 1996; 46: 907-918.

67. DeSousa EA, Albert RH, Kalman B. Cognitive impairments in multiple sclerosis: A review. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias* 2002;17(1): 23-29.

68. Asghar-Ali AA, Taber KH, Hurley RA ve ark. Pure neuropsychiatric presentation of multiple sclerosis. *Am J Psychiatric* 2004; 161: 226-257.

69. Hurley RA, Taber KH, Zhang J ve ark. Neuropsychiatric presentation of multiple sclerosis.*J Neuropsychiatric Clin Neurosci* 1999; 11: 5-7.

70. Jongen PJH. Psychiatric onset of multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2006; 245: 59-62.

71. Reimer J, Aderhold V, Lambert M ve ark. Manifestation of multiple sclerosis with paranoid-hallucinatory psychosis. *J Neurol* 2006; 253: 531-533.

72. Reis JP, Sam D, Sareen J. Psychosis in multiple sclerosis associated with left temporal lobe lesions on serial MRI scans. *Journal of clinical neuroscience* 2006; 13: 282-286.

73. Clarke T, Wahdwa U, Leroı I. Psychotic depression: An atypical initial presentation of multiple sclerosis. *Psychosomatics* 1998; 39: 72-77.

74. Kesselring, J. ve Beer, S. Symptomatic therapy and neurorehabilitation in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* 2005; 4 (10): 643-652

75. Rietberg, M. B., Van Wegen, E. E. H., Eyssen, I. C. J. M., & Kwakkel, G. Effects of multidisciplinary rehabilitation on chronic fatigue in multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *PLoS ONE* 2014;9:9.

76. Vukusic S, Confavreux C. Multiple sclerosis and pregnancy. *Revue Neurologique*. 2006;162:299–309

77. Eraksoy M., Bulut S., Alp R. Multipl Skleroz Ve Diğerk Miyelin Hastalıkları. İstanbul: Güneş Tıp Kitapevi.2012:1120

78. MerrittHH. Multiple Sclerosis. Ed: Rowland PL and Pedley TA, Lippincott Williams & Wilkins, Merritt's Neurology, 2005;941-961.

79. Ünal A., Mavioğlu H., Emre U. Multipl Skleroz Tanı Ve Tedavi Klavuzu.

İstanbul: Galenos Yayınevi.2013:11

- 80.** Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*,1983;33:1444-1452.
- 81.** Ozakbas S, Ormeci B, Idiman E. Utilization of the Multiple Sclerosis Functional Composite in Follow-up: Relationship to Disease Phenotype, Disability and Treatment Strategies. *J Neurol Sci*, 2005;232:65-69.
- 82.** Lublin FD, Miller AE. Multipl Skleroz ve Santral Sinir Sisteminin Diğer Demiyelinizan Hastalıkları. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J (editors). *Neurology in Clinical Practise*. Kurne A. (çeviri editörü), 5. Baskı. İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık; 2008: 1583-1605.
- 83.** Yüceyar AN, Kocaman AS. Multipl Skleroz Tanı Kriterleri. *Türkiye Klinikleri Multipl Skleroz Özel Sayısı* 2009; 2(2): 22-30.
- 84.** Poser CM, Paty DW, Scheinberg L et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*, 1983;13:227-237.
- 85.** Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol*, 2011;69:292-302.
- 86.** Karabudak R, Işık N and A. Siva. Multiple Sklerozda Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ankara: Bilimsel Tıp yayınevi, 2009:5-20.
- 87.** Nielsen JM, Korteweg T, Barkhof F, Uitdehaag BM, Polman CH. Overdiagnosis of multiple sclerosis and magnetic resonance imaging criteria. *Ann Neurol*. 2005 Nov;58(5):781-783.
- 88.** Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. 2005 Dec;58(6):840-846.
- 89.** Nielsen JM, Korteweg T, Barkhof F, Uitdehaag BM, Polman CH. Overdiagnosis of multiple sclerosis and magnetic resonance imaging criteria. *Ann Neurol*. 2005 Nov;58(5):781-3.
- 90.** Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. 2005;58(6):840-846.
- 91.** Akman Demir G. Multiple skleroz ve ilişkili demiyelinizan hastalıklar.Temel Nöroloji 2012;8 :771-790.

- 92.** McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001;50(1):121-127.
- 93.** Sloka JS, Stefanelli M. The mechanism of action of methyprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2005;11:425-432
- 94.** Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, Midgard R, Montalban X, Riekmen P et al. EFNS Task Force on Treatment of Multiple Sclerosis Relapses. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol.* 2005 ;12(12):939-985.
- 95.** Arnason BGW. Interferon beta-1b in MS. *Neurology*,1993;(6):641-643.
- 96.** Sorensen PS., et al. Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Multiple Sclerosis Journal*, 2012(12):143-152.
- 97.** Akyıldız EU, Sav MA. Myelin hastalıkları. *Türkiye Ekopatoloji Dergisi*, 2013;10:1-2
- 98.** Alpua M. Multipl Sklerozda Oral Tedavi Seçenekleri. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2014:16.3.
- 99.** Krupp LB, Rizvi SA. Symptomatic therapy for underrecognized manifestations of multiple sclerosis. *Neurology*,2002 Apr 23;58:32-39.
- 100.** Yamagata K, Goto K, Kuo CH, Kondo H, Miki N. Visinin: a novel calcium binding protein expressed in retinal cone cells. *Neuron.* 1990;4:469–476.
- 101.** Dizhoor AM, Ray S, Kumar S, Niemi G, Spencer M, Brolley D, Walsh KA, Philipov PP, Hurley JB, Stryer L. Recoverin: a calcium sensitive activator of retinal rod guanylate cyclase. *Science.* 1991;251:915–918.
- 102.** Nef P. Neuron-specific calcium sensors (the NCS subfamily) In: Celio MR, editor. *Guidebook to the calcium-binding proteins.* Oxford University Press; New York: 1996. pp. 94–98.
- 103.** Braunewell K-H, Gundelfinger ED. Intracellular neuronal calcium sensor proteins: a family of EF-hand calcium-binding proteins in search of a function. *Cell Tissue Res.* 1999;299:1–12.

- 104.**Burgoyne RD, Weiss JL. The neuronal calcium sensor family of Ca²⁺-binding proteins. *Biochem J.* 2001;353:1–12.
- 105.**Spilker C, Gundelfinger ED, Braunewell K-H. Different properties of the intracellular neuronal Calcium sensor proteins VILIP-1 and VILIP-3: from subcellular localization to cellular function BBA-proteins and proteomics. 2002;1600:118–127.
- 106.**Burgoyne RD. Neuronal calcium sensor proteins: generating diversity in neuronal Ca²⁺ signalling. *Nat Rev Neurosci.* 2007;8:182–193.
- 107.**Paterlini M, Revilla V, Grant AL, Wisden W. Expression of the neuronal calcium sensor protein family in the rat brain. *Neuroscience.* 2000;99:205–216.
- 108.**Kato M, Watanabe Y, Iino S, Takaoka Y, Kobayashi S, Haga T, Hidaka H. Cloning and expression of a cDNA encoding a new neurocalcin isoform (neurocalcin alpha) from bovine brain. *Biochem J.* 1998;331:871–876.
- 109.**Saitoh S, Kobayashi M, Kuroki T, Noguchi T, Takamatsu K. The development of neural visinin-like Ca(2+)-binding protein 2 immunoreactivity in the rat neocortex and hippocampus. *Neurosci Res.* 1995;23:383–388.
- 110.**Spilker C, Richter K, Smalla K-H, Manahan-Vaughan D, Gundelfinger ED, Braunewell K-H. The neuronal EF-hand calcium-binding protein VILIP-3 is expressed in cerebellar Purkinje cells and shows a calcium-dependent membrane association. *Neurosci.* 2000;96:121–129.
- 111.**Zhao C, Braunewell K-H. Expression of the neuronal calcium sensor VILIP-1 in the rat hippocampus. *Neuroscience.* 2008;153:1202–1212.
- 112.**Bernstein H-G, Baumann B, Danos P, Diekmann S, Bogerts B, Gundelfinger ED, Braunewell K-H. Regional and cellular distribution of neural visinin-like protein immunoreactivities (VILIP-1 and VILIP-3) in human brain. *J Neurocytol.* 1999;28:655–662.
- 113.**Saitoh S, Takamatsu K, Kobayashi M, Noguchi T. Expression of hippocalcin in the developing rat brain. *Brain Res Dev Brain Res.* 1994;80:199–208.
- 114.**Grant AL, Jones A, Thomas KL, Wisden W. Characterization of the rat hippocalcin gene: the 5' flanking region directs expression to the hippocampus. *Neuroscience.* 1996;75:1099–1115.

- 115.**Spilker C, Braunewell K-H. The calcium-myristoyl switch of neuronal calcium sensor (NCS) proteins: same biochemical principle but different calcium-dependent localization of VILIP-3 and -1 in hippocampal neurons. *Mol Cell Neurosci.* 2003;24:766–778.
- 116.**Kajimoto Y, Shirai Y, Mukai H, Kuno T, Tanaka C. Molecular cloning of two additional members of the neural visinin-like Ca(2+)-binding protein gene family. *J Neurochem.* 1993;61:1091–1096.
- 117.**Hamashima H, Tamaru T, Noguchi H, Kobayashi M, Takamatsu K. Immunochemical assessment of neural visinin-like calcium-binding protein 3 expression in rat brain. *Neurosci Res.* 2001;39:133–143.
- 118.**Lenz SE, Henschel Y, Zopf D, Voss B, Gundelfinger ED. VILIP, a cognate protein of the retinal calcium binding proteins visinin and recoverin, is expressed in the developing chicken brain. *Brain Res Mol Brain Res.* 1992;15:133–140.
- 119.**Bernstein H-G, Baumann B, Danos P, Diekmann S, Bogerts B, Gundelfinger ED, Braunewell K-H. Regional and cellular distribution of neural visinin-like protein immunoreactivities (VILIP-1 and VILIP-3) in human brain. *J Neurocytol.* 1999;28:655–662.
- 120.**Nakano A, Terasawa M, Watanabe M, Usuda N, Morita T, Hidaka H. Neurocalcin, a novel calcium binding protein with three EF-hand domains, expressed in retinal amacrine cells and ganglion cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1992;186:1207–1211.
- 121.**De Raad S, Comte M, Nef P, Lenz SE, Gundelfinger ED, Cox JA. Distribution pattern of three neural calcium-binding proteins (NCS-1, VILIP and recoverin) in chicken, bovine and rat retina. *Histochem J.* 1995;27:524–535.
- 122.**Krishnan A, Venkataraman V, Fik-Rymarkiewicz E, Duda T, Sharma RK. Structural, biochemical, and functional characterization of the calcium sensor neurocalcin delta in the inner retinal neurons and its linkage with the rod outer segment membrane guanylate cyclase transduction system. *Biochemistry.* 2004;43:2708–2723.
- 123.**Kraut N, Frampton J, Graf T. Rem-1, a putative direct target gene of the Myb-Ets fusion oncoprotein in haematopoietic progenitors, is a member of the recoverin family. *Oncogene.* 1995;10:1027–1036.

- 124.**Gierke P, Zhao C, Linke B, Brackmann M, Heinemann U, Braunewell K-H. Expression analysis of members of the neuronal calcium sensor protein family: combining bioinformatics and Western blot analysis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;323:38–43.
- 125.**Mahloogi H, Gonzalez-Guerrico AM, De Cicco RL, Bassi DE, Goodrow T, Braunewell KH, Klein-Szanto AJP. Graduated decrease of VILIP-1 Expression during mouse skin tumor progression and its role in regulating tumor cell invasive behavior. *Cancer Res.* 2003;63:4997–5004.
- 126.**Ohya S, Horowitz B. Differential transcriptional expression of Ca²⁺ BP superfamilies in murine gastrointestinal smooth muscles. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002;283:1290–1297.
- 127.**Gierke P, Zhao C, Linke B, Brackmann M, Heinemann U, Braunewell K-H. Expression analysis of members of the neuronal calcium sensor protein family: combining bioinformatics and Western blot analysis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;323:38–43.
- 128.**Gonzalez Guerrico AM, Jaffer ZM, Page RE, Braunewell K-H, Chernoff J, Klein-Szanto AJP. Visinin-like protein-1 is a potent inhibitor of cell adhesion and migration in squamous carcinoma cells. *Oncogene.* 2005;24:2307–2316.
- 129.**Fu J, Fong K, Bellacosa A, Ross E, Apostolou S, Bassi DE, Jin F, Zhang J, Cairns P, de Caceres II, Braunewell KH, Klein-Szanto AJ. VILIP-1 downregulation in non-small cell lung carcinomas: mechanisms and prediction of survival. *PLoS ONE.* 2008;3:1698.
- 130.**Xie Y, Chan H, Fan J, Chen Y, Young J, Li W, Miao X, Yuan Z, Wang H, Tam PK, Ren Y. Involvement of visinin-like protein-1 (VSNL-1) in regulating proliferative and invasive properties of neuroblastoma. *Carcinogenesis.* 2007;28:2122–2130.
- 131.**Zozulya S, Stryer L. Calcium-myristoyl protein switch. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89:11569–11573.
- 132.**Ames JB, Tanaka T, Stryer L, Ikura M. Portrait of a myristoyl switch protein. *Curr Opin Struct Biol.* 1996;6:432–438.

- 133.** Tanaka T, Ames JB, Harvey TS, Stryer L, Ikura M. Sequestration of the membrane-targeting myristoyl group of recoverin in the calcium-free state. *Nature*. 1995;376:444–447.
- 134.** Kobayashi M, Takamatsu K, Saitoh S, Nogushi T. Myristoylation of hippocalcin is linked to its membrane association properties. *J Biol Chem*. 1993;268:18898–18904.
- 135.** Ladant D. Calcium and membrane binding properties of bovine neurocalcin delta expressed in *Escherichia coli*. *J Biol Chem*. 1995;270:3179–3185.
- 136.** Lenz SE, Braunewell KH, Weise C, Nedlina-Chittka A, Gundelfinger ED. The neuronal EF-hand $\text{Ca}(2+)$ -binding protein VILIP: interaction with cell membrane and actin-based cytoskeleton. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996;225:1078–1083.
- 137.** Spilker C, Dresbach T, Braunewell K-H. Reversible translocation and activity-dependent localization of the calcium-myristoyl switch protein VILIP-1 to different membrane compartments in living hippocampal neurons. *J Neurosci*. 2002b;22:7331–7339.
- 138.** Ivings L, Pennington SR, Jenkins R, Weiss JL, Burgoyne RD. Identification of Ca^{2+} -dependent binding partners for the neuronal calcium sensor protein neurocalcin delta: interaction with actin, clathrin and tubulin. *Biochem J*. 2002;363:599–608.
- 139.** Teruel MN, Meyer T. Translocation and reversible localization of signaling proteins: a dynamic future for signal transduction. *Cell*. 2000;103:181–184.
- 140.** Jheng FF, Wang L, Lee L, Chang LS. Functional contribution of Ca^{2+} and Mg^{2+} to the intermolecular interaction of visinin-like proteins. *Protein J*. 2006;25:250–256.
- 141.** Burgoyne RD, Weiss JL. The neuronal calcium sensor family of Ca^{2+} -binding proteins. *Biochem J*. 2001;353:1–12.
- 142.** Burgoyne RD. Neuronal calcium sensor proteins: generating diversity in neuronal Ca^{2+} signalling. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8:182–193.
- 143.** Braunewell K-H, Spilker C, Behnisch T, Gundelfinger ED. The neuronal calcium-sensor protein VILIP modulates cyclic AMP accumulation in stably transfected C6 glioma cells: amino-terminal myristoylation determines functional activity. *J Neurochem*. 1997;68:2129–2139.

- 144.**Braunewell K-H, Gundelfinger ED. Low level expression of calcium-sensor protein VILIP induces cAMP- dependent differentiation in rat C6 glioma cells. *Neurosci Lett*. 1997;234:139–142.
- 145.**Lin L, Braunewell KH, Gundelfinger ED, Anand R. Functional Analysis of Calcium-Binding EF-Hand Motifs of Visinin-like Protein-1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002b;296:827–832.
- 146.**Dai FF, Zhang Y, Kang Y, Wang Q, Gaisano HY, Braunewell KH, Chan CB, Wheeler MB. The neuronal Ca²⁺ sensor protein visinin-like protein-1 is expressed in pancreatic islets and regulates insulin secretion. *J Biol Chem*. 2006;281:21942–2153.
- 147.**Boekhoff I, Braunewell K-H, Andreini I, Breer H, Gundelfinger ED. The calcium-binding protein VILIP in olfactory neurons: regulation of second messenger signaling. *Eur J Cell Biol*. 1997;72:151–158.
- 148.**Wickborn C, Klein-Szanto AJ, Schlag PM, Braunewell KH. Correlation of visinin-like-protein-1 expression with clinicopathological features in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Mol Carcinog*. 2006;45:572–581.
- 149.**Schuman EM, Madison DV. A requirement for the intercellular messenger nitric oxide in long-term potentiation. *Science*. 1991;254:1503–1506.
- 150.**Telegdy G. The action of ANP, BNP and related peptides on motivated behavior in rats. *Rev Neurosci*. 1994;5:309–315.
- 151.**Monfort P, Munoz MD, Kosenko E, Felipe V. Long-term potentiation in hippocampus involves sequential activation of soluble guanylate cyclase, cGMP-dependent protein kinase, and cGMP-degrading phosphodiesterase. *J Neurosci*. 2002;22:10116–10124.
- 152.**Brackmann M, Schuchmann S, Anand R, Braunewell K-H. Neuronal Ca²⁺ sensor protein VILIP-1 affects cGMP signalling of guanylyl cyclase B by regulating clathrin-dependent receptor recycling in hippocampal neurons. *J Cell Sci*. 2005;118:2495–2505.
- 153.**Lin L, Jeanclos EM, Treuil M, Braunewell KH, Gundelfinger ED, Anand R. The Calcium Sensor Protein Visinin-like Protein-1 Modulates the Surface Expression and Agonist-Sensitivity of the $\alpha 4\beta 2$ Nicotinic Acetylcholine Receptor. *J Biol Chem*. 2002a;277:41872–41878.

- 154.** Zhao C, Braunewell K-H. Expression of the neuronal calcium sensor VILIP-1 in the rat hippocampus. *Neuroscience*. 2008;153:1202–1212.
- 155.** Carrion AM, Link WA, Ledo F, Mellstrom B, Naranjo JR. DREAM is a Ca^{2+} -regulated transcriptional repressor. *Nature*. 1999;398:80–84.
- 156.** Link WA, Ledo F, Torres B, Palczewska M, Madsen TM, Savignac M, Albar JP, Mellstrom B, Naranjo JR. Day-night changes in downstream regulatory element antagonist modulator/potassium channel interacting protein activity contribute to circadian gene expression in pineal gland. *J Neurosci*. 2004;24:5346–5355.
- 157.** Mellstrom B, Savignac M, Gomez-Villafuertes R, Naranjo JR. Ca^{2+} -operated transcriptional networks: molecular mechanisms and in vivo models. *Physiol Rev*. 2008;88:421–449.
- 158.** Mercer EA, Korhonen L, Skoglosa Y, Olsson PA, Kukkonen JP, Lindholm D. NAIP interacts with hippocalcin and protects neurons against calcium-induced cell death through caspase-3-dependent and -independent pathways. *EMBO J*. 2000;19:3597–3607.
- 159.** Lindholm D, Mercer EA, Yu LY, Chen Y, Kukkonen J, Korhonen L, Arumae U. Neuronal apoptosis inhibitory protein: Structural requirements for hippocalcin binding and effects on survival of NGF-dependent sympathetic neurons. *Biochim Biophys Acta*. 2002;1600:138–147.
- 160.** Korhonen L, Hansson I, Kukkonen JP, Brannvall K, Kobayashi M, Takamatsu K, Lindholm D. Hippocalcin protects against caspase-12-induced and age-dependent neuronal degeneration. *Mol Cell Neurosci*. 2005;28:85–95.
- 161.** Masuo Y, Ogura A, Kobayashi M, Masaki T, Furuta Y, Ono T, Takamatsu K. Hippocalcin protects hippocampal neurons against excitotoxin damage by enhancing calcium extrusion. *Neuroscience*. 2007;145:495–504.
- 162.** An WF, Bowlby MR, Betty M, Cao J, Ling HP, Mendoza G, Hinson JW, Mattsson KI, Strassle BW, Trimmer JS, Rhodes KJ. Modulation of A-type potassium channels by a family of calcium sensors. *Nature*. 2000;403:553–556.
- 163.** Weiss JL, Archer DA, Burgoyne RD. NCS-1/Frequenin functions in an autocrine pathway regulating Ca^{2+} channels in bovine adrenal chromaffin cells. *J Biol Chem*. 2000;275:40082–40087.

- 164.**O’Callaghan DW, Hasdemir B, Leighton M, Burgoyne RD. Residues within the myristoylation motif determine intracellular targeting of the neuronal Ca²⁺ sensor protein KChIP1 to post-ER transport vesicles and traffic of Kv4 K⁺ channels. *J Cell Sci.* 2003b;116:4833–4845.
- 165.**Haynes LP, Fitzgerald DJ, Wareing B, O’Callaghan DW, Morgan A, Burgoyne RD. Analysis of the interacting partners of the neuronal calcium-binding proteins L-CaBP1, hippocalcin, NCS-1 and neurocalcin delta. *Proteomics.* 2006;6:1822–1832.
- 166.**Coussen F, Perrais D, Jaskolski F, Sachidhanandam S, Normand E, Bockaert J, Marin P, Mulle C. Co-assembly of two GluR6 kainate receptor splice variants within a functional protein complex. *Neuron.* 2006;47:555–566.
- 167.**Mammen A, Simpson PJ, Nighorn A, Imanishi Y, Palczewski K, Ronnett GV, Moon C. Hippocalcin in the olfactory epithelium: a mediator of second messenger signaling. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;322:1131–1139.
- 168.**Palmer CL, Lim W, Hastie PG, Toward M, Korolchuk VI, Burbidge SA, Banting G, Collingridge GL, Isaac JT, Henley JM. Hippocalcin functions as a calcium sensor in hippocampal LTD. *Neuron.* 2005;47:487–494.
- 169.** Salou, M., Nicol, B., Garcia, A., Laplaud, D.-A. (2015). Involvement of CD8⁺ T Cells in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Immunology*, 6(November), 2–10.
- 170.**Feng, J., Ontaneda, D. Treating primary-progressive multiple sclerosis: potential of ocrelizumab and review of B-cell therapies. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease, Volume 7*, 2017. 31–45.
- 171.**Brand-Schieber, E., ve Werner, P. Calcium channel blockers ameliorate disease in a mouse model of multiple sclerosis. *Experimental Neurology*, 2004, 189(1), 5–9

9. EKLER

9.1 EK-1 EDSS Skalası

FONKSİYONEL SİSTEMLER

Piramidal Fonksiyonlar

0. Normal

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

Serebellar Fonksiyonlar

0. Normal

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

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

Beyin Sapı Fonksiyonları

0. Normal

- 1. Yalnızca bulgular**

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

Duyusal Fonksiyonlar

0. Normal

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

9. Bilinmeyen

Barsak ve Mesane Fonksiyonları

0. Normal

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

6. Mesane ve barsak fonksiyonunun kaybı

9.Bilinmeyen

Görsel (ya da Optik) Fonksiyonlar

0. Normal

1. Düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/30'dan iyi olduğu skotom

2. Kötü gözde maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/30 - 20/59 arasında

3. Kötü gözde geniş skotom, ya da görme alanında derecede azalma ancak maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/60 ile 20/99 arasında

4. Kötü gözde görme alanında belirgin azalma ve maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/100- 20/200 arasında; 3. derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 veya daha az

5. Kötü gözde düzeltilmiş maksimum görme keskinliği 20/200'den az; 4. derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 veya daha az

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

9.Bilinmeyen

Serebral (ya da Mental) Fonksiyonlar

0. Normal

1. Yalnızca mood bozukluğu (DSS skorunu etkilemez)

2. Mental fonksiyonlarda hafif azalma

3. Mental fonksiyonlarda orta derecede bozulma

4. Mental fonksiyonlarda ileri derecede bozulma(orta dereceli kronik beyin sendromu)

5. Demans ya da kronik beyin sendromu

9. Bilinmeyen

Diğer Fonksiyonlar

0. Yok

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

9. Bilinmeyen

EDSS (EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE) GENİŞLETİLMİŞ
ÖZÜRLÜLÜK DURUMU DERECESİ

• 0. 0: Normal Nörolojik inceleme (fonksiyonel sistemlerin [FS] tümünde 0derece)

- 1. 0: Özürlülük yok, birden fazla FS'de minimal bulgu (derece 1.)
- 2. 0: Bir FS'de minimal özürlülük (bir FS 2. Basamak; diğerleri 0 ya da 1).
- 2. 5: İki FS'de minimal özürlülük (iki FS 2. Derece, diğerleri 0 ya da 1)
- 3. 0: Bir FS'de orta derecede 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 ambulatuvar hasta.
- 3. 5: Tam ambulatuvar hasta, ancak bir FS'de orta derecede özürlülük (bir adet 2. derece) ve bir ya da iki FS 2. derece; veya beş FS 2. derecede (diğerleri 0 ya da 1)
- 4. 0: Yardımsız tam ambulatuvar hasta, bir FS'de 4. derece ağır özürlülük (diğerleri 0 veya 1) olmasına karşın hasta günün önemli bir bölümünde yardıma ihtiyaç duymaz. Geri kalan bölümünde hafif bir desteğe gereksinim duyar. Veya önceki basamakların limitlerini aşan daha küçük derecelerin kombinasyonları. 500 metreden daha uzun bir mesafeyi yardım almadan ve dinlenmeden yürüyebilir.
- 4. 5: Günün çoğuna yakın bir bölümünde yardımsız tam ambulatuvar 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 asacak 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 basına bir FSD de derece 5, diğerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini aşan kombinasyonları)
- 5. 5: Yardımsız ya da dinlenmeksizin yaklaşık 100 metre yürüyebilir; özürlülük günlük aktiviteleri engelleyecek kadar ağırdır. (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FSD de tek basına 5. derece, diğerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini aşan kombinasyonları)
- 6. 0: Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı ya da tek taraflı sabit destek (koltuk değneği, baston vb.) gerekir. (FS eşdeğerleri ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)

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