

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Bakırköy Bölgesi İstanbul İli Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nöroloji Kliniği

**RELAPSİNG-REMİTTİNG MULTİPLE SKLEROZ
HASTALARININ RELAPS VE REMİSYON
DÖNEMLERİNDE OKSİDATİF STRESİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Samet ÖNCEL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Dr. Musa ÖZTÜRK

İSTANBUL – 2014

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Bakırköy Bölgesi İstanbul İli Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nöroloji Kliniği

**RELAPSİNG-REMİTTİNG MULTİPLE SKLEROZ
HASTALARININ RELAPS VE REMİSYON
DÖNEMLERİNDE OKSİDATİF STRESİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Samet ÖNCEL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Dr. Musa ÖZTÜRK

Tezi Destekleyen Kurum: Bakırköy Akıl Hastanesi Vakfı

İSTANBUL - 2014

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Bakırköy Bölgesi İstanbul İli Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

TEZ DEĞERLENDİRME FORMU

ADI SOYADI: DR. SAMET ÖNCEL

UZMANLIK DALI: NÖROLOJİ

TEZİN ADI: RELAPSİNG-REMİTTİNG TİP MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA
RELAPS VE REMİSYON DÖNEMLERİNDE OKSİDATİF STRESİN ARAŞTIRILMASI

1-Sayfa Sayısı:	: 74
2-Tablo Sayısı	: 16
3-Şekil Sayısı:	: 8
4-İstatistik Sayısı:	: 7
5-Literatür Sayısı ve Faydalanma Durumu	: BAŞARILI
6-Yazı Tertibi	: BAŞARILI
7-Konuyu Anlatma ve Konuya Hakimiyet	: BAŞARILI
8-İncelemenin Bilimsel Bakımdan Tutumu	: BAŞARILI
9-Orijinal Olup Olmadığı	: ORJİNAL

SONUÇ: BAŞARILI

TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ

Üye
Doç. Dr. Sevim BAYBAŞ
B.Köy Prof. Dr. Mazhar Osman
Ruh Sağlığı ve Sinir Hast. Eğt ve Arş Hast.
Nöroloji Kliniği Koordinatörü
Eğitim ve İdari Sorumlusu
Sicil No: 29644

Üye
Doç. Dr. Aysun SOYSAL
Prof. Dr. Mazhar Osman
Ruh Sağlığı ve Sinir Hast. Eğt. ve Arş Hast.
Nöroloji Kliniği Koordinatörü
Eğitim Görevlisi
Sicil No: 28421

Üye
Doç. Dr. H.Dilek ATAĞLI
B.Köy Prof. Dr. Mazhar Osman
Ruh Sağlığı ve Sinir Hast. Eğt ve Arş Hast.
Nöroloji Kliniği Koordinatörü
Eğitim Görevlisi
Sicil No: 31930

ONAY
...../.....2014
Doç. Dr. Murat ERKİRAN
Başhekim

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, asistanı olmaktan onur duyduğum çok değerli hocam, Klinik Şefim Doç. Dr. Sevim BAYBAŞ'a,

Engin sabır ve hoşgörüsü ile her zaman yanımda olan, tezimin tüm aşamalarında büyük bir özveriyle bana yol gösteren, 4 yıl boyunca asistanı olduğum için kendimi şanslı hissettiğim çok değerli tez danışmanım Uz. Dr. Musa ÖZTÜRK'e,

Eğitimime katkılarından dolayı Doç. Dr. Baki ARPACI' ya, 3. Nöroloji Klinik Şefi Doç. Dr. Aysun SOYSAL' a ve 1. Nöroloji Klinik Şefi Doç. Dr. H. Dilek ATAĞLI' ya,

Bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan asistanları olmaktan büyük mutluluk duyduğum değerli uzmanlarım Dr. Yavuz ALTUNKAYNAK, Dr. Ayten DIRICAN, Dr. Belgin MUTLUAY, Dr. Hayriye KÜÇÜKOĞLU, Dr. Ayhan KÖKSAL ve Dr. M. Vedat SÖZMEN' e,

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım ve çok özleyeceğim değerli asistan arkadaşlarım Arzu, Fazilet, Sevilay, Nesrin, Didem, Harika, Özlem, Ekim, Burcu, Eugeniu, Nurhan, Zerrin, Selma, Fulya, Aslı, Özge ve rotasyonier psikiatri asistanı arkadaşlarıma,

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum tüm klinik şefleri ve uzman doktorlara, asistanlığım boyunca bilgilerinden her zaman faydalandığım radyoloji uzmanları sayın Dr. Hakan SELÇUK ve Dr. Batuhan KARA'ya,

Eğitimim boyunca bir ekip olarak keyifle çalıştığımız, başta Serap Hemşire olmak üzere tüm 2. Nöroloji hemşireleri ve personellerine, tüm EEG, EMG, yoğun bakım, poliklinik hemşireleri ve personellerine, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm acil ekibine,

Son olarak sevgisi ve sabrıyla zor günlerimde her zaman yanımda olan sevgili eşime ve aileme,

Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Samet ÖNCEL

İstanbul- 2014

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ.....	ii
II. İÇİNDEKİLER	iii
III. ÖZET	v
IV. ABSTRACT	vii
V. KISALTMALAR.....	ix
VI. TABLOLAR LİSTESİ	x
VII. ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.3. Etyoloji ve Genetik	4
2.4 İMMUNOPATOGENEZ	5
2.5 TANI	10
2.6. KLİNİK ÖZELLİKLER.....	14
2.7. TEDAVİ.....	17
2.8. OKSİDATİF STRES VE ANTİOKSİDANLAR.....	19
2.8.1. Reaktif Oksijen Türleri (ROS)	19
2.8.2. Reaktif Nitrojen Türleri (NO, NO ₂ , NO ⁺).....	20
2.8.3. Serbest Radikal Üretim Kaynakları.....	20
2.8.4. Serbest Radikallerin Lipidlere Etkileri.....	21
2.8.5. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri	22
2.8.6. Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri	22
2.8.7. Serbest radikallerin DNA ya etkileri	22
2.8.8. Antioksidan Savunma Sistemleri	22
2.9. OKSİDATİF STRESİN MS PATOFİZYOLOJİSİNDEKİ ROLÜ	25
2.10. PARAOKSONAZ (PON) AKTİVİTESİ	28
2.11. TOTAL OKSİDAN SEVİYE (TOS)-TOTAL ANTİOKSİDAN SEVİYE (TAS)	29
2.12. OKSİDATİF STRES İNDEKSİ (OSİ).....	30
3. GEREÇ- YÖNTEM.....	31

İSTATİSTİKSEL ANALİZ	34
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	64
7. KAYNAKLAR	66
EKLER.....	74
Ek-1	74

III. ÖZET

RELAPSİNG-REMITTING MULTİPLE SKLEROZ HASTALARININ RELAPS VE REMİSYON DÖNEMLERİNDE OKSİDATİF STRESİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Samet ÖNCEL

AMAÇ: Multipl skleroz, merkezi sinir sisteminde demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyonla seyreden otoimmün, kronik inflamatuvar ve dejeneratif bir hastalıktır. Serbest radikallerin, protein, lipid ve nükleik asitler gibi hücrelerin major komponentlerine zarar vermesi sonucu myelin kaybı ve aksonal dejenerasyonun gösterilmesi; son yıllarda oksidatif stresi hastalık patogeneğinde suçlanan önemli hedeflerden biri yapmıştır. Çalışmamızda relapsing-remitting MS (RR-MS) hastalarında relaps ve remisyon dönemlerinde, organizmadaki oksidatif stresin kabaca toplamını yansıtan serum total oksidan seviye (TOS), total antioksidan seviye (TAS), oksidatif stres indeksi (OSİ) ve bir antioksidan enzim olan paraoksonaz (PON) düzeyine bakmayı planladık. Böylece atak ve atak dışı dönemde oksidatif stres ve antioksidan düzeylerinde oluşabilecek değişimlerin atak belirlemede bir kriter ve antioksidan kullanımı için belirleyici olabileceğini düşündük.

YÖNTEM: Çalışmamıza; Bakırköy Ord. Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi nöroloji kliniğinde McDonald kriterlerine göre kesin relapsing remitting multipl skleroz (RR-MS) tanısı alan ve yeni atak geçirdiği tespit edilen 24 hasta aldık. Kontrol grubuna da herhangi bir hastalığı olmayan, yaş ve cinsiyet açısından hasta grubumuzla uyumlu 24 sağlıklı gönüllü aldık. Sağlıklı grupta bir kez; hastalarda relaps ve remisyon dönemlerinde olmak üzere iki kez, paraoksonaz ve TAS/TOS ölçümleri yapıldı. İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı.

BULGULAR: Çalışma grubu olguların yaş ortalaması $36,04 \pm 10,21$ iken kontrol grubu olguların yaş ortalaması $33,96 \pm 9,65$ saptandı. Çalışma grubu olguların %58,3'ü (n=14) kadın, %41,7'si (n=10) erkek iken; kontrol grubu olguların %54,2'si (n=13) kadın, %45,8'i (n=11) erkekti. Hastaların atak sırasındaki TAS ölçümleri ortalaması $1,44 \pm 0,21$, remisyonadaki TAS ölçümleri ortalaması $1,44 \pm 0,27$ ve kontrol grubu olguların TAS ölçümleri ortalaması $1,48 \pm 0,52$ saptandı. Gruplara göre olguların TAS ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Hastaların atak sırasındaki TOS ölçümleri ortalaması $5,99 \pm 4,10$, remisyonadaki TOS ölçümleri ortalaması $6,99 \pm 4,95$ ve kontrol grubu olguların TOS ölçümleri ortalaması $6,82 \pm 4,01$ saptandı. Gruplara göre olguların TOS ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Hastaların atak sırasındaki OSİ ölçümleri ortalaması $0,41 \pm 0,23$, remisyonadaki OSİ ölçümleri ortalaması $0,48 \pm 0,28$ ve kontrol grubu olguların ortalaması $0,43 \pm 0,17$ saptandı. Gruplara göre olguların OSİ ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Hastaların atak sırasındaki PON ölçümleri ortalaması $192,17 \pm 133,22$, remisyonadaki PON ölçümleri ortalaması $189,29 \pm 127,68$ ve kontrol grubu olguların ortalaması $196,17 \pm 145,84$ saptandı. Gruplara göre olguların PON ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Hastalık süresi ile atak ve remisyon TOS, OSİ ve PON değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmazken,

remisyon TAS değeri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (r:0,435; p=0,034).

SONUÇ: Çalışmamız sonucunda oksidatif stres göstergesi olan TOS ve OSİ ile organizmanın antioksidan aktivitesini gösteren TAS ve PON' un RR-MS hastalarının atak ve remisyon dönemlerini belirlemede rolü olmadığı sonucuna vardık. Literatür bilgileri ışığında oksidatif stresin ilerleyici MS formlarının patogenezinde daha önemli olduğu düşünülebilir. Çalışmamızda hastalık süresi arttıkça remisyon TAS değerindeki artışın gösterilmesi, SP-MS çalışmalarında antioksidan cevabı gösteren moleküllerin düşük bulunması ile birlikte değerlendirildiğinde; TAS veya antioksidan cevabı gösterecek moleküllerin seviyesinin izlenmesinin RR-MS' den SP-MS' e geçişte yol gösterici olabileceğini düşündük.

Anahtar Kelimeler: Multipl Skleroz, Oksidatif Stres, TAS, TOS, OSİ, PON

İletişim Adresi: sametancel@yahoo.com

IV. ABSTRACT

INVESTIGATION OF OXIDATIVE STRESS IN RELAPSE AND REMISSION PERIODS OF THE PATIENTS WITH RELAPSING REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS

Samet ONCEL M.D.

OBJECTIVE: Multiple sclerosis is an autoimmune, chronic inflammatory and degenerative disease that progresses with demyelination and axonal degeneration in central nervous system. The demonstration of the fact that myelin loss and axonal degeneration occur due to damage by free radicals to the essential components of the cells such as protein, lipid and nucleic acids has made oxidative stress one of the major factors accepted responsible for the pathogenesis of the disease. In our study, we planned to investigate the levels of serum total oxidant status (TOS) indicating the approximate sum of oxidative stress in the organism, total antioxidant status (TAS), oxidative stress index (OSI) and paraoxonase (PON) as an antioxidant enzyme in the relapse and remission periods of the patients with relapsing-remitting MS (RR-MS). Consequently, we have concluded that determining the potential changes in oxidative stress and antioxidant levels that may occur during relapse and remission periods may be a criterium in predicting probable relapses and an indicator for use of antioxidants.

METHOD: Our study included 24 patients that received definitive diagnosis of relapsing-remitting multiple sclerosis (RR-MS) according to the criteria of McDonald and that were detected to suffer a recent urgent relapse in the Neurology Clinic, Bakirkoy Ord. Prof. M.D. Mazhar Osman Mental Health and Neurological Diseases Education and Research Hospital. Our control included 24 patients without any disease that are compatible with our patient group in terms of age and gender. Paraoxonase and TAS/TOS levels were tested once in the healthy group and twice in the relapse and remission periods of the patient group. Statistical analyses were performed using NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA).

RESULTS: Mean age of the study group cases was $36,04 \pm 10,21$ while control group cases had a mean age of $33,96 \pm 9,65$. The study group was composed of 58,3% female (n=14) and 41,7% male (n=10) cases while control group cases were 54,2% female and 45,8% male. In the patients; mean values of TAS measurements found during relapse and remission were respectively $1,44 \pm 0,21$ and $1,44 \pm 0,27$ while mean value of TAS measurements in the control group was detected $1,48 \pm 0,52$. No statistically significant difference was found between TAS measurements of the case groups. In the patients, mean values of TOS measurements during relapse and remission were encountered respectively $5,99 \pm 4,10$ and $6,99 \pm 4,95$ while mean value of TOS measurements in the control group was found $6,82 \pm 4,01$. No statistically significant difference was found between TOS measurements of the case groups. In the patients; mean values of OSI measurements found during relapse and remission were respectively $0,41 \pm 0,23$ and $0,48 \pm 0,28$ while mean value of TAS measurements in the control group was detected $0,43 \pm 0,17$. No statistically significant difference was found between OSI measurements of the case groups. In the patients, mean values of PON measurements during relapse and remission were encountered respectively

192,17±133,22 and 189,29±127,68 while mean value of PON measurements in the control group was found 196,17±145,84. No statistically significant difference was found between PON measurements of the case groups. No significant correlation was found between duration of disease and TOS, OSI and PON values during relapse and remission whereas a positive statistically significant correlation was encountered between duration of disease and TAS value during remission ($r:0,435$, $p=0.034$).

CONCLUSION: We have concluded according to the results of our study that TOS and OSI as the indicators for oxidative stress beside TAS and PON as the indicators for antioxidant levels of the organism don't play a role in predicting relapse and remission periods of the patients with RR-MS. It may be considered in the light of literature data that oxidative stress is more important in pathogenesis of progressive MS forms. When demonstration of the fact that TAS value during remission increases as duration of disease increases, is evaluated concurrently with reduced levels of molecules that show antioxidant response in SP-MS studies; we concluded that monitoring levels of TAS or the molecules that will show antioxidant response may be predictive in conversion from RR-MS to SP-MS.

Key Words: Multiple Sclerosis, Oxidative Stress, TAS, TOS, OSI, PON

Contact: sametoncel@yahoo.com

V. KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
EAE	: Deneyisel otoimmun ensefalomyelit
EDSS	: Expanded Disability Status Scale
GPX	: Glutasyon peroksidaz
HDL	: High density lipoprotein
ICAM-1	: Intersellüler adhezyon molekülü-1
IFN-γ	: İnterferon-gamma
IL	: İnterlökin
KBB	: Kan-beyin bariyeri
KIS	: Klinik izole sendrom
LDL	: Low density lipoprotein
LFA-1	: Lenfosit fonksiyonu ilişkili antijen-1
MBP	: Miyelin bazik protein
MMP	: Matriks metalloproteinaz
MS	: Multipl Skleroz
MSS	: Merkezi sinir sisitemi
Nrf-2	: Nükleer eritroid 2 ile ilişkili faktör
OSİ	: Oksidatif stres indeksi
PP-MS	: Primer Progresif Multipl Skleroz
PON	: Paraoksonaz
RNS	: Reaktif nitrojen radikalleri
RR-MS	: Relapsing-remitting tip Multipl skleroz
ROS	: Reaktif oksijen radikalleri
S1P	: Sfingozin 1 fosfat
SEP	: Somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller
SP-MS	: Sekonder progresif multipl skleroz
TAS	: Total antioksidan seviye
TNF-α	: Tumor nekroze edici faktör alfa
TOS	: Total oksidan seviye
VCAM-1	: Vasküler hücre adhezyon molekülü-1
VEP	: Vizüel uyarılmış potansiyeller
VLA-4	: Çok geç aktivasyon molekülü-4

VI. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: SSS hasarına yol açabilen immün mekanizmalar	8
Tablo 2: Mc Donald kriterleri	11
Tablo 3: Alansal ve zamansal yayılım ile ilgili MRG kriterleri (McDonald 2001,2005).....	12
Tablo 4: Revize (2010) Mc Donald kriterleri	13
Tablo 5: Gruplara Göre Yaş ve Cinsiyet Değerlendirmeleri	35
Tablo 6: Çalışma Grubu olgularda; hastalığı tanımlayıcı parametrelere ilişkin dağılımlar	36
Tablo 7: Çalışma Grubu Olguların Atak Sırasındaki Ölçümleri ile Kontrol Grubunun Ölçümlerinin Değerlendirilmesi.....	38
Tablo 8: Çalışma Grubu Olguların Remisyonadaki Ölçümleri ile Kontrol Grubunun Ölçümlerinin Değerlendirilmesi.....	39
Tablo 9: Çalışma Grubu Olguların Atak Sırasındaki ve Remisyonadaki Ölçümlerine İlişkin Değerlendirmeler	41
Tablo 10: Atak Sayısına Göre Atak ve Remisyon Anındaki TAS, TOS, OSİ ve PON Ölçümlerine İlişkin Değerlendirmeler	42
Tablo 11: Atak Sayısına Göre Atak ve Remisyon Anındaki TAS, TOS, OSİ ve PON Ölçümlerin Değişimlerine İlişkin Değerlendirmeler	44
Tablo 12: Atak ve Remisyon Anındaki TAS, TOS, OSİ ve PON Ölçümleri ile Yaş, Hastalık Süresi, Atak Sayısı ve Kan Alınma Zamanı İlişkisi	45
Tablo 13: Atak ve Remisyon Anındaki EDSS Skoru ile TAS, TOS, OSİ ve PON Ölçümleri İlişkisi	48
Tablo 14: Atak ve Remisyon Anındaki TAS, TOS, OSİ ve PON Ölçümlerinin Cinsiyetlere Göre Değerlendirilmesi	48
Tablo 15: Lezyon Yerine Göre Atak ve Remisyon Anındaki TAS, TOS, OSİ ve PON Ölçümlerine İlişkin Değerlendirmeler	50
Tablo 16: Başlangıç Semptomuna Göre Atak ve Remisyon Anındaki TAS, TOS, OSİ ve PON Ölçümlerine İlişkin Değerlendirmeler	51

VII. ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: MS immunopatogenezi gösteren diyagram	9
Şekil 2: Oksidatif stres ve moleküler hasar	21
Şekil 3: Cinsiyet Dağılımı.....	35
Şekil 4: Atak sayıları dağılımı	37
Şekil 5: Atak başlangıç semptomlarına ilişkin dağılımlar	37
Şekil 6: Lezyon yerlerine ilişkin dağılımlar	38
Şekil 7: TAS, TOS, OSİ, POS değerlerinin gruplara göre dağılımı	40
Şekil 8: Hastalık süresi ile remisyonadaki TAS ölçümleri ilişkisi	47

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multiple Skleroz (MS) genç erişkinlerde görülen, genellikle alevlenme ve düzelmelerle seyreden, merkezi sinir sistemini (MSS) farklı lokalizasyonlarda etkileyen, genetik ve çevresel etmenlerin karmaşık etkileşimleri sonucu oluştuğu varsayılan, olasılıkla otoimmün inflamatuvar, demyelinizasyon ve akson kaybı ile seyreden ve yaşam kalitesini sınırlayan kronik bir hastalıktır. Genç erişkinlerde travmadan sonra en sık görülen nörolojik özürlülük sebebi olan MS, MSS' ni etkileyen demyelinizan hastalıklar içerisinde en sık görülenidir. Son zamanlara kadar beyaz cevher hastalığı olduğu düşünülse de, artık hem beyaz hem gri cevheri etkilediği bilinmektedir.

MS'de lezyonların histopatolojisi; fokal enflamasyon, demyelinizasyon, oligodendrosit (OG) kaybı, remyelinizasyon ve reaktif astrogliazisidir. Hastalıkta immün aracılı hasarın özel hedefinin şu an için oligodendrosit ve myelin olduğu bilinmektedir. Doku hasarının primer sebebi, aktive T hücreleri, mikroglia-makrofajlardan salgılanan sitokinlerdir. Miyelin ve oligodendrosit hasarına katkıda bulunan diğer faktörler arasında; reaktif oksijen ya da nitrojen türevlerinin oluşumu, glutamat gibi eksitatör aminoasitlerin üretimi, kompleman komponentlerinin aktivasyonu, matrix metalloproteinazlar (MMP) ve benzeri proteolitik ve lipolitik enzimlerin salınımı ve T hücre kökenli hasarlanmalar sayılabilir.

MS ve deneysel otoimmün ensefalomyelitte (EAE) yapılan çalışmalar; oksidatif stresin MS patogeneziindeki inflamatuvar olaylarda rol aldığını düşündürmektedir. Oksidatif stresi oluşturan ve esas olarak makrofajlarda üretilen reaktif oksijen (ROS) ve nitrojen radikallerinin (RNS) demyelinizasyon ve aksonal hasardan sorumlu faktörler arasında olduğu düşünülmektedir. MS' deki doku hasarında potansiyel role sahip olan reaktif oksijen ve nitrojen radikalleri inflamatuvar sürece cevap olarak üretilip, protein yapı ve fonksiyonunda değişiklik yaparak mitokondrial enzimleri etkiler ve ATP üretimini azaltırlar. Ayrıca serbest oksijen ve nitrojen radikalleri, nükleer transkripsiyon faktör-kappa β gibi önemli transkripsiyon faktörlerini aktive etmekte ve bu şekilde MS gelişimine katılan TNF-alfa, nitrik oksit sentaz (iNOS), ICAM-1, VCAM-1 gibi birçok genin ekspresyonunu artırmaktadır.

Yapılan çalışmalarda MS hastalarının BOS ve plazmalarında lipid peroksidasyon ürünlerinin arttığı, antioksidan enzimler olan süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz aktivitesinin eritrositlerde azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca MS plaklarının direkt incelenmesinde serbest radikal aktivitesinin arttığı, glutatyon, alfa tokoferol ve ürik asit gibi antioksidanların azaldığı gösterilmiştir.

Normal fizyolojik koşullarda organizma, eksojen ve endojen nedenlerle oluşan oksidatif stres ile mücadelede kompleks bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. Total oksidan seviye (TOS), organizmadaki oksidatif stresin kabaca toplamını yansıtmaktadır. Plazmadaki oksidan moleküllerin büyük bölümünü, reaktif oksijen ve nitrojen türevleri, homosistein, myeloperoksidazlar oluşturmaktadır. Total antioksidan seviye (TAS) ise plazmadaki antioksidan moleküllerin toplam antioksidan değerini yansıtmaktadır. Plazmadaki antioksidanlar genel olarak sinerjistik etki gösterdiği için total antioksidan seviyenin ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler vermektedir. MS hastalarında oksidan ve antioksidan moleküller üzerine yapılan beyin-omurilik sıvısı(BOS) ve plazma çalışmalarında farklı MS formlarında çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.

Bu bilgilerden yola çıkarak çalışmamızda relapsing-remitting MS (RR-MS) hastalarında relaps ve remisyon dönemlerinde, organizmadaki oksidatif stresin kabaca toplamını yansıtan serum total oksidan seviye (TOS), total antioksidan seviye (TAS), oksidatif stres indeksi (OSİ) ve bir antioksidan enzim olan paraoksonaz (PON) düzeyine bakmayı planladık. Böylece atak ve atak dışı dönemde oksidatif stres ve antioksidan düzeylerinde oluşabilecek değişimlerin atak belirlemede bir kriter ve antioksidan kullanımı için belirleyici olabileceğini ve tedavi yöntemlerine katkı sağlayabileceğini düşündük.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Multipl skleroz olgusuna dair en eski tanımlar 14. yüzyılda yaşayan St. Lidwina'ya aittir. Tarihi metinler MS ile birçok ortak özelliği olan bir hastalığa yakalandığını anlatmaktadır. Hastalığın patolojik tanımı ise ilk olarak 1838 yılında Robert Carswell ve 1841 yılında Jean Cruveilhier tarafından yapılmıştır. Carswell, anatomi atlasında lezyonların patolojisini tanımlamasına rağmen, hastalık ile ilgili herhangi bir klinik özellik kaydetmemiştir. Cruveilhier, hastalığın ayrıntılı nöropatolojik özelliklerini anlattığı 4 vaka yayınlamıştır. 1849 yılında ise Freidrich Theodore von Frerichs, hastalığın klinik ve patolojik özelliklerini açıklamış ve yaşayan olguda ilk klinik tanıyı koymuştur (1,2,3).

MS bugünkü anlamda klinik ve patolojik özellikleri ile ilk olarak 1868 yılında Jean-Martin Charcot tarafından tanımlanmıştır. Hastalığın anlaşılmasında büyük ilerlemeye yol açan Charcot, bu klinik rahatsızlığı 'sclérose en plaques' (plak sklerozu) olarak tanımlamış, hastalığın klinik ve patolojik özelliklerinin diğer hastalıklardan farklı olduğunu vurgulamıştır (4). 1933' te Rivers, Sprint, ve Berry, MS' in bir hayvan modeli olan Deneysel Otoimmün ensefalomyelit' i (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis, EAE) tanımlamışlar ve MS immünopatogenezinin anlaşılmasına önemli katkı sağlamışlardır (2).

1965 yılında Schumacher, hastalığın ilk olarak tanı kriterlerini belirlemiş, 1970 yılında Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) tedavisinin akut atakta iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilmiş ve 1980' li yıllarda immunsupresif tedaviler gündeme gelmiştir (2). Son yıllarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi görüntüleme yöntemleri ile beyin ve spinal korddaki lezyonların gösterilmesi hastalığın tanısında önemli ilerlemeler sağlamıştır. 1981 yılında Ian Young, MRG' nin MS teşhisinde uygulanmasını gösteren bir makale yayınlamış, sonraki yıllarda Grossman, Gadolinium- DPTA ajanı kullanarak bazı MRG lezyonlarının bu ajanı tutarken bazılarının tutmadığını saptamıştır. Gelişen MRG teknolojileri, hem hastalık seyrinin takibinde hem de tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde bu incelemeyi önemli hale getirmiştir.

2.2. Epidemiyoloji

Multipl skleroz hastalığının, kadınlarda, beyaz ırkta, ailesinde MS' li birey bulunanlarda ve sosyo ekonomik düzeyi gelişmiş toplumlarda daha sık görüldüğü düşünülmektedir. Semptomlar, hastaların 2/3' ünde 20- 40 yaş arası başlar. Semptomların 15 yaşından önce ve 50 yaşından sonra başlaması oldukça nadirdir (5,6,7).

MS, farklı coğrafik dağılım gösteren bir hastalıktır. Beyaz ırk ve Avrupa kökenlilerde daha sık görülmesine karşın, Asya kökenlilerde ve siyah ırkta daha az görülmektedir. Prevelans, kutuplar dışında ekvatorдан uzaklaşmakla orantılı bir şekilde artmaktadır. MS için yüksek riskli bölgeler; kuzey ve orta Avrupa, Amerika' nın kuzeyi, Kanada, Avustralya' nın güneyi ve Yeni Zelanda' dır. Bu bölgelerdeki prevelans, 30/100.000' den fazladır (8,9). Orta derecedeki riskli bölgeler; Avrupa' nın güneyi, Avustralya' nın kuzeyi, Güney Amerika, Güney Akdeniz bölgesi ve Güney Afrikadır. Düşük riskli bölgeler ise; Asya ve Afrika' nın geri kalan kısımları ve Meksika' dır. Bu bölgelerde prevelans, 5/100.000' den düşüktür (10). Ülkemizde MS epidemiyolojisi ile ilgili çalışmalar halen sürmektedir.

MS prevelansının düşük olduğu ülkelerden, yüksek olduğu ülkelere göç eden topluluklar üzerine birtakım epidemiyolojik çalışmalar yapılmıştır. Göç yaşı 15' in altında ise prevelans göç edilen ülkeye uymaktadır. 15 yaşından sonra göç edenlerde ise prevelans, terkedilen ülkeninki ile uyumludur. Bunun nedeninin, güneş ışığına maruz kalma, ısı ve nem değişiklikleri, beslenme alışkanlıkları, bakteriyel ya da viral enfeksiyöz ajanlar gibi çevresel faktörler ve genetik faktörlerin karmaşık etkileşimi sonucu olabileceği düşünülmektedir (2,11,12).

2.3. Etyoloji ve Genetik

MS etyolojisi halen net olarak bilinmemekle beraber hastalığın, genetik yatkınlığı olan bireylerde, başta viral enfeksiyonlar olmak üzere çevresel faktörlerin katkısıyla, MSS' de gelişen otoimmün yanıt sonucu oluştuğu düşünülmektedir (1,13).

Hastalıktaki ailevi kümeleşme genetik faktörlerin rolünü desteklemektedir. Hastaların birinci derece akrabaları için risk %3-5, ikinci ve üçüncü derece akrabaları

için %1.5-2.5 olarak tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda tek yumurta ikizlerinde MS görülme riski %25.9, çift yumurta ikizlerinde %2.4 olarak saptanmıştır (14).

Bunların dışında MS etyolojisine yönelik yapılan çalışmalarda, viral, bakteriyel enfeksiyonlar, beslenme alışkanlığı, kuyu suyu kullanımı, evcil hayvan besleme, travma, kaza veya ameliyat, kimyasal ajanlar, organik çözücüler, aşılar, gebelik, iklim koşulları gibi faktörler suçlanmış, fakat çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (15).

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 (6). 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 (16). Ayrıca ikiz çalışmalarında konkordansın mono ve dizigotik ikizlerde farklı olması, MS'in poligenik bir hastalık olduğunu düşündürmektedir (6).

Bazı HLA antijenlerinin MS'lilerde, kontrol grubuna göre yüksek saptanması, genetik yatkınlığı desteklemektedir. Bu çalışmalarda en önemli ilişki 6. kromozomun kısa kolundaki DR, DQ lokusundadır. Başlıca HLADR2, DR3, A3, B7, DR15, DQ6, DW2 MS'ten sorumlu gen için belirleyicidirler. En önemli ilişki HLADR2 ile. Ülkemizde yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesine rağmen en önemli ilişki DR2-DR4 ve DQ2-DR14 ile bulunmuştur (5,6,17,18,19).

2.4 İMMUNOPATOGENEZ

MS lezyonlarının temel özelliği, aksonun göreceli olarak korunduğu, myelin kılıfının yıkımı ile seyreden demyelinizasyondur. Demyelinizasyonun yanı sıra gelişen aksonal dejenerasyonun, nörolojik disabilitenin temel nedeni olduğu bilinmektedir. Bu yönüyle MS; inflamatuvar, demyelinizan ve nörodejeneratif bir hastalıktır (20). Akut ve kronik lezyonlarda şu olaylar gözlenir;

- Kan-beyin bariyeri (KBB) hasarı ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu,
- Oligodendrosit hasarı ve demyelinizasyon,
- Astrositoz,
- Akson hasarı,

-Sınırlı remyelinizasyon (21)

MSS de özellikle beyaz maddede, dağınık vaziyette, multipl, büyüklükleri milimetreden birkaç santime kadar değişebilen demyelinize plaklar dikkati çekmektedir. MS plakları, demyelinizasyon, değişik derecelerde aksonal hasar ve zamanla gelişen glial skar oluşmasının sonucudur. Lezyonlar beyinde daha çok periventriküler beyaz maddeyi tutmakla beraber, korteks ve derin gri maddeyi de etkileyebilir. Ayrıca beyin sapı, serebellum, optik sinir ve spinal kord sıklıkla tutulmaktadır. Yeni plaklar, devam eden inflamasyona bağlı pembe yada lipid parçalanmasına bağlı sarımsı beyaz renktedir. Kronik plaklar ise gliosis nedeniyle gri renktedir. MS plakları histolojik kriterlere göre; akut, kronik aktif, kronik sessiz ve gölge plak olarak sınıflandırılabilir (3,22).

MS'in etyolojisi halen net olarak bilinmemekle beraber, son yıllarda yapılan çalışmalar farklı immun mekanizmaların, demyelinizasyon ve aksonal hasarlanmadan sorumlu olduğunu göstermiştir. Genel kanı, MS'in akut inflamatuvar lezyonlar ve kan-beyin bariyeri (KBB) yıkımıyla başladığı şeklindedir. Lezyonların merkezinde kan damarlarının görülmesi bu görüşü desteklemektedir (23,24,25).

Kan-Beyin Bariyeri (KBB)

İmmun kökenli MSS inflamasyonu özgün morfolojik özelliklere sahip KBB nedeniyle periferik dokulardaki inflamasyondan farklıdır. Mitokondriden zengin bir yapı olması, endotelial hücrelerin sıkı bileşkelerle birbirine bağlanmış olması ve periferik endotel hücrelerine göre daha az pinositik veziküllere sahip olması, KBB nin yapısını özgün kılar. Kan-beyin bariyeri endotel hücreleri, perivasküler makrofajlar ve astrositik ayaklı sonlanmaların oluşturduğu kompleks bir yapıdır. İnflamatuvar durumlarda T hücreleri KBB yıkımına yol açan ve beyin parenkimi içine aktive lökosit girişini sağlayan kaskadı başlatırlar (26). 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 ayaklı çıkıntılar mevcuttur. Mikrogliyal 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 mikrogliyal stimüle edilir (27).

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 (28). 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. MMP lerin ayrıca myelin komponentlerinin proteolizi ve sitokin üretiminin regülasyonu gibi başka fonksiyonları da vardır (29,30).

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 proinflamatuar sitokinler üretir (31). Proinflamatuar sitokinlerin artışı ile nitrik oksit sentaz (iNOS) miktarında artış meydana geldiği saptanmıştır. NO ve serbest radikallerin sentezi ile sonuçlanan bu olay da MSS’ de sitotoksik etkiye sahiptir. NO’ nun in vitro olarak aksonlarda hasara yol açtığı saptanmıştır. İnflamasyon durumunda proinflamatuar 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 (32,33).

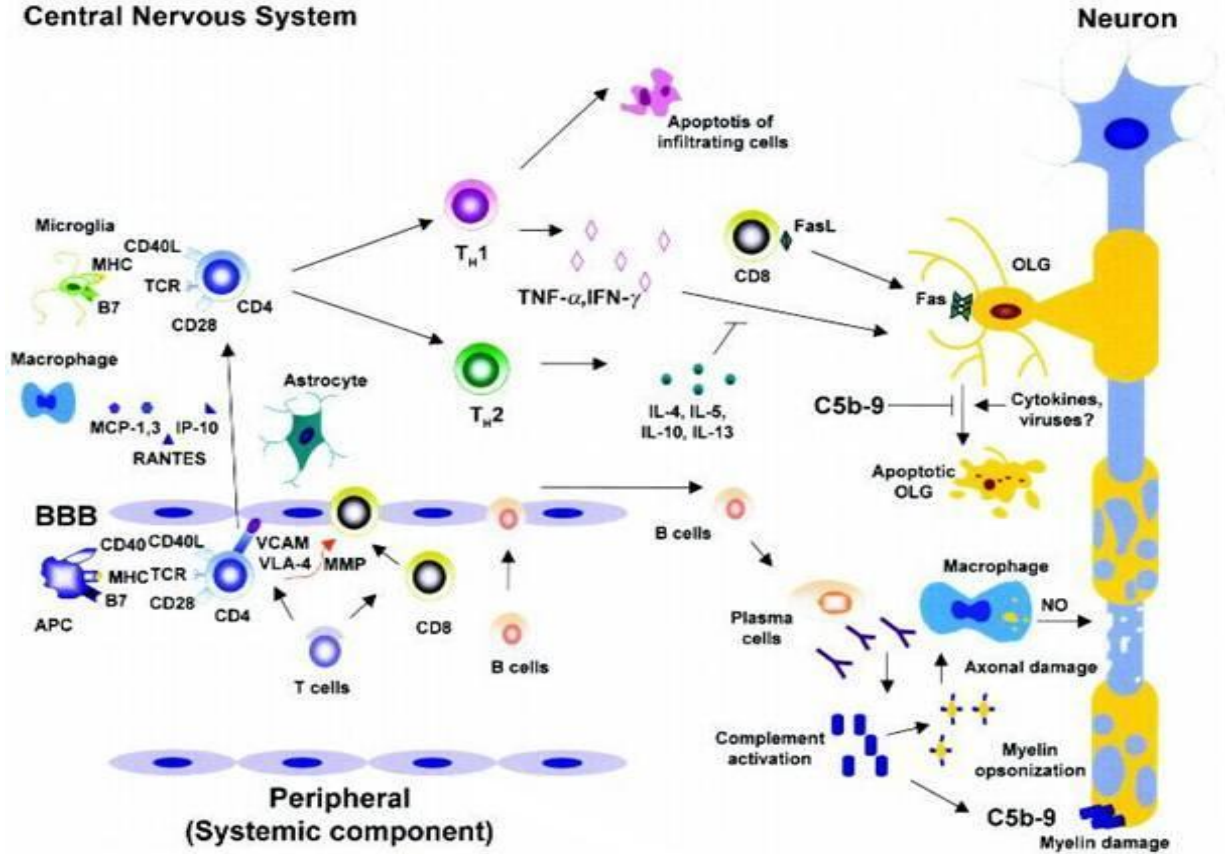
CD4 Th2 ve Th17 lenfositler ise IL-4, IL-6, IL-10, transforming growth faktör (TGF) gibi, proinflamatuvar durumu down regüle eden antiinflamatuvar sitokinleri üretir. Bu proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki denge ile immün reaksiyonlar düzenlenir (31).

Hümmoral immunitenin MS patogenezindeki rolünü araştıran çalışmalar B hücrelerinin önemini vurgulamaktadır. MS ile B hücreleri arasındaki ilişki 1950 yılında Kabat tarafından MS' li hastalarda intratekal immunglobulin sentezinin bildirilmesi ile ortaya konmuştur (34). 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. (35). MSS hasarı ve tamirinde rol alan mekanizmalar tablo 1-2 de özetlenmiştir.

Tablo 1: SSS hasarına yol açabilen immün mekanizmalar.

Hücre-aracılı sitotoksiste:
1- Antijen spesifik SSS reaktif CD8 ve CD4 T hücreleri
2- Non-antijen spesifik CD4 ve CD8 T hücreleri
3- İnfiltratör olan makrofajlar; reaktif lokal microglia hücreleri
4- Doğal öldürücü hücreler; doğal öldürücü T hücreler, gama-delta T hücreleri
5- İmmün cevabın azaltılmasında (down-regulation) yetersizlik, proinflamatuvar hücrelerin sınırlı apoptozu; yetersiz regülatör hücre fonksiyonu
6- Nöral hücre ölümüne yol açan apoptotik sinyaller
Hümmoral immün mediatörlerle oluşan hasar:
1- Antijen-spesifik, SSS reaktif antikorlar: kompleman fiksasyonu ve/veya antikor-bağımlı sitotoksiste yoluyla gelişen
2- Proinflamatuvar sitokinler (Th1 sitokinler, IL-17, osteopontin, TNF-alfa, IL-1beta)
3- Nitrik oksid ve reaktif oksijen türevleri
4- Lökotrienler, plazminojen aktivatörleri
5- MMP'ler
6- Glutamat aracılı sitotoksiste

Central Nervous System



MS patogenezinde immün sistemin rolünü gösteren diyagram: Periferik lenfatik dokuda; myelin antijenleri veya T hücrelerine antijen sunan hücreler tarafından krosreaktif yabancı antijenlerle immün yanıt başlar. T hücreleri bazı kostimülatör sinyaller gerektirirler, örneğin; makrofajlar üzerinde bulunan B7 proteinini bağlayan CD28 reseptör farklılaşması gibi. CD40, antijen sunan hücre (APC) üzerinde eksprese edilir ve CD4 T hücreleri üzerinden CD40L ile etkileşir. T hücre reseptörleri (TCR) MHC ile etkileşir. T hücre yüzeyinde aktive olan VLA-4, VCAM (vasküler hücre adhezyon molekülü) ile etkileşir ve endotel hücre adhezyonuna aracılık eder. T hücreleri kemokinler tarafından etkinleştirilir. MMP'ler SSS'de T hücrelerinin KBB'inden geçişini sağlar ki; burası T hücrelerinin mikrogliaların üzerindeki MHC class 2'in sunduğu antijenle yeniden karşılaştıkları yerdir. Aktive olmuş T hücreleri, proinflatuar sitotoksik faktörler (TNF- α , IFN- γ) salgırlar; oligodendrosit ölümüne ve demyelinizasyona yol açarlar. Makrofajlar ve mikroglialar aksonal hasarında rol oynar. Demyelinize aksonlar, NO tarafından oluşturulan dejenerasyona açık hale gelir. TH2 hücreler IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 gibi antienflatuar sitokinler salgılayarak TH1 sitokinlerini inhibe eder. CD8 T hücreleri, hücre ölüm reseptörü apolipoprotein 1 ve Fas ligand etkilenmesi ile oligodendrositleri etkileyerek apoptoza ve nöronal hasara neden olur. B hücreleri spesifik antijenleri ile beyne geçer. Daha sonra klonal olarak artar. Olgun plazma hücrelerine dönüşür. Plazma hücre antikorları antikor aracılı demyelinizasyonu, hücre aracılı sitotoksiteyi, kompleman sistemin aktivasyonu indükler. Kompleman aktivasyon ürünleri myelin organizasyonunda önemlidir. C5b-9 oligodendrositleri (mitokondrial apoptotik yolları inhibe ederek) apoptozdan korur. Bununla birlikte kompleman aktivasyonu, demyelinizasyonda ve oligodendrositlerin apoptozdan korunmasında dual rol oynar.

Şekil 1: MS immunopatogenezinin gösteren diyagram

2.5 TANI

MS tanısında öykü ve muayene bulguları çok önemli olmakla birlikte, birçok hastalığı taklit edebilmesi nedeniyle ayırıcı tanıda bazı laboratuvar testleri büyük önem taşır. Bunlar arasında MR görüntüleme son yıllarda ilk sıraya yerleşmiştir. BOS' ta oligoklonal bant tayini, vizüel uyarılmış potansiyeller (VEP) ve somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller (SEP) tanının desteklenmesinde kullanılan testlerdir. MS tanısında MRG' nin giderek önem kazanması nedeniyle 2001 yılında Mc Donald kriterleri belirlenmiştir. Bu kriterler ile daha iyi uygulanabilecek, daha erken ve doğru tanıya götürebilecek tanı algoritması amaçlanmıştır (36). (Tablo- 2) Mc Donald 2001 kriterlerinde tanı 3 önemli özelliğe dayandırılmaktadır;

1- Zaman içerisinde dağılım (Ataklar veya progressif seyir)

2- Alan içerisinde dağılım (multifokal olma)

3- Klinik ve paraklinik bulgular için MS' den daha iyi bir açıklamanın olmaması

Mc Donald kriterlerine göre; hastada en az iki atak öyküsü ve iki ayrı lezyon bulgusu varsa MRG ancak ayırıcı tanı için gereklidir. İki veya daha fazla atak ile tek lezyon ile açıklanabilecek bulgular varsa MRG ile alan içinde dağılım kriterleri gereklidir. Tek atak öyküsü ve iki ayrı lezyonu açıklayan muayene bulguları mevcutsa MRG ile zaman içinde dağılım kriterleri veya yeni bir atak gereklidir. Tek bir atak ve tek bir lezyon bulgusu varlığında KIS (klinik izole sendrom) MRG ile hem zaman hem alan içerisinde dağılım kriterleri karşılanmalıdır. Ya da başka bir atağı beklemek gereklidir. MRG yeterli olmaz ise BOS yardımcı tanı yöntemidir. Mc Donald kriterlerinde ayrıca atağın tanımı yapılarak, 24 saat veya daha fazla süren yakınmalar atak olarak değerlendirilmiştir. Tek paroksizmal epizodlar atak olarak değerlendirilmemiştir. 2 atak arası süre de 30 gün olarak değerlendirilmiştir (36).

Mc Donald kriterlerinin tanısallık değeri ve uygulanırlığı olumlu bulunmasına rağmen erken tanıda duyarlılığı artırmak amacıyla, özellikle zamansal ve alansal dağılım özelliklerinin biraz daha esnetilmesi konusunda öneriler gelmiştir. Yeni T2 lezyonların, kontrast tutan lezyon yerine geçerek zamansal dağılım özelliklerini yansıtabileceği bildirilmiştir. Ayrıca spinal lezyonların tanıda duyarlılığı artırabileceği belirtilmiştir. Bu veriler ışığında eski kriterler yeniden gözden geçirilerek MRG alansal

ve zamansal kriterleri 2005 yılında yeniden düzenlenmiştir (37,38,39). (Tablo 3) Yapılan değişikliklere göre, MRG zamansal dağılımı göstermek için; ilk klinik olaydan en az 3 ay sonraki çekimde olayla ilgili olmayan plakta kontrast tutulumunun, veya ilk klinik olayda çekilen MRG ile 30 gün sonra çekilen MRG kıyaslandığında yeni T2 lezyonun gösterilmesi gerekmektedir. MRG alansal dağılım özellikleri içerisinde ise kantitatif özellikler aynı kalmış, spinal kord lezyonu tanı kriterleri için daha önemli hale gelmiştir (Tablo 3)

Tablo 2: Mc Donald kriterleri

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) ^a 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) ^b VEYA İkinci klinik atağı bekle
1 atak, 1 lezyona ait objektif klinik kanıt (monosemptomatik başlangıç; klinik izole sendrom)	Alanda yayılım (MRG ile) ^a VEYA MRG de MRG de 2 adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS VE Zamanda yayılım (MRG ile) ^b VEYA ikinci atağı bekle

Not: a: MRG ile alanda yayılım kriterlerini sağlamalıdır. (Tablo 4'deki McDonald 2001 ve 2005 kriterlerine göre) b: MRG ile zamanda yayılım kriterlerini sağlamalıdır. (Tablo 4'deki McDonald 2001 ve 2005 kriterlerine göre)

Tablo 3: 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 İlk klinik olaydan ≥ 3 ay sonra çekilen MRG de kontrast tutan lezyon yeterli yoksa 3 ay sonra tekrarlanan MRG’de kontrast tutan lezyon veya yeni T2 lezyonun saptanması
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 (ilik 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

2005 Mc Donalds kriterleri erken tanıda yardımcı olmasına rağmen erken tanı ve tedavi amacıyla 2010 da tekrar revize edilmiştir. Tablo 4’ de 2005 ve 2010 Mc Donalds kriterleri birlikte verilmiştir.

Tablo 4: Revize (2010) Mc Donald kriterleri

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 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 atağı bekle Yeni Kriter: Zamanda yayılım; Herhangi bir zamanda kontrast tutan veya tutmayan asemptomatik lezyon veya kontrast tutan yeni T2 lezyon veya İkinci bir klinik atak beklenmeli
1 atak, 1 lezyona ait objektif klinik kanıt (monosemptomatik başlangıç; klinik izole sendrom)	Alanda yayılım (MRG ile) VEYA MRG de MRG de 2 adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS VE Zamanda yayılım (MRG ile) VEYA İkinci klinik atağı bekle 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 yada daha fazla T2 lezyon 2-Spinal korda 2 ya da daha fazla T2 lezyon 3-Pozitif BOS bulguları (OKB pozitifliği ve/veya artmış IgG indeksi)

2.6. KLİNİK ÖZELLİKLER

Klinik olarak MS homojen bir hastalık olmayıp her hastada farklı seyretmektedir. Bu çeşitlilik hastalığın başlangıç yaşı ve şeklinde, progresyonunda, atak sıklığı ve şiddetinde görülmektedir (6,11).

Duyusal Belirtiler: MS' in en sık görülen başlangıç belirtilerindendir ve hastaların çoğunda görülür. Hastalarda hem dizestezi, allodini gibi pozitif, hem de hipoestezi gibi negatif duyu belirti görülebilir. Kalıcı duyu kusuru ise genellikle alt ekstremitelerde derin duyu kaybı şeklindedir (11).

Motor Belirtiler: İkinci sıklıkta görülen başlangıç semptomudur. Kortikospinal ve kortikobulber traktların tutulumu ile ortaya çıkar. Paraparezi, hemiparezi, quadriparezi yada monoparezi şeklinde görülebilir. Parezi ile birlikte spastisite, hiperrefleksi ve patolojik refleksler görülebilir (6).

Görme ile İlgili Belirtiler: Hastaların %30' unda başlangıç belirtisi görme ile ilgilidir. Optik nörit, nistagmus, diplopi, oküler dismetri, internükleer oftalmopleji, afferent pupil defekti şeklinde görülebilir. En sık karşılaşılan tek gözde 1-2 gün içinde gelişen görme azalmasıdır. Göz hareketleri ile ağrı ve fotofobi eşlik edebilir. Görme keskinliğinin azalması, renk algılamasında bozulma, görme alanı testinde santral veya parasantral skotomlar görülebilir. Göz dibi muayenesi genellikle normaldir. (Retrobulber Nörit) Fakat bazen optik sinir başında şişmeyle beraber hemoraji ve eksüdalar görülebilir. (Papillit)

Serebellar Belirtiler: Yaşam kalitesini en çok etkileyen semptomlardır. Serebellar tremor, dizatri, ataksi, nistagmus ve titubasyon en sık rastlanan bulgulardır. Serebellar bulgular genellikle tam remisyona girmez. Erken başlayan serebellar ataksi kötü prognoz göstergesidir (40).

Spinal Kord Belirtileri: Her iki alt ekstremitelerde artmış tonusla beraber spastik paraparezi, artmış derin tendon refleksleri, iki taraflı ekstansör taban cildi yanıtı, mesane fonksiyon bozuklukları sık rastlanan spinal kord belirtileridir.

Genitoüriner Sistem Belirtileri: Sık idrara çıkma, idrar yapmaya başlamada zorluk, yetiştirememe, tam boşaltamama gibi şikayetler görülebilir. Her iki cinsde de

seksüel disfonksiyon görülebilir. Erkeklerde azalmış penil his nedeniyle ereksiyon sağlama ya da sürdürmede güçlük görülebilir. Kadınlarda ise vajinal lubrikasyon olmaması, vajinal his azalması görülebilir.

Kognitif Belirtiler: Hastaların %50 sinde değişik derecelerde kognitif işlevlerde bozulma görülebilir. RR-MS 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 (41).

Psikiyatrik Belirtiler: MS' de en sık görülen psikiyatrik bulgular depresyon ve bipolar affektif bozukluktur. Bunların dışında aşırı heyecan, aşırı yorgunluk, sosyal ilişkilerde disinhibisyon, kişilik değişiklikleri, somatik bozukluklar ve apati görülebilir.

Epilepsi: MS' li hastalarda epilepsi prevalansı %2 ile %7.5 arasında değişir. Normal populasyonla 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, dizatri, diplopi, ataksi, paroksizmal ağrı, dizestezi, kaşıntı ve ağrılı tonik spazmlardır.

Yorgunluk: Hastaların çoğunda merkezi yorgunluk (fatigue) vardır. Başlangıcı ani ve şiddetlidir. Yorgunluk, özellikle sıcaklıkla tetiklenir. Hastaların büyük çoğunluğu ısıya karşı oldukça hassastır.

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

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 (2,11,22).

Hastalığın Seyri

Hastalığın klinik gidişinde temel olarak 4 değişik form belirlenmiştir:

1-) Relapsing-Remitting Multipl Skleroz (RR-MS): Hastaların %85' inde görülen tiptir. Klinik bulgular tamamen düzelebilir veya sekel kalabilir. Ataklar arasında progresyon görülmez. İlerleyen dönemlerde sekonder progresif forma dönüşebilme özelliğine sahiptir.

2-) Sekonder Progresif Multipl Skleroz (SP-MS): Relapsing-Remitting formda başlayan hastaların %50' sinde hastalık 10 yıl içerisinde Sekonder Progresif forma dönüşür. Özürlülük, ataklardan bağımsız olarak ilerleyici seyir göstermektedir. Ataklarda tam düzelme olmaksızın her atakta eklenen defisitle hastanın özürlülüğü giderek artmaktadır.

3-) Primer Progresif Multipl Skleroz (PP-MS): İyileşmenin olmadığı, başlangıcından itibaren klinik kötüleşme ile karakterize olan formdur. Progresyon hızı değişkendir. Hastaların yaklaşık %5' inde görülür.

4-) Relapsing-Progresif Multipl Skleroz (RP-MS): Hastalığın başlangıcından itibaren giderek ilerleyen ve arada akut relapsların da tabloya eklendiği formdur (11, 42).

MS' de klinik gidişin değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan parametre EDSS' dir. (Kurtzke' s Expanded Disability Status Scale) Bu skala ile 8 fonksiyonel sistemdeki yetersizlik ölçülmektedir. EDSS' nin '0' olması normal nörolojik muayeneyi gösterirken, '10' olması MS' e bağlı ölümü göstermektedir. Bu skala, kognitif fonksiyonlar ve üst ekstremité dizabilitesi hakkında az fikir vermesine rağmen klinikte MS' e bağlı etkilenmeyi gösterebilen standart bir ölçektir (43,45).

Erken başlangıç, kadın cinsiyet, duyuşal semptomlarla başlangıç, ilk iki yılda relaps oranının düşük olması, EDSS' nin 3 olmasına kadar geçen sürenin uzun olması, atak sonrasında minimal özürlülük kalması iyi prognoz kriterleri arasında sayılmaktadır. Aksine erkek cinsiyet, ileri yaş, motor ve serebellar bulgular ile başlangıç, ilk iki yılda

relaps oranının yüksek olması, EDSS'nin 3 olmasına kadar geçen sürenin kısa olması kötü prognoz kriterleri olarak kabul edilmektedir (43). Ayrıca MRG bulguları da prognoz açısından önem taşımaktadır. Klinik İzole Sendrom' lu hastaların beyin MR görüntülemelerinde tespit edilen lezyonların sayı ve hacminin kesin MS' e dönüşümü tahmin edebilmede iyi bir kriter olduğu bildirilmektedir (44).

Yukarıda tanımlanan 4 alt tipe ek olarak, kitle etkisi olan ve çevresel ödemi bulunan lezyonlarla karakterize tümefaktif multipl skleroz, MS varyantı olarak kabul edilmektedir. Beyin tümörü veya absesini taklit edebilir. Akut ve progresif bir seyir izler. Beyin MRG' de kitle etkisi ve beyin ödemi ile birlikte unifokal veya multifokal kontrast tutan lezyonlar görülür (46).

2.7. TEDAVİ

MS multidisipliner olarak tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır. Bu disiplin içinde nörolog, fizyoterapist, psikiyatrist, hemşire ve sosyal hizmet uzmanı yer almalıdır. Günümüzdeki tedavi yöntemleri hastalığın tipi ve klinik dönemine göre farklılık göstermektedir. MS tedavisi; semptomatik tedavi, akut atak tedavisi ve koruyucu tedavi olmak üzere 3 gruba ayrılır.

Akut Atak Tedavisi

Her atakta mutlaka tedavi gerekmeyebilir. Dikkat edilmesi gereken nokta hastanın günlük yaşam aktivitelerini bozan atakların tedavi edilmesidir. Hastalığın atak döneminde tedavi gerektiğinde en sık kullanılan ajanlar glukokortikoidler ve daha ender olmak olarak adrenokortikotrofik hormondur. (ACTH) Her iki ilacın da antiinflamatuvar ve immunsupresif etkileri olup atak süresini kısaltırlar. Günümüzde oldukça benimsenen tedavi şekli; günlük 1000 mg metilprednizolon tedavisinin 3-10 gün süre ile verilmesidir. Yüksek doz intravenöz metilprednizolon tedavisi sonrası oral prednizolon tedavisi açısından çelişkili fikirler vardır (6,11).

Koruyucu Tedavi

Hastalık seyri üzerine etkili uzun dönem tedaviler iki ana başlık altında incelenebilir:

1-) İmmunmodülatuar ilaçlar: İnterferonlar (interferon β -1a, interferon β -1b), glatiramer asetat, natalizumab

2-) İmmunsupresif ilaçlar: Mitoksantron, siklofosamid, azatioprin, metotreksat

Bu tedavilerle atak sıklığı, atak şiddeti, MRG lezyon sayısının ortalama %28-35 oranında azaltıldığı bilinmektedir. Öte yandan hastalık aktivitesini belirleyici kriterlerin net olarak ortaya konmaması nedeniyle hangi ajanın seçileceği halen önemli bir tartışma konusudur (22,48,49).

MS tedavisinde immunmodülatuar ilaçların belli oranda etkili olmaları nedeniyle yeni ajanlara ihtiyaç vardır. Bu konuda fingolimod, fumarik asit, teriflunamid, mikofenolat mofetil, alemtuzumab ve ritüksimab ile yapılan çalışmalar ümit vericidir.

Semptomatik Tedavi

Spastisite: Baklofen, tizanidine, dantrolen, botulinum toksin, diazepam

Yorgunluk: Amantadin, pemolin, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), metilfenidat, modafinil

MS ile ilişkili ağrı: Karbamezapin, amitriptilin, benzodiazepinler, gabapentin, lamotrigin, pregabalin, baklofen, psikoterapi

Mesane disfonksiyonu: Sık idrara çıkıyorsa propantelin, oxybutynin gibi antikolinergik ajanlar; üriner retansiyon varsa, betanekol, self-kateterizasyon

Seksüel disfonksiyon: Papaverin, sildenafil, lumbrikanlar

Vertigo: ondansetron, pirasetam

Tremor: Pirimidon, karbamezapin, gabapentin

Konstipasyon:Diyet tedavisi, laksatifler

Depresyon: Antidepresanlar (SSRI-TCA)

Isı ve egzersiz duyarlılığı: 4-aminopiridin (11,47).

2.8. OKSİDATİF STRES VE ANTİOKSİDANLAR

Reaktif oksijen ve nitrojen türleri, hücrel fizyolojinin bir parçası olarak oluşmaktadır. Sağlıklı bir organizmada reaktif oksijen ve nitrojen türevlerinin oluşumu ile antioksidan savunma sistemleri arasında bir denge vardır. Bu dengenin reaktif oksijen ve nitrojen türevlerinin artması veya antioksidan mekanizmaların zayıflaması sonucu bozulması ile oksidatif stres (OS) denilen durum ortaya çıkar. Bu durumda oluşan serbest radikaller protein, lipid ve nükleik asitler gibi hücrenin ana komponentlerinde hasarlanmaya, sonuç olarak ta nekroz veya apoptoz yoluyla hücre ölümüne sebep olurlar (50).

Serbest radikaller, dış yörüngelerinde eşlenmemiş elektron bulunan çok kısa ömürlü moleküllerdir. Son derece reaktif bir yapıda olan serbest radikaller, eşlenmemiş elektronlarını eşlemek için diğer moleküllerle reaksiyona girerek daha kararlı yapıları oluştururlar (51). Fiziksel ve kimyasal özellikleri, rol aldıkları tepkimeler ve etkileri ile çeşitli klinik durumların patogeneğinde rol alırlar. Hücre membranındaki doymamış yağ asitlerinden hidrojen atomunun uzaklaşması ile başlayan lipid peroksidasyonu oksidatif stresin en tipik göstergesidir (52).

İskemi-reperfüzyon hasarı, ateroskleroz, kanser, kronik enflamasyon gibi hastalıklar, stres, yaşlılık, ağır egzersiz, anoreksi, sedanter yaşam, hayvansal proteinlerin fazla tüketilmesi, aşırı alkol tüketimi, sigara dumanı, hava kirliliği, asbest, radyasyon gibi çevresel faktörler, adriamisin gibi antikanser ilaçlar, kokain gibi glutatyon tüketen maddeler organizmada serbest radikal oluşumunu artırır (53).

2.8.1. Reaktif Oksijen Türleri (ROS)

Hidroksil ($\cdot\text{OH}$), Alkoksil ($\text{RO}\cdot$), Peroksil ($\text{ROO}\cdot$), Süperoksit ($\text{O}_2^{\cdot-}$), Nitrik Oksit (NO), Hidrojen Peroksit (H_2O_2), Hipoklorik Asit (HOCl), ve Peroksinitrit (ONOOH) organizmadaki başlıca reaktif oksijen radikalleridir.

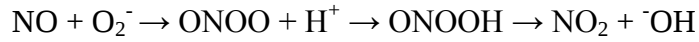
Zayıf bir oksidan olan Süperoksit($\text{O}_2^{\cdot-}$) kendi başına önemli hücre hasarına yol açmamakla birlikte oksidatif strese yol açan bir dizi reaksiyonu başlatabilir. Haber-Weiss reaksiyonunda süperoksit ve hidrojen peroksit radikalleri, demir iyonu varlığında birleşerek hidroksil radikalini oluştururlar. Antioksidan bir enzim olan süperoksit dismutazın(SOD) katalizlemesiyle süperoksit radikalinden hidrojen peroksit (H_2O_2) ve

oksijen üretilir. Hidrojen peroksit, ortamda Fe^{2+} veya Cu^{2+} varlığında Fenton reaksiyonu ile hidroksil radikaline dönüştürülür. Diğer bir ROS olan hidroksil radikali ise organizmadaki en güçlü serbest radikaldir. Başta lipidler, proteinler ve nükleik asitler olmak üzere birçok hücrel molekülle reaksiyona girebilmektedir (54).

Fagositik hücrelerin bakterileri öldürmesinde önemli rol oynayan hipoklorik asit (HOCL) ise organizmada myeloperoksidaz reaksiyonu ile oluşur. Başlıca hedefinin proteinler olduğu ve protein karbonil bileşiklerinin oluşumunu indüklediği bildirilmektedir (55).

2.8.2. Reaktif Nitrojen Türleri (NO , NO_2 , NO^+)

Nitrik oksit, diğer radikallerden farklı olarak düşük dozlarda toksik değildir. Nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi aracılığıyla L-arjininden sentezlenir. Diğer serbest radikallerle reaksiyona girerek güçlü bir oksidan olan peroksinitrit ($ONOOH$) oluşturduğu ve bunun da ileri dekompozisyonla $^{\cdot}OH$ radikalinin oluşumuna yol açtığı ifade edilmektedir.



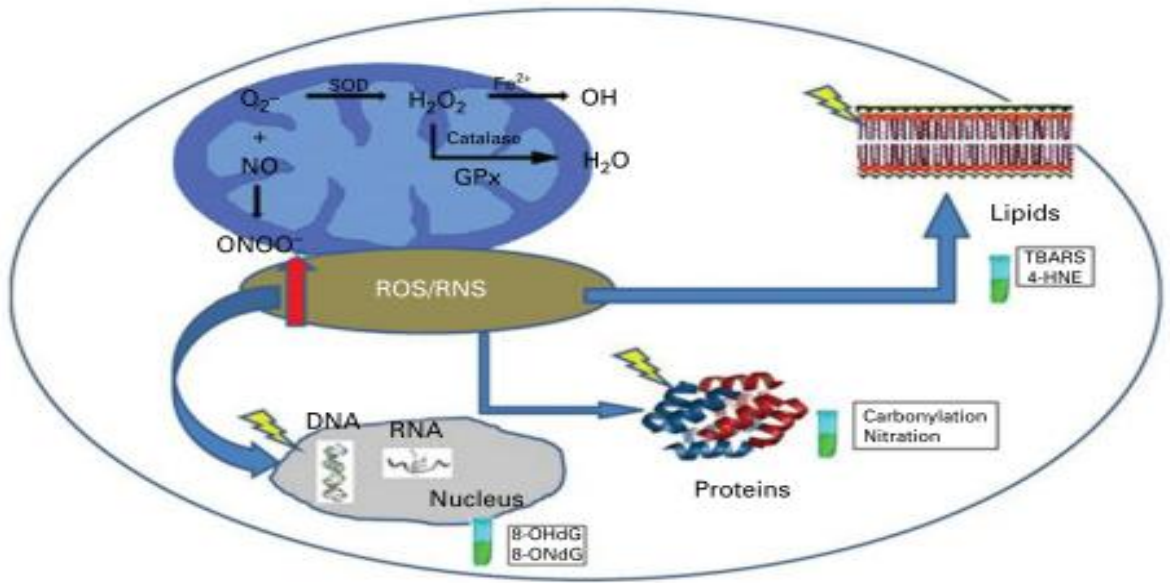
Peroksinitrit radikali, endotel hücre disfonksiyonu ve ateroskleroz, hipertansiyon, diabetes ve nörodejeneratif hastalıklarda suçlanmaktadır (53).

2.8.3. Serbest Radikal Üretim Kaynakları

Fizyolojik olarak vücutta oluşan reaktif oksijen türlerinin temel kaynağı normal oksijen metabolizmasıdır. Mitokondrial elektron transport sistemi serbest radikal üretiminin en önemli kısmını oluşturmaktadır. Mitokondride ATP üretimi sırasında kullanılan oksijenin %1-5 kadarı süperoksit radikali yapımı ile sonlanır. Buradaki radikal oluşumunun temel nedeni NADH dehidrogenaz ve koenzim Q gibi elektron taşıyıcılarından oksijene elektron kaçığının olmasıdır.

Kimyasal ajanların serbest radikal oluşturmadaki en önemli mekanizmaları ise endoplazmik retikulumdaki sitokrom P-450 sistemi üzerinden olmaktadır. Burada oluşan serbest radikaller özellikle nükleik asitlere kovalent bağlanarak toksisite oluşturabilirler.

Serbest radikal oluşumunda diğer bir yol ise araşidonic asit metabolizmasıdır.Açığa çıkan prostoglandinler ve lökotrienler gibi proinflamatuvar sitokinler, reaktif oksijen türlerinin oluşumuna yol açarlar.Ayrıca ksantin oksidaz, NADPH oksidaz, NADH oksidaz gibi oksidan enzimlerin aktivitesiyle ve fagositoz sırasında da serbest radikaller oluşur (56,57).



şekil 2: Oksidatif stres ve moleküler hasar

2.8.4. Serbest Radikallerin Lipidlere Etkileri

Serbest radikallerin vücutta en önemli etkisi lipid peroksidasyonudur. Peroksidasyona en duyarlı yapılar çoklu doymamış yağ asitleridir. Lipid peroksidasyonunu başlatan radikaller; süperoksit, hidroksil, peroksil ve alkoksil radikalleridir (52,58).

Serbest radikal etkisi ile çoklu doymamış yağ asidi zincirinden hidrojen atomunun uzaklaşması, bu yağ asidi zincirinin radikal nitelik kazanmasına yol açar.Böylece oluşan lipid radikalının moleküler oksijen ile reaksiyona girmesi sonucu lipid peroksit radikali oluşur. Bu lipid peroksit radikali de zar yapısındaki diğer yağ asitlerini etkileyerek yeni lipid radikallerinin oluşumunu sağlamakta, kendileri de açığa

ıkan hidrojen atomlarını alarak lipid hidroperoksitlerine dönüşmektedir. Membran yapılarında önemli rolleri olan bu lipidlerin peroksidasyonu sonucu membran akışkanlığı ve permeabilitesi bozulmaktadır. Oluşan direkt membran hasarı dışında indirekt olarak da protein ve nükleik asit yapıları zarar görmektedir (59).

2.8.5. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri

Protein molekülleri üzerindeki sülfidril veya amino gruplarıyla serbest radikallerin etkileşmesi sonucu, aminoasitlerin modifikasyonu, protein fragmentasyonu ve agregasyonu oluşmaktadır. Proteinin temel yapısındaki değişme, antijenitesindeki değişmeye ve proteolize hassasiyete yol açabilir. Membran proteinleri ile reaksiyona giren radikaller, enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına yol açabilirler (55).

2.8.6. Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri

Monosakkaridlerin otooksidasyonu sonucunda hidrojen peroksit ve okzoaldehidler meydana gelir. Bu moleküller diabet, enflamatuar eklem hastalıkları ve katarakt oluşumunda da rol oynarlar (60).

2.8.7. Serbest radikallerin DNA ya etkileri

Serbest radikallerin DNA zerindeki etkileri mutasyonlara ve hücre ölümlerine yol açmaktadır. DNA hasarının oluşumunda rol alan endojen reaksiyonlar oksidasyon, metilasyon, deprinsasyon ve deaminasyon reaksiyonlarıdır. Nitrik oksit(NO) ve peroksinitrit(ONOO) nitrazasyon ve deaminasyon reaksiyonları ile mutajenik aktivite gösterirler. Sonuç olarak oluşan oksidatif DNA hasarı, mutagenез, karsinogenез ve yaşlanmaya yol açmaktadır (54,61).

2.8.8. Antioksidan Savunma Sistemleri

Reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta birçok antioksidan savunma mekanizması bulunmaktadır. Bu antioksidanlar enzimatik ve non-enzimatik olmak üzere ikiye ayrılırlar.

Süperoksit Dismutaz (SOD): Oksidatif strese karşı ilk oluşan enzimlerden olan SOD, süperoksit ile moleküler oksijenin reaksiyonunu katalizleyerek hidrojen peroksit

oluşumunu sağlar. İnsanda, SOD1, SOD2, SOD3 olmak üzere üç tip süperoksit dismutaz enzimi vardır.(62). Birçok çalışma SOD enziminin nörodejenerasyon ve nöroinflamasyon sürecinde önemli rolü olduğunu göstermiştir. Alzheimer hastalığı ve inme gibi oksidatif aracılı hastalıklarda SOD ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (62,63). MS hastalarının beyin dokusundan yapılan bir çalışmada ise anlamlı derecede yüksek SOD1 ekspresyonu aktif demiyelinizan plaklarda gösterilmiştir (64).

Katalaz (CAT): Esas olarak peroksizom ve mitokondride bulunan katalazın beyindeki aktivitesi, kan, kemik iliği, böbrek ve karaciğere oranla düşüktür. Hidrojen peroksit oluşum hızının yüksek olduğu durumlarda katalitik tepkimeyle hidrojen peroksiti suya dönüştürerek ortamdan uzaklaştırır. MSS de tüm hücre tiplerinde bulunmakla beraber, oligodendrositler hidrojen peroksit aracılı hasara daha hassas olduğundan bu hücrelerde daha yoğundur (65).

Glutatyon Peroksidaz (GSHP): Redükte glutatyonu okside glutatyonla çevirir. Bu reaksiyonda hidrojen peroksit suya çevirilerek ortamdan uzaklaştırılır. Okside glutatyon ise glutatyon redüktaz ile redükte glutatyonla dönüştürülür. Organizmada altı çeşit glutatyon peroksidaz bulunmakla beraber MSS de daha çok glutatyon peroksidaz 1 enzimi görev almaktadır. MSS de hidrojen peroksitin indirgenmesinde katalazdan daha önemlidir. MS hastaları ile yapılan bir çalışmada aktif demiyelinizan plaklarda glutatyon peroksidaz ekspresyonunun arttığı ve bu durumun bir kompensasyon mekanizması sonucu olduğu bildirilmiştir (66). Oligodendrositlerin, düşük glutatyon içeriği nedeniyle oksidatif hasara daha duyarlı olduğu, mikrogliaların ise yüksek glutatyon içeriği nedeniyle daha dirençli olduğu gösterilmiştir (67).

Askorbik Asit: Lipid peroksidasyonunu başlatan radikallerin etkilerini yok ederek, lipidleri oksidasyona karşı korur. İntrasellüler antioksidan olarak MSS de yüksek oranda bulunur. Antioksidan etkilerinin yanında Fenton reaksiyonunun katalizlenmesinde görev alarak süperoksit radikali üretimi sağlar. Bu etkisi sebebiyle prooksidan olarak ta kabul edilmektedir; fakat bu etkisinin sadece düşük konsantrasyonlarda görüldüğü, yüksek konsantrasyonlarda güçlü bir antioksidan olduğu kabul edilmektedir (68).

B-Karoten: Yağda çözünen, peroksit radikali oluşumunu önleyen bir vitamindir.

α -Tokoferol: Hidroksil, peroksil ve süperoksit radikallerine karşı membran lipidlerinin korunmasında rol alır (68). Mitokondri, endoplazmik retikulum ve plazma membran fosfolipidlerinin α -tokoferole karşı yüksek afinitesi vardır. Yapılan çalışmalarda MS hastalarının alevlenme dönemlerinde α -tokoferol seviyeleri daha düşük bulunmuştur (69,70). Sinyal iletimi, transkripsiyonun düzenlenmesi, immün fonksiyonların düzenlenmesi gibi görevleri de vardır (68).

Ürik Asit: Kuvvetli olarak demir ve bakırı bağlama yeteneği, antioksidatif rolünün önemli bir parçasıdır. Lipid peroksidasyonunu inhibe etme ve radikal temizleme görevlerine sahiptir. MS' te peroksinitrit aracılı kan-beyin bariyeri bozulması ve oligodendrosit destrüksiyonunun önlenmesinde önemli rolü olduğu bildirilmiştir (71).

α -Lipoik Asit: Birçok mitokondrial enzim kompleksinin kofaktörüdür. Metal şelasyonu, reaktif oksijen radikallerinin temizlenmesi, vitamin rejenerasyonu ve endojen antioksidanların indüksiyonu gibi görevleri vardır. Plazma membranlarından ve kan-beyin bariyerinden kolayca geçtiği için MSS de antioksidan aktivite açısından önemlidir. Yapılan bir çalışmada, deneysel otoimmün ensefalomyelit (EAE) vakalarında patojenik T hücreleri ve monositlerin migrasyonunu engelleyerek hastalığın klinik ve patolojik bulguları üzerinde önemli düzeltilmeler sağladığı, ayrıca T hücre migrasyonunda önemli olan MMP-9 düzeyini azalttığı saptanmıştır (71).

Transferrin: Demiri bağlayarak lipid peroksidasyonu ve demir katalizli Haber-Weiss reaksiyonlarını yavaşlatır.

Albumin: Kuvvetli bir şekilde bakırı ve zayıf olarak da demiri bağlayarak lipid peroksidasyonunu azaltır. Ayrıca myeloperoksidaz türevi bir oksidan olan HOCL'yi hızlı bir şekilde temizler.

N-Asetil Sistein: H_2O_2 , OH^- ve HOCL radikallerini temizleme görevi vardır. Intraseküller sistein ve glutatyon seviyelerini yükseltir. Ayrıca oligodendrositleri NO ve TNF- α aracılı hasara karşı koruduğu belirtilmiştir (68).

2.9. OKSİDATİF STRESİN MS PATOFİZYOLOJİSİNDEKİ ROLÜ

MS, etyolojisi halen net olarak açıklanamamakla birlikte hastalığın başlaması ve progresyonunda immunolojik mekanizmalar öne çıkmaktadır. Çevresel faktörler, özellikle de oksidatif stresin bu sürece katkı sağladığı düşünülmektedir. Son yıllarda bu konuda birçok çalışma yapılmış, oksidatif stresin hastalık sürecindeki rolü araştırılmıştır (72).

Hastalığın patolojik sürecinde, kan-beyin bariyeri hasarı ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu, oligodendrosit hasarı ve demiyelinizasyon, aksonal destrüksiyon, sınırlı remiyelinizasyon ve nörodejenerasyon görülür. Hastalığın başlangıcında önemli olan KBB disfonksiyonu; matriks metalloproteinaz (MMP) aracılı sitokinlerin salınması ile oluşmaktadır. MMP'lerin aktivasyonunda önemli rolleri olan reaktif oksijen radikalleri, lenfositlerin VCAM-1'e (vascular cell adhesion molecule 1) tutunması ile üretilmektedir. VCAM-1, endotelial hücrelerde NADPH oksidaz enzimini stimüle ederek reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu sağlar. Oluşan reaktif oksijen radikalleri MMP aracılığıyla kan-beyin bariyerinin bozulmasında rol oynarlar. Bozulan kan-beyin bariyerinin; beyindeki inflamatuvar sürecin, oligodendrosit hasarının ve demiyelinizasyonun artmasına yol açtığı düşünülmektedir (71,72).

Yüksek oksijen içeriği nedeniyle MSS hücreleri oksidatif strese karşı daha hassastır. Oligodendrositler ise, glutasyon gibi antioksidan savunma mekanizmalarının zayıf oluşu ve yüksek demir içeriği nedeniyle oksidatif stresten, diğer MSS hücrelerine göre daha fazla etkilenir (50). Hastalığın inflamasyon sürecinde TNF- α , IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinlerin artışına cevaben NO üretimi artar. MSS de NO, en fazla mikroglialar tarafından üretilmektedir. Oluşan nitrik oksit, süperoksit radikali ile reaksiyona girerek peroksinitrit radikalini oluşturmaktadır. Peroksinitrit, direkt olarak zona okludens-1, f-aktin gibi sıkı bağlantıları hasara uğratarak KBB disfonksiyonunu artırmakta, mitokondrial disfonksiyona yol açarak ATP üretimini azaltmakta ve katalaz gibi birçok enzimde inhibisyona yol açmaktadır. NO ve peroksinitrit ayrıca hücre sinyal iletimini bozarak ve DNA hasarına yol açarak nöron ve oligodendrositlerin ölümüne yol açmaktadır. Oligodendrositlerin peroksinitrit aracılı hasara daha hassas olması demiyelinizasyon sürecine katkı sağlamaktadır. Peroksinitrit aracılı hasarın kronik

dönem etkisi ise aksonların proteolize karşı korunmasında önemli olan fosforilasyonu bozarak aksonal destrüksiyona sebep olmasıdır.

Hastalığın progresyon sürecinde üretilen hidrojen peroksit, myelin onarımını engellemekte ve aksonal kayba neden olmaktadır. Böylece; oksidan moleküllerden biri olan hidrojen peroksitin artışı hastalık sürecindeki kısmi remiyelinizasyonu zorlaştırıcı bir rol oynamaktadır.

Reaktif oksijen radikalleri, ayrıca myeline direkt yoldan lipid ve proteinleri peroksidatif hasara uğratarak, indirekt yoldan ise MMP üretimini artırarak ve myelin basic protein (MBP) degradasyonu yaparak etkiler (50,73,74,75).

MS patofizyolojisinde suçlanan diğer bir faktör ise glutamat aracılı toksisitedir. İnflamatuar süreçte aktive mikroglialar tarafından üretilen TNF- α , aşırı glutamat serbestleşmesine yol açmaktadır. Ayrıca mitokondrial disfonksiyon sonucu glutamat taşıyıcılarının inhibe olması, yüksek ekstrasellüler glutamat düzeylerine sebep olur. Aşırı glutamat aktivasyonu, nöron ve oligodendrositlere kalsiyum akışına ve mitokondri üzerinden süperoksit, nitrik oksit gibi serbest radikallerin üretiminde artışa neden olmaktadır. Üretilen serbest radikaller ise KBB disfonksiyonuna, oligodendrosit destrüksiyonuna ve mitokondrial disfonksiyona katkı sağlamaktadır (77).

MS lezyonlarındaki mitokondrial enzim ekspresyonunun incelendiği bir çalışmada, myeloperoksidaz, laktoperoksidaz ve NADPH oksidaz gibi reaktif oksijen radikalleri üretimine sebep olan enzim ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Ayrıca serbest radikal detoksifikasyonunda görev alan glutatyon peroksidaz enziminin de ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Bu durumun, artmış oksidatif strese karşı kompansatuar bir mekanizma ile oluştuğu düşünülmektedir. Çalışma sonucunda MS' teki demiyelinizasyon ve doku hasarında oksidatif stresin önemi vurgulanmıştır (78).

Yapılan başka bir çalışmada, aktif MS lezyonlarının histolojik incelemesinde, mitokondrial sitokrom c oksidaz-1 kaybı ve mitokondrial ATP üretiminde azalma saptanmıştır (79). Kronik lezyonlarda ise mitokondrial aktivitede artış görülmüştür. Bu durumun temel nedeninin ise demiyelinize aksonların yüksek enerji ihtiyacı olduğu düşünülmüştür. Mitokondrial disfonksiyon, hastalık sürecine ATP yetersizliği, apoptoz indüksiyonu ve reaktif oksijen radikalleri üretimi ile katkıda bulunmaktadır. Bu bilgiler,

hastalık progresyonunda mitokondrial disfonksiyonun önemini vurgulamaktadır (79,80).

Antioksidanlar, diyetle alınan veya endojen olarak üretilen, reaktif oksijen ve nitrojen radikallerinin temizlenmesinde, radikal oluşumu için gerekli olan metallerin bağlanmasında kullanılan bileşiklerdir. Enzimatik antioksidanlar vücutta üretilirken, non-enzimatik antioksidanların birçoğu diyetle alınmaktadır. Deneysel otoimmün ensefalomyelit (EAE) vakaları ile yapılan birçok çalışmada antioksidanların, hastalık şiddet ve süresinde anlamlı azalmalar yaptığı ortaya konmuştur. Oral N-Asetil Sistein ile yapılan bir çalışmada, intrasellüler glutatyon seviyesini yükselterek akut EAE’ de yarar sağladığı, başka bir çalışmada ise intraperitoneal katalaz tedavisinin hastalığın şiddetini azalttığı belirtilmiştir (72,81). Kan-beyin bariyerini efektif olarak geçebilen α -lipoik asitin diyetle alınmasının farelerde EAE’ yi durdurduğu saptanmıştır. α -lipoik asitin doza bağımlı olarak hastalık skorunu düşürdüğü, spinal kordda inflamasyon, demiyelinizasyon ve aksonal hasarı azalttığı gösterilmiştir. Bu etkisini, T hücrelerini etkileyerek ve MMP-9 aktivitesini azaltarak yaptığı düşünülmektedir (82).

Sekonder Progresif MS hastaları ile yapılan başka bir çalışmada, organizmanın antioksidan durumunu daha iyi yansıtan, total antioksidan seviye (TAS) ölçülmüştür. Okside-LDL’ ye karşı gelişen antikorlar hastalarda, kontrollere göre anlamlı derecede yüksek saptanırken, total antioksidan seviye anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Sekonder Progresif MS hastalarında bu sonuçların çıkması, oksidatif stresin daha çok hastalık progresyonunda rolü olduğunu düşündürmüştür (73). Antioksidanların koruyucu etkilerini, serbest radikalleri temizleyerek, KBB geçirgenliğini azaltarak, lökosit migrasyonunu engelleyerek ve myelin fagositozunu inhibe ederek yaptığı düşünülmektedir (62).

Sonuç olarak, oksidatif stresin MS patofizyolojisinde immun aracılı inflamasyon sırasında, mitokondrial disfonksiyon ve eksitotoksisiteye yol açarak, nöronal, aksonal ve oligodendroglial kayıpta rolü olduğu düşünülmektedir. Birbiriyle çelişkili çalışmaların varlığı nedeniyle oksidatif stresin, hastalık sürecine ne ölçüde katkısının olduğunun aydınlatılması gerekmektedir.

2.10. PARAOKSONAZ (PON) AKTİVİTESİ

Glikoprotein yapıda, kalsiyum bağımlı bir ester hidrolaz olan paraoksonaz (PON), hem arilesteraz hem de paraoksonaz aktivitesine sahip bir enzimdir. Paraoksonaz gen ailesi insanlarda 7q 21.3-22.1 kromozomunun uzun kolunda, birbiriyle bağlantılı PON-1, PON-2 ve PON-3 şeklinde üç üyeden oluşmaktadır (83). Genetik olarak PON enziminin aktivitesini etkileyen 192. ve 55. pozisyonadaki aminoasit farklılığından kaynaklanan iki yaygın polimorfizmi bulunmaktadır (76,83).

PON, HDL' ye bağlı bir enzim olup fonksiyonları arasında, dolaşıma giren organofosfatların nörotoksitesinden sinir sistemini koruması, LDL' nin lipid peroksidasyonunu inhibe etmesi, hidrojen peroksit gibi serbest radikalleri nötralize etmesi ve platelet aktive edici faktör hidrolizi sayılmaktadır. HDL' nin LDL oksidasyonu üzerine koruyucu etkisinin PON' dan kaynaklandığı, bakırın indüklediği lipoprotein oksidasyonunu in vitro olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Nonkompetitif PON inhibitörlerinin serbest radikal oluşumunu ve lipid oksidasyonunu artırdığı bildirilmiştir (83,84).

Son yıllarda yapılan çalışmalar düşük PON aktivitesinin dislipidemi, diabetes mellitus, ileri yaş, sigara içimi, hipertansiyon, nörodejeneratif hastalıklar ve artmış oksidatif stresle ilişkili olduğunu göstermiştir (85). Oksidatif stresin birçok nörodejeneratif hastalıkta ve MS' te suçlanması, antioksidan bir enzim olan PON' u araştırmaya değer kılmaktadır.

MS hastalarında PON aktivitesi ile ilgili yapılmış çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar saptanmıştır. Yapılan çalışmalardan bazılarında hastalığın alevlenme döneminde PON aktivitesinin düştüğü, bazılarında ise değişmediği görülmüştür. Hastalığın alevlenme dönemiyle PON aktivitesi arasında bazı çalışmalarda gösterilen bu negatif korelasyonun, yüksek sayıda olgu içeren araştırmalarla desteklenmesi, MS patofizyolojisinin aydınlatılmasına ve tedavi stratejilerine katkıda bulunabilir (75,86,87).

2.11. TOTAL OKSİDAN SEVİYE (TOS)-TOTAL ANTİOKSİDAN SEVİYE (TAS)

Normal fizyolojik koşullarda organizma, endojen ve eksojen nedenlerle oluşan oksidatif stres ile mücadelede kompleks bir antioksidan defans sistemine sahiptir. Oluşan oksidan durumlara karşı redoks ayarının sürdürülmesinde kan çok önemlidir. Çünkü kan, antioksidanların vücudun tüm bölümlerine taşınmasında major rolü üstlenmektedir.

Total oksidan seviye (TOS), organizmadaki oksidatif stresin kabaca toplamını yansıtmaktadır. Plazmadaki oksidan maddelerin büyük bölümünü reaktif oksijen ve nitrojen türevleri, homosistein, myeloperoksidaz ve lipooksijenazlar oluşturmaktadır (88).

Total antioksidan seviye (TAS) ise plazmadaki antioksidan moleküllerin toplam antioksidan değerini yansıtmaktadır. Plazmada albumin, bilirubin, transferrin, serüloplazmin, ürik asit, α - tokoferol, askorbik asit gibi proteinler yanında serbest radikalleri tutan zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır. Total oksidan seviyenin arttığı ve total antioksidan seviyenin azaldığı durumlarda ortaya çıkan oksidatif stresin yaşlanma, ateroskleroz, iskemik hastalıklar, hipertansiyon ve nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok hastalığın oluşum sürecinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (89).

Total oksidan seviyedeki artma ve total antioksidan seviyedeki azalma sonucu oluşan oksidatif stresin multipl sklerozda KBB disfonksiyonunu artırdığı, mitokondrial disfonksiyona yol açarak ATP üretimini azalttığı, hücre sinyal iletimini bozarak ve DNA hasarına yol açarak nöron ve oligodentrositlerin ölümüne yol açtığı, bu şekilde hastalık progresyonunda önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

Total antioksidan kapasitenin ölçümünün, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler verdiği düşünülmektedir. Bu nedenle kanın antioksidan durumunu saptamada, bireysel antioksidanlardan çok bunların toplam antioksidan değerini veren total antioksidan kapasite ölçümü yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak çalışmaların birçoğunda antioksidan moleküller bireysel olarak değerlendirilmiş, hastalık progresyonu ve alevlenmeleriyle ilişkili olduğu bulunmuştur (73,74,76).

2.12. OKSİDATİF STRES İNDEKSİ (OSİ)

Total oksidanların total antioksidanlara bölünmesi ile elde edilen oransal bir indekstir. Yüksek olduğu durumlarda oksidatif stresin arttığını gösterir. Oksidatif stres indeksi şu şekilde hesaplanmaktadır: OSİ (arbitrary unit): $\text{TOS } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equivalent/L}) / \text{TAS } (\mu\text{mol Trolox equivalent/L})$

3. GEREÇ- YÖNTEM

Çalışma için 03.04.2012 tarih ve B.10.4.İSM.04.34.26.08-185 sayılı etik kurul onayı alındı. Bu çalışma, Bakırköy Ord. Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi nöroloji kliniğinde McDonald kriterlerine göre kesin relapsing remitting multipl skleroz (RR-MS) tanısı alan ve aşağıdaki kriterleri dolduran 24 hasta ile yaş ve cinsiyet açısından bu gruba uyumlu 24 sağlıklı gönüllünün alınmasıyla yapıldı. Relapsing-Remiting tip MS hastalarında relaps ve remisyon dönemlerinde serum TAS ve TOS düzeyi, oksidatif stres indeksi (OSİ) ve paraoksonaz (PON) aktivitesine bakmayı, bu dönemlerde farklılık varsa oksidatif stresin hastalığın atak dönemlerini belirlemedeki rolünü saptamayı amaçladık Hastalardan ve kontrol grubundan çalışma detayları sözlü ve yazılı anlatılarak onam formu alındı. Çalışma protokolü hastanemiz etik kuruluna sunulurak onay alındı.

Çalışmaya Alınma Kriterleri:

- 1- McDonald kriterlerine göre kesin MS tanısı almış olmak
- 2- Klinik formu relapsing- remitting olmak
- 3- Görüntüleme bulguları ve klinik belirtilerin yeni atağı desteklemesi
- 4- En az 3 ay sonra yapılan görüntüleme ve/veya klinik değerlendirme sonucu hastanın remisyon döneminde olması

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

- 1- Antilipidemik ilaç kullanıyor olması
- 2- Body Mass Index (BMI) ≥ 30 olması
- 3- Sigara kullanması
- 4- Diabetes Mellitus tanısının olması
- 5- Herhangi bir onkolojik hastalığının olması
- 6- Kadın çalışma bireyleri için gebe veya yeni doğum (en az 6 ay içinde) yapmış olması

7- Bilinen başka bir nörolojik hastalık olması

8- Bilinen başka bir sistemik veya otoimmün hastalık olması

Hastalar atak döneminde ve atak döneminden en az 3 ay sonra remisyon döneminde olduklarına karar verildiğinde tekrar değerlendirildi. Hastaların sosyodemografik özellikleri, nörolojik muayeneleri, atak ve remisyon dönemlerindeki EDSS skorları, atağın kaçınıcı gününde kan örneği alındığı, toplam atak sayıları, hastalık süreleri, hastalığın ilk başlangıç semptomları, MR lezyonlarının lokalizasyonu kaydedildi.

Sağlıklı grupta bir kez; hastalarda relaps ve remisyon dönemlerinde olmak üzere iki kez, paraoksonaz ve TAS/TOS ölçümleri için 10 cc venöz kan örneği alındı. Alınan örnekler, Clot activator' lü Vacuette jelli tüplere koyularak, 20 dakika pıhtılaşmaya bırakıldıktan sonra, 4000xg' de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Elde edilen serumlar çalışma gününe kadar -30 derecede muhafaza edildi. Paraoksonaz ve TAS/TOS ölçümleri Gaziantep Rel Assay Diagnostik Laboratuvarında yapıldı. Paraoksonaz, TAS, TOS ve OSİ değerleri aşağıda açıklanan yöntemlerle hesaplandı.

Paraoksonaz Aktivitesinin Ölçümü:

Serum paraoksonaz bazal aktivitesi sodyum klorürün yokluğunda bakıldı. Porokson hidroliz (diethyl-p-nitrophenylphosphate) hızı, 37 °C de ve 412 nanometrede absorbans ortaya çıkan p-nitrophenol pH 8.5' ta molar absorpsiyon katsayısından (18.290 mol/1/cm) hesaplandı (90). PON aktivitesi ünite/litre (U/L) olarak ifade edildi.

Total Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü:

TAS, Erel tarafından 2002 yılında geliştirilen ve 2004 yılında Clinical Biochemistry dergisinde yayınlanarak uluslararası kabul görmüş bir yöntemle değerlendirildi (91). Bu yöntemde Fe^{2+} -o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü, indirgenerek düşük pH' da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. 2,2 azinobis- (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) (ABTS radikali) ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak antioksidan konsantrasyonuna ve antioksidan kapasiteye göre mavi ve yeşil rengini kaybetmektedir.

Bu renk değişikliği, absorbands değeri 660 nm' de llerek değerlendirme yapılmaktadır. Renk değişimi ile örnek içindeki antioksidan miktarı arasında ters ilişki bulunmaktadır. Reaksiyon hızı standart yöntem olan Trolox ile kalibre edilmektedir. Birimi mmol Trolox equivalent/L' dir.

Total Oksidan Seviye (TOS) lm:

Erel tarafından 2002 yılında geliştirilen ve 2005 yılında Clinical Biochemistry dergisinde yayınlanarak uluslar arası kabul görmüş bir yöntemle değerlendirildi (92). rnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyonla oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xylenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. rnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir. Birim mol H₂O₂ equivalent/L' dir.

Oksidatif Stres İndeksi (OSİ):

TOS' un TAS' a oranı OSİ olarak tanımlanır ve oksidatif stresin bir belirtecidir (91,92). OSİ değeri şu şekilde hesaplanır:

OSİ (arbitrary unit): $TOS (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equivalent/L}) / TAS (\mu\text{mol Trolox equivalent/L})$

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis test ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Yates Continuity Correction test (Yates düzeltmeli Ki-kare) kullanıldı. Atak ve remisyon sırasındaki ölçümler arasındaki değişimlerin değerlendirilmesinde Wilcoxon Signed Ranks test kullanıldı. Parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde de Spearman's Korelasyon Analizi kullanıldı. Anlamlılık $p<0,01$ ve $p<0,05$ düzeylerinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Belirlenen kriterlere uyan 24 hasta ve 24 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Çalışma grubu olguların yaş ortalaması $36,04 \pm 10,21$ ve yaş aralığı 18-49 yıl iken; kontrol grubu olguların yaş ortalaması $33,96 \pm 9,65$ ve yaş aralığı 18-50 yıldır. Gruplara göre olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,471$).

Çalışma grubu olguların %58,3'ü ($n=14$) kadın, %41,7'si ($n=10$) erkek iken; kontrol grubu olguların %54,2'si ($n=13$) kadın, %45,8'i ($n=11$) erkektir. Gruplara göre olguların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=1,000$).

Tablo 5: Gruplara Göre Yaş ve Cinsiyet Değerlendirmeleri

		Çalışma (n=24)	Kontrol (n=24)	^a p
		Ort±SD	Ort±SD	
Yaş (yıl)		36,04±10,21	33,96±9,65	0,471
		n (%)	n (%)	^b p
Cinsiyet	Kadın	14 (%58,3)	13 (%54,2)	
	Erkek	10 (%41,7)	11 (%45,8)	1,000

^aStudent t Test

^bYates Continuity Correction Test



Şekil 3: Cinsiyet Dağılımı

Tablo 6: Çalışma Grubu olgularda; hastalığı tanımlayıcı parametrelere ilişkin dağılımlar

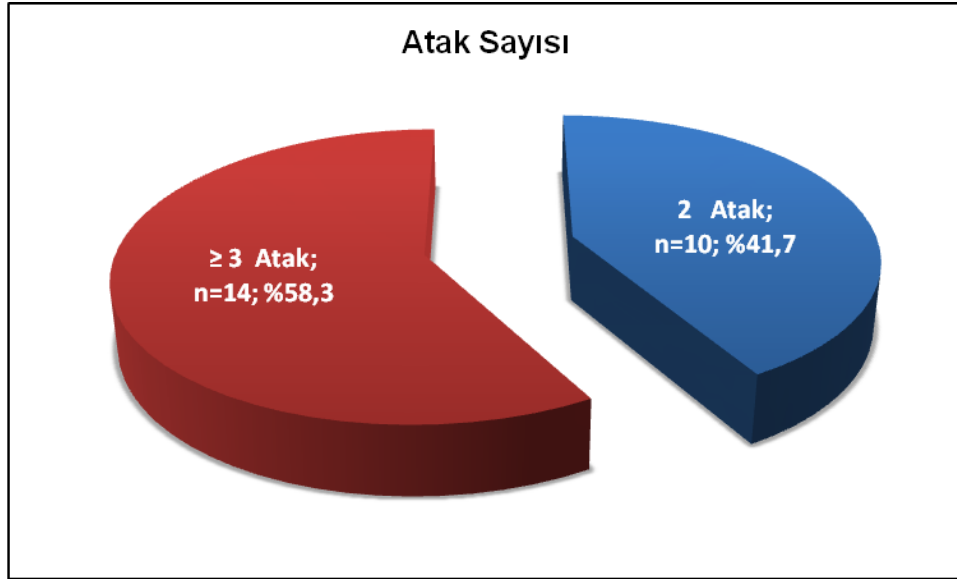
n=24		Min-Mak	Ort±SD	Medyan
Hastalık Süresi (yıl)		0,5-10,0	2,44±2,15	2,00
Kan Alınma Zamanı (gün)		1,0-30,0	11,42±9,61	7,50
Atak Sayısı		2,0-10,0	3,21±1,77	3,00
Atak EDSS		1,0-8,0	2,31±1,79	2,00
Remisyon EDSS		0,0-3,0	0,79±1,03	0,50
		N	%	
Atak Başlangıç Semptomu	Duyusal	10	41,7	
	Görme	6	25,0	
	Motor	7	29,2	
	Serebellar	1	4,1	
Atak Sırasında Yeni Lezyon Yeri	Kranial	13	54,2	
	Spinal	9	37,5	
	Kranial+Spinal	2	8,3	

Olguların hastalık süreleri 6 ay ile 10 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 2,44±2,15 yıl ve medyanı 2 yıldır.

Olguların atak dönemindeki kan alınma zamanları 1 ile 30 gün arasında değişmekte olup, ortalama 11,42±9,61 gün ve medyanı 7,5 gündür.

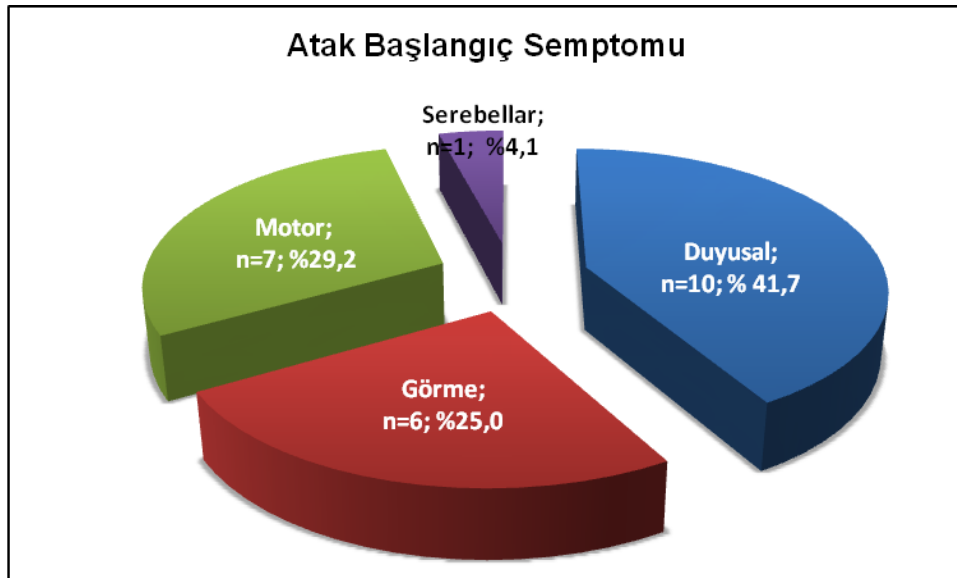
Olguların atak sayıları 2 ile 10 arasında değişmekte olup, ortalama 3,21±1,77 kez ve medyanı 3'dür. Atak sırasındaki EDSS 1,0 ile 8,0 arasında değişmekte olup, ortalama 2,31±1,79 ve medyanı 2,0 iken; remisyonadaki EDSS 0,0 ile 3,0 arasında değişmekte olup, ortalama 0,79±1,03 ve medyanı 0,50'dir.

2 atak geçiren hasta sayısı 10 iken (%41.7), 3 ve üzerinde atak geçiren hasta sayısı 14 idi (%58.3).



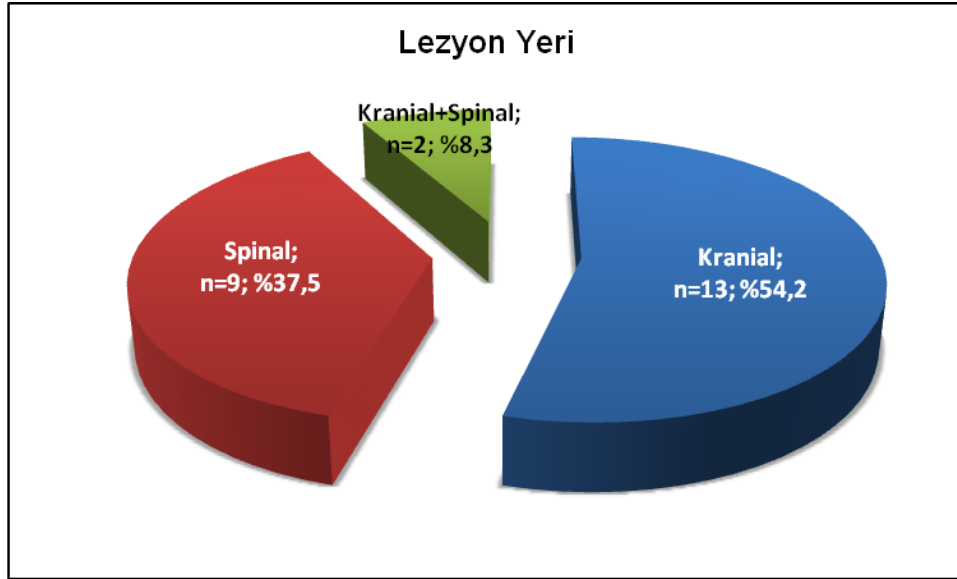
Şekil 4: Atak sayıları dağılımı

Olguların atak başlangıç semptomları incelendiğinde; %41,7'si (n=10) duyuşal, %25,0'i (n=6) görme, %29,2'si (n=7) motor ve %4,1'i (n=1) serebellardır.



Şekil 5: Atak başlangıç semptomlarına ilişkin dağılımlar

Atak sırasında olguların %54,2'sinde (n=13) kranial, %37,5'inde (n=9) spinal ve %8,3'ünde (n=2) kranial+spinal yeni lezyon tespit edildi.



Şekil 6: Lezyon yerlerine ilişkin dağılımlar

Tablo 7: Çalışma Grubu Olguların Atak Sırasındaki Ölçümleri ile Kontrol Grubunun Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

	Atak (n=24)	Kontrol (n=24)	^a p
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
TAS	1,44±0,21 (1,49)	1,48±0,52 (1,58)	0,190
TOS	5,99±4,10 (4,95)	6,82±4,01 (6,04)	0,317
OSİ	0,41±0,23 (0,33)	0,43±0,17 (0,43)	0,394
PON	192,17±133,22 (110,50)	196,17±145,84 (128,00)	0,869

^aMann Whitney U Test

Hastaların atak sırasındaki TAS ölçümleri ortalaması 1,44±0,21 ve medyanı 1,49 iken; kontrol grubu olguların ortalaması 1,48±0,52 ve medyanı 1,58'dir. Gruplara göre olguların TAS ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,190).

Hastaların atak sırasındaki TOS ölçümleri ortalaması $5,99 \pm 4,10$ ve medyanı 4,95 iken; kontrol grubu olguların ortalaması $6,82 \pm 4,01$ ve medyanı 6,04'dür. Gruplara göre olguların TOS ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,317$).

Hastaların atak sırasındaki OSİ ölçümleri ortalaması $0,41 \pm 0,23$ ve medyanı 0,33 iken; kontrol grubu olguların ortalaması $0,43 \pm 0,17$ ve medyanı 0,43'dür. Gruplara göre olguların OSİ ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,394$).

Hastaların atak sırasındaki PON ölçümleri ortalaması $192,17 \pm 133,22$ ve medyanı 110,5 iken; kontrol grubu olguların ortalaması $196,17 \pm 145,84$ ve medyanı 128'dir. Gruplara göre olguların PON ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,869$).

Tablo 8: Çalışma Grubu Olguların Remisyonadaki Ölçümleri ile Kontrol Grubunun Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

	Remisyon (n=24)	Kontrol (n=24)	^ap
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
TAS	1,44±0,27 (1,45)	1,48±0,52 (1,58)	0,252
TOS	6,99±4,95 (5,26)	6,82±4,01 (6,04)	0,635
OSİ	0,48±0,28 (0,35)	0,43±0,17 (0,43)	0,959
PON	189,29±127,68 (100,50)	196,17±145,84 (128,00)	0,765

^aMann Whitney U Test

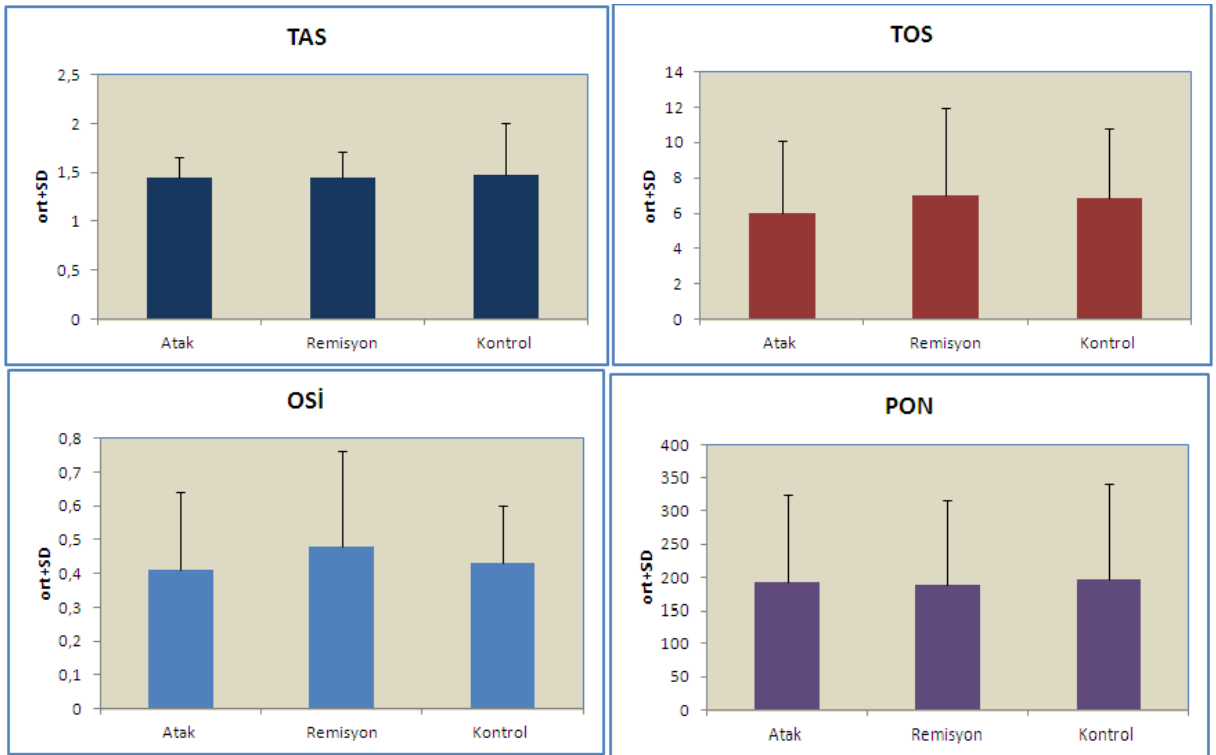
Hastaların remisyonadaki TAS ölçümleri ortalaması $1,44 \pm 0,27$ ve medyanı 1,45 iken; kontrol grubu olguların ortalaması $1,48 \pm 0,52$ ve medyanı 1,58'dir. Gruplara göre olguların TAS ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,252$).

Hastaların remisyonadaki TOS ölçümleri ortalaması $6,99 \pm 4,95$ ve medyanı 5,26 iken; kontrol grubu olguların ortalaması $6,82 \pm 4,01$ ve medyanı 6,04'dür. Gruplara göre

olguların TOS ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,635).

Hastaların remisyondaki OSİ ölçümleri ortalaması $0,48 \pm 0,28$ ve medyanı 0,35 iken; kontrol grubu olguların ortalaması $0,43 \pm 0,17$ ve medyanı 0,43'dür. Gruplara göre olguların OSİ ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,959).

Hastaların remisyondaki PON ölçümleri ortalaması $189,29 \pm 127,68$ ve medyanı 100,5 iken; kontrol grubu olguların ortalaması $196,17 \pm 145,84$ ve medyanı 128'dir. Gruplara göre olguların PON ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,765).



Şekil 7: TAS, TOS, OSİ, POS değerlerinin gruplara göre dağılımı

Tablo 9: Çalışma Grubu Olguların Atak Sırasındaki ve Remisyondaki Ölçümlerine İlişkin Değerlendirmeler

	Atak (n=24)	Remisyon (n=24)	Fark	^a p
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD	
TAS	1,44±0,21 (1,49)	1,44±0,27 (1,45)	0,004±0,29	0,841
TOS	5,99±4,10 (4,95)	6,99±4,95 (5,26)	1,085±6,66	0,590
OSİ	0,41±0,23 (0,33)	0,48±0,28 (0,35)	0,078±0,37	0,305
PON	192,17±133,22 (110,50)	189,29±127,68 (100,50)	2,875±42,64	0,658

^aWilcoxon Signed Ranks Test

Olguların atak sırasındaki TAS ölçümleri ile remisyonadaki ölçümleri arasındaki fark ortalama 0,004±0,29 olup, bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,841).

Olguların atak sırasındaki TOS ölçümleri ile remisyonadaki ölçümleri arasındaki fark ortalama 1,085±6,66 olup, bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,590).

Olguların atak sırasındaki OSİ ölçümleri ile remisyonadaki ölçümleri arasındaki fark ortalama 0,078±0,37 olup, bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,305).

Olguların atak sırasındaki PON ölçümleri ile remisyonadaki ölçümleri arasındaki fark ortalama 2,875±42,64 olup, bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,658).

Tablo 10: Atak Sayısına Göre Atak ve Remisyon Anındaki TAS, TOS, OSİ ve PON Ölçümlerine İlişkin Değerlendirmeler

		2 Atak (n=10)	≥ 3 Atak (n=14)	^a p
		Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
Atak	TAS	1,39±0,20 (1,41)	1,48±0,22 (1,50)	0,198
	TOS	4,29±1,93 (3,39)	7,26±4,87 (6,09)	0,136
	OSİ	0,31±0,13 (0,26)	0,48±0,26 (0,45)	0,118
	PON	189,80±150,75 (96,0)	193,86±125,13 (156,5)	0,519
Remisyon	TAS	1,44±0,27 (1,46)	1,43±0,28 (1,44)	0,907
	TOS	7,95±6,61 (4,65)	6,30±3,45 (5,56)	0,861
	OSİ	0,52±0,34 (0,35)	0,45±0,23 (0,35)	0,861
	PON	176,90±129,68 (97,00)	198,14±130,37 (176,50)	0,682

^aMann Whitney U Test

Atak sayısı 2 olan olguların atak anındaki TAS ölçümleri ortalaması 1,39±0,20 ve medyanı 1,41 iken; atak sayısı 3 ve üzeri olan olguların ortalaması 1,48±0,22 ve medyanı 1,50'dir. Atak sayısı 2 olan grupla 3 ve üzeri olan grup karşılaştırıldığında atak anındaki TAS ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,198).

Atak sayısı 2 olan olguların atak anındaki TOS ölçümleri ortalaması 4,29±1,93 ve medyanı 3,39 iken; atak sayısı 3 ve üzeri olan olguların ortalaması 7,26±4,87 ve medyanı 6,09'dur. Atak sayısı 2 olan grupla 3 ve üzeri olan grup karşılaştırıldığında atak anındaki TOS ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,136).

Atak sayısı 2 olan olguların atak anındaki OSİ ölçümleri ortalaması 0,31±0,13 ve medyanı 0,26 iken; atak sayısı 3 ve üzeri olan olguların ortalaması 0,48±0,26 ve medyanı 0,45'dir. Atak sayısı 2 olan grupla 3 ve üzeri olan grup karşılaştırıldığında atak anındaki OSİ ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,118).

Atak sayısı 2 olan olguların atak anındaki PON ölçümleri ortalaması $189,80 \pm 150,75$ ve medyanı 96,0 iken; atak sayısı 3 ve üzeri olan olguların ortalaması $193,86 \pm 125,13$ ve medyanı 156,5'dir. Atak sayısı 2 olan grupla 3 ve üzeri olan grup karşılaştırıldığında atak anındaki PON ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,519$).

Atak sayısı 2 olan olguların remisyondaki TAS ölçümleri ortalaması $1,44 \pm 0,27$ ve medyanı 1,46 iken; atak sayısı 3 ve üzeri olan olguların ortalaması $1,43 \pm 0,28$ ve medyanı 1,44'dür. Atak sayısı 2 olan grupla 3 ve üzeri olan grup karşılaştırıldığında remisyondaki TAS ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,907$).

Atak sayısı 2 olan olguların remisyondaki TOS ölçümleri ortalaması $7,95 \pm 6,61$ ve medyanı 4,65 iken; atak sayısı 3 ve üzeri olan olguların ortalaması $6,30 \pm 3,45$ ve medyanı 5,56'dır. Atak sayısı 2 olan grupla 3 ve üzeri olan grup karşılaştırıldığında remisyondaki TOS ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,861$).

Atak sayısı 2 olan olguların remisyondaki OSİ ölçümleri ortalaması $0,52 \pm 0,34$ ve medyanı 0,35 iken; atak sayısı 3 ve üzeri olan olguların ortalaması $0,45 \pm 0,23$ ve medyanı 0,35'dir. Atak sayısı 2 olan grupla 3 ve üzeri olan grup karşılaştırıldığında remisyondaki OSİ ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,861$).

Atak sayısı 2 olan olguların remisyondaki PON ölçümleri ortalaması $176,90 \pm 129,68$ ve medyanı 97,0 iken; atak sayısı 3 ve üzeri olan olguların ortalaması $198,14 \pm 130,37$ ve medyanı 176,5'dir. Atak sayısı 2 olan grupla 3 ve üzeri olan grup karşılaştırıldığında remisyondaki PON ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,682$).

Tablo 11: Atak Sayısına Göre Atak ve Remisyon Anındaki TAS, TOS, OSİ ve PON Ölçümlerin Değişimlerine İlişkin Değerlendirmeler

		Atak (n=24)	Remisyon (n=24)	Fark	^ap
		Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD	
2 Atak (n=10)	TAS	1,39±0,20 (1,41)	1,44±0,27 (1,46)	-0,05±0,22	0,575
	TOS	4,29±1,93 (3,39)	7,95±6,61 (4,65)	-3,97±7,20	0,139
	OSİ	0,31±0,13 (0,26)	0,52±0,34 (0,35)	-0,23±0,38	0,110
	PON	189,80±150,75 (96,0)	176,90±129,68 (97,00)	12,90±36,76	0,333
≥ 3 Atak (n=14)	TAS	148±0,22 (1,50)	1,43±0,28 (1,44)	0,04±0,33	0,826
	TOS	7,26±4,87 (6,09)	6,30±3,45 (5,56)	1,08±5,56	0,480
	OSİ	0,48±0,26 (0,45)	0,45±0,23 (0,35)	0,03±0,33	0,875
	PON	193,86±125,13 (156,5)	198,14±130,37 (176,50)	-4,28±46,35	0,875

^aWilcoxon Signed Ranks Test

Atak sayısı 2 olan olguların;

Atak sırasındaki TAS ölçümleri ile remisyonadaki ölçümleri arasındaki fark ortalama 0,05±0,22 olup, bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,575).

Atak sırasındaki TOS ölçümleri ile remisyonadaki ölçümleri arasındaki fark ortalama 3,97±7,20 olup, bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,139).

Atak sırasındaki OSİ ölçümleri ile remisyonadaki ölçümleri arasındaki fark ortalama 0,23±0,38 olup, bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,110).

Atak sırasındaki PON ölçümleri ile remisyonadaki ölçümleri arasındaki fark ortalama $12,90 \pm 36,76$ olup, bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,333$).

Atak sayısı 3 ve üzeri olan olguların;

Atak sırasındaki TAS ölçümleri ile remisyonadaki ölçümleri arasındaki fark ortalama $0,04 \pm 0,33$ olup, bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,826$).

Atak sırasındaki TOS ölçümleri ile remisyonadaki ölçümleri arasındaki fark ortalama $1,08 \pm 5,56$ olup, bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,480$).

Atak sırasındaki OSİ ölçümleri ile remisyonadaki ölçümleri arasındaki fark ortalama $0,03 \pm 0,33$ olup, bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,875$).

Atak sırasındaki PON ölçümleri ile remisyonadaki ölçümleri arasındaki fark ortalama $4,28 \pm 46,35$ olup, bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,875$).

Tablo 12: Atak ve Remisyon Anındaki TAS, TOS, OSİ ve PON Ölçümleri ile Yaş, Hastalık Süresi, Atak Sayısı ve Kan Alınma Zamanı İlişkisi

		Yaş (yıl)		Hastalık Süresi (yıl)		Atak Sayısı		Kan Alınma Zamanı (gün)	
		r	P	R	P	R	p	R	P
Atak	TAS	0,249	0,241	0,127	0,554	0,267	0,207	0,106	0,622
	TOS	-0,340	0,131	-0,044	0,849	0,272	0,233	-0,426	0,054
	OSİ	-0,319	0,159	-0,066	0,778	0,276	0,227	-0,510	0,018*
	PON	0,161	0,451	0,117	0,586	0,004	0,986	0,106	0,621
Remisyon	TAS	0,371	0,075	0,435	0,034*	0,016	0,941	0,361	0,083
	TOS	-0,010	0,965	0,159	0,458	-0,011	0,959	-0,025	0,906
	OSİ	-0,208	0,330	0,016	0,940	-0,011	0,959	-0,205	0,337
	PON	0,220	0,302	0,287	0,173	0,003	0,990	0,107	0,619

r: Spearman's Korelasyon Katsayısı

* $p < 0,05$

Yaş ilişkin değerlendirmeler;

Yaş ile olguların atak anındaki TAS ve PON ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,241$, $p=0,451$).

Yaş ile olguların atak anındaki TOS ölçümleri arasında negatif yönlü (yaş arttıkça TOS değeri azalan) %34,0 düzeyinde ilişki görülmekte olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,131$).

Yaş ile olguların atak anındaki OSİ ölçümleri arasında negatif yönlü (yaş arttıkça OSİ değeri azalan) %31,9 düzeyinde ilişki görülmekte olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,159$).

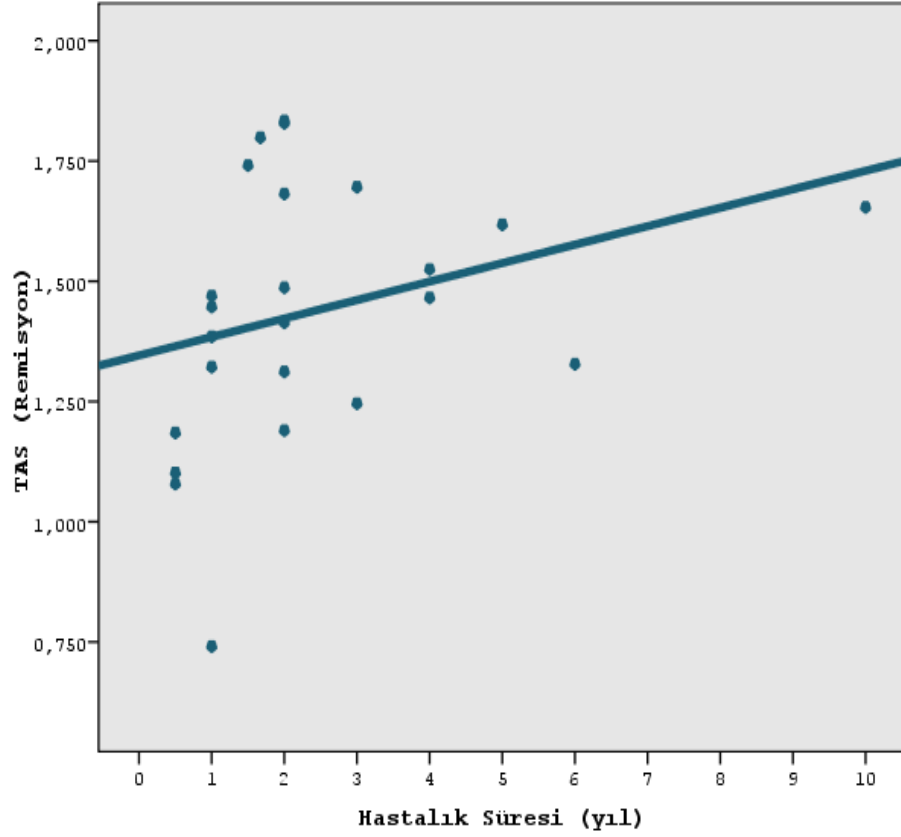
Yaş ile olguların remisyondaki TAS ölçümleri arasında pozitif yönlü (yaş arttıkça TAS değeri de artan) %37,1 düzeyinde ilişki görülmekte olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,075$).

Yaş ile olguların remisyondaki TOS, OSİ ve PON ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,965$, $p=0,330$, $p=0,302$).

Hastalık süresine ilişkin değerlendirmeler;

Hastalık süresi ile olguların atak anındaki TAS, TOS, OSİ ve PON ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,554$, $p=0,849$, $p=0,778$, $p=0,586$).

Hastalık süresi ile olguların remisyondaki TAS ölçümleri arasında pozitif yönlü (Hastalık süresi arttıkça TAS değeri de artan) %43,5 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r:0,435$; $p=0,034$).



Şekil 8: Hastalık süresi ile remisyonadaki TAS ölçümleri ilişkisi

Hastalık süresi ile olguların remisyonadaki TOS, OSİ ve PON ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,458$, $p=0,940$, $p=0,173$).

Atak sayısına ilişkin değerlendirmeler;

Atak sayısı ile olguların atak anındaki TAS, TOS, OSİ ve PON ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,207$, $p=0,233$, $p=0,227$, $p=0,986$).

Atak sayısı ile olguların remisyonadaki TAS, TOS, OSİ ve PON ölçümleri arasında da istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,941$, $p=0,959$, $p=0,959$, $p=0,990$).

Tablo 13: Atak ve Remisyon Anındaki EDSS Skoru ile TAS, TOS, OSİ ve PON Ölçümleri İlişkisi

	Atak EDSS		Remisyon EDSS	
	r	P	R	p
TAS	0,203	0,342	0,009	0,967
TOS	0,216	0,348	0,097	0,652
OSİ	0,251	0,272	0,083	0,698
PON	-0,038	0,861	0,185	0,386

r: Spearman's Korelasyon Katsayısı

Atak EDSS skoru ile atak sırasındaki TAS, TOS, OSİ ve PON ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,342, p=0,348, p=0,272, p=0,861).

Remisyon EDSS skoru ile remisyonadaki TAS, TOS, OSİ ve PON ölçümleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,967, p=0,652, p=0,698, p=0,386).

Tablo 14: Atak ve Remisyon Anındaki TAS, TOS, OSİ ve PON Ölçümlerinin Cinsiyetlere Göre Değerlendirilmesi

		Cinsiyet		^a p
		Kadın (n=14)	Erkek (n=10)	
		Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
Atak	TAS	1,38±0,21 (1,44)	1,53±0,19 (1,52)	0,079
	TOS	5,23±3,33 (4,73)	7,00±4,97 (4,95)	0,394
	OSİ	0,38±0,22 (0,35)	0,44±0,25 (0,33)	0,522
	PON	172,96±123,79 (109,0)	219,20±147,74 (185,5)	0,241
Remisyon	TAS	1,38±0,17 (1,40)	1,52±0,36 (1,67)	0,079
	TOS	5,55±2,54 (4,40)	8,99±6,75 (6,37)	0,160
	OSİ	0,39±0,15 (0,34)	0,59±0,37 (0,47)	0,464
	PON	178,07±124,64 (95,0)	205,00±136,93 (178,0)	0,482

^aMann Whitney U Test

Kadın hastaların atak anındaki TAS ölçümleri ortalama $1,38 \pm 0,21$ ve medyanı 1,44 iken; erkek hastaların ortalama $1,53 \pm 0,19$ ve medyanı 1,52'dir. Cinsiyetlere göre hastaların atak anındaki TAS ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamakla birlikte, anlamlılığa yakın bulunmuştur ($p=0,079$); erkek olguların TAS ölçümlerinin kadın olgulardan yüksek olması dikkat çekicidir.

Kadın hastaların atak anındaki TOS ölçümleri ortalama $5,23 \pm 3,33$ ve medyanı 4,73 iken; erkek hastaların ortalama $7,00 \pm 4,97$ ve medyanı 4,95'dir. Cinsiyetlere göre olguların atak anındaki TOS ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,394$).

Kadın hastaların atak anındaki OSİ ölçümleri ortalama $0,38 \pm 0,22$ ve medyanı 0,35 iken; erkek hastaların ortalama $0,44 \pm 0,25$ ve medyanı 0,33'dür. Cinsiyetlere göre olguların atak anındaki OSİ ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,522$).

Kadın hastaların atak anındaki PON ölçümleri ortalama $172,96 \pm 123,79$ ve medyanı 109 iken; erkek hastaların ortalama $219,20 \pm 147,74$ ve medyanı 185,5'dir. Cinsiyetlere göre olguların atak anındaki PON ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,241$).

Kadın hastaların remisyonundaki TAS ölçümleri ortalama $1,38 \pm 0,17$ ve medyanı 1,40 iken; erkek hastaların ortalama $1,52 \pm 0,36$ ve medyanı 1,67'dir. Cinsiyetlere göre olguların remisyonundaki TAS ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamakla birlikte, anlamlılığa yakın bulunmuştur ($p=0,079$); erkek olguların TAS ölçümlerinin kadın olgulardan yüksek olması dikkat çekicidir.

Kadın hastaların remisyonundaki TOS ölçümleri ortalama $5,55 \pm 2,54$ ve medyanı 4,40 iken; erkek hastaların ortalama $8,99 \pm 6,75$ ve medyanı 6,37'dir. Cinsiyetlere göre olguların remisyonundaki TOS ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,160$).

Kadın hastaların remisyonundaki OSİ ölçümleri ortalama $0,39 \pm 0,15$ ve medyanı 0,34 iken; erkek hastaların ortalama $0,59 \pm 0,37$ ve medyanı 0,47'dir. Cinsiyetlere göre olguların remisyonundaki OSİ ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,464$).

Kadın hastaların remisyondaki PON ölçümleri ortalama $178,07 \pm 124,64$ ve medyanı 95 iken; erkek hastaların ortalama $205,00 \pm 136,93$ ve medyanı 178'dir. Cinsiyetlere göre olguların remisyondaki PON ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,482$).

Tablo 15: Lezyon Yerine Göre Atak ve Remisyon Anındaki TAS, TOS, OSİ ve PON Ölçümlerine İlişkin Değerlendirmeler

		Lezyon Yeri			^a p
		Kranial (n=13)	Kranial+Spinal (n=9)	Spinal (n=2)	
		Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
Atak	TAS	1,47±0,22 (1,49)	1,36±0,18 (1,37)	1,67±0,14 (1,67)	0,242
	TOS	7,12±5,02 (5,76)	4,08±2,10 (3,55)	7,39±2,36 (7,39)	0,137
	OSİ	0,47±0,27 (0,43)	0,31±0,16 (0,26)	0,45±0,18 (0,45)	0,160
	PON	167,46±144,98 (82,0)	246,11±116,36 (257,0)	110,00±2,83 (110,0)	0,095
Remisyon	TAS	1,46±0,22 (1,47)	1,50±0,24 (1,38)	0,96±0,32 (0,96)	0,867
	TOS	6,44±2,90 (5,77)	8,19±7,35 (4,47)	5,13±2,60 (5,13)	0,764
	OSİ	0,43±0,17 (0,38)	0,51±0,37 (0,33)	0,61±0,47 (0,61)	0,616
	PON	159,00±127,58 (89,00)	260,55±106,41 (276,00)	65,50±27,58 (65,50)	0,057

Spinal grubun kişi sayısının yetersiz olması sebebiyle istatistiksel olarak değerlendirmeye alınmamıştır.

^aKruskal Wallis Test

Lezyon yerine göre olguların atak sırasındaki TAS, TOS, OSİ ve PON ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0,242$, $p=0,137$, $p=0,160$, $p=0,095$).

Lezyon yerine göre olguların remisyondaki TAS, TOS, OSİ ve PON ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0,867$, $p=0,764$, $p=0,616$, $p=0,057$).

Tablo 16: Başlangıç Semptomuna Göre Atak ve Remisyon Anındaki TAS, TOS, OSİ ve PON Ölçümlerine İlişkin Değerlendirmeler

		Başlangıç Semptomu			^a p
		Duyusal (n=10)	Görme (n=6)	Motor (n=7)	
		Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
Atak	TAS	1,44±0,18 (1,49)	1,51±0,24 (1,43)	1,38±0,26 (1,49)	0,844
	TOS	4,35±2,31 (3,55)	8,83±6,30 (7,10)	6,63±3,84 (6,46)	0,162
	OSİ	0,30±0,14 (0,26)	0,57±0,30 (0,53)	0,49±0,23 (0,52)	0,088
	PON	216,90±142,38 (184,50)	141,50±96,49 (95,00)	213,57±155,86 (201,00)	0,368
Remisyon	TAS	1,41±0,29 (1,46)	1,41±0,27 (1,39)	1,47±0,28 (1,41)	0,884
	TOS	7,59±6,45 (5,05)	5,02±1,53 (4,63)	7,17±4,66 (6,14)	0,691
	OSİ	0,54±0,37 (0,34)	0,35±0,06 (0,33)	0,47±0,23 (0,43)	0,910
	PON	203,20±136,37 (187,50)	155,50±125,29 (84,00)	210,86±135,03 (254,00)	0,618

^aKruskal Wallis Test

Başlangıç semptomuna göre olguların atak sırasındaki TAS, TOS, OSİ ve PON ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (p=0,844, p=0,162, p=0,088, p=0,368).

Başlangıç semptomuna göre olguların remisyonundaki TAS, TOS, OSİ ve PON ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0,884, p=0,691, p=0,910, p=0,618).

5. TARTIşMA

Multiple skleroz lezyonlarının temel özelliği, aksonların göreceli olarak korunduğu, myelin kılıfının seçici yıkımı ile seyreden demiyelinizasyondur. Demiyelinizasyonun yanı sıra gelişen aksonal dejenerasyonun, nörolojik disabilitenin temel nedeni olduğu bilinmektedir. Etyolojisi halen net olarak açıklanamamakla birlikte hastalığın başlaması ve progresyonunda immunolojik mekanizmalar öne çıkmaktadır (8,10,12).

Normal koşullarda kan-beyin bariyeri (KBB) intravasküler alan ile MSS yapıları arasında koruyucu rol üstlenmektedir. Büyük moleküller ve hücrelerin MSS' ye geçişini engelleyen bu bariyerin immunolojik mekanizmalarla hasarlanması sonucu MSS' ye geçen aktive Th1 hücreleri, proinflamatuvar sitokinler salgılayarak hastalık sürecini başlatmaktadır.

İmmunopatogenez dışında MS etyolojisine yönelik yapılan çalışmalarda genetik faktörler, oksidatif stres, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, beslenme alışkanlığı, kimyasal ajanlar, organik çözücüler, aşılar ve iklim koşulları gibi faktörler suçlanmış ve birbiriyle çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (11,15).

İmmunopatogenez dışında etyoloji için suçlanan faktörlerden olan oksidatif stres; hücresel fizyolojinin bir parçası olan reaktif oksijen ve nitrojen türleri ile antioksidan sistem arasındaki dengesizlik sonucu oluşmaktadır. Fizyolojik koşullarda reaktif oksijen ve nitrojen türleri ile antioksidan savunma sistemleri arasında bir denge vardır. Bu dengenin, reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin artması ya da antioksidan sistemlerdeki yetersizlik sonucu bozulmasıyla oksidatif stres denilen durum ortaya çıkar. Oluşan serbest radikaller protein, lipid ve nükleik asitler gibi hücrenin ana komponentlerinde hasarlanmaya yol açarak nekroz veya apoptoz yoluyla hücre ölümüne sebep olurlar (50,88). BOS' ta ApoE, ApoA1, ApoC gibi HDL-benzeri lipoproteinler mevcuttur. Bu moleküller kolesterol ve yağda çözünen vitaminlerin taşınmasında, nöron gelişimi ve hasara yanıtında rol alırlar. Ayrıca içeriğindeki sfingozin 1 fosfat (S1P) gibi bioaktif moleküllerle de astrosit migrasyonu, oligodentrosit şekil değişikliği gibi hücre fonksiyonlarını yönetirler. BOS' ta ve MSS hücrelerinin membran yapılarında bulunan

bu lipoproteinlerin oksidatif stres sonucu peroksidasyonunun; demiyelinizasyon, aksonal hasar ve nörodejenerasyon sürecine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (93).

MSS yüksek oksijen içeriği nedeniyle oksidatif hasara karşı daha hassastır. Ayrıca oligodentrositler, yüksek demir içeriği ve glutatyon gibi antioksidan moleküllerin azlığından dolayı oksidatif strese, diğer MSS hücrelerine göre daha fazla etkilenir. Hastalığın inflamasyon sürecinde TNF- α , IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinlerin artışına cevaben NO üretimi artar. Oluşan NO, süperoksit radikali ile reaksiyona girerek peroksinitrit radikalini oluşturur. Peroksinitrit, direkt olarak zona okludens-1, F-aktin gibi sıkı bağlantıları hasara uğratarak KBB disfonksiyonuna katkı sağlamakta hücre membranındaki lipoproteinlerin peroksidasyonunu sağlayarak hücre sinyal iletimini bozmakta, mitokondrial disfonksiyona yol açarak ATP üretiminde azalmaya ve katalaz gibi birçok antioksidan enzimde inhibisyona yol açmaktadır. Ayrıca direkt olarak DNA hasarına yol açarak nöron ve oligodentrositlerin ölümüne sebep olmaktadır (50,77). Oligodentrositlerin peroksinitrit aracılı hasara daha hassas olması demiyelinizasyonu artırmaktadır. Peroksinitrit aracılı hasarın kronik dönem etkisi ise aksonların proteolize karşı korunmasında önemli olan fosforilasyonu bozarak aksonal destrüksiyona sebep olmasıdır (50).

Literatürde birbiriyle çelişkili çalışmaların varlığına rağmen genel kanı, oksidatif stresin MS patofizyolojisinde rolü olduğu yönündedir. Son yıllarda bu konuda birçok çalışma yapılmış, oksidatif stresin hastalık sürecindeki rolü araştırılmıştır. Haider ve arkadaşlarının 30 MS, 24 nöroloji dışı hastalıktan ölen toplam 54 vakada yaptıkları otopsi çalışmasında; aktif MS lezyonlarının okside lipoprotein ve DNA açısından yoğun, inaktif lezyonların ise zayıf sinyal içerdiği gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada; MS akut atak döneminde ölenlerin otopsilerinde lezyonlar, diğer MS vakalarına kıyasla okside lipoprotein ve DNA açısından daha zengin bulunmuştur. Oksidasyon ürünlerinin lezyonlardaki lokalizasyonu değerlendirildiğinde ise, en yoğun olarak lezyon sınırında, mikrogial aktivasyonun yoğun olduğu yerlerde bulunmuştur. Reaktivitenin, akson distaline kıyasla gövdede daha yoğun olduğu saptanmıştır. Kantitatif analiz sonuçlarına göre okside fosfolipid içeren aksonal sferoidler en fazla aktif lezyonda görülürken, sonrasında sırasıyla yavaş büyüyen lezyonlarda, inaktif lezyonlarda ve normal ak maddede görülmüştür. Myelin ve oligodentrositlerin okside fosfolipidler açısından yoğun sinyal göstermesi, oksidatif stresin demiyelinizasyon ve oligodentrosit

destrüksiyonunu artırdığını düşündürmüştür. Myelin ve oligodentrositlerden daha az olmak üzere akson ve nöronlar da okside lipid ve DNA açısından zengin bulunmuştur. Okside fosfolipidlerin birikiminin aksonal transportu etkilediği ve radikal aracılı aksonal hasara sebep olduğu düşünülmüştür (94).

Fischer ve arkadaşlarının 30 MS, 18 nöroloji dışı hastalıktan ölen toplam 48 vakada yaptıkları otopsi çalışmasında; aktif MS lezyonlarında reaktif oksijen radikallerinin üretimine yol açan mitokondrial enzimlerin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. En fazla artış myeloperoksidaz (MPO), eozinofil peroksidaz (EPx) ve laktoperoksidaz (LPO) enzimlerinde görülürken ksantin oksidaz enziminde değişiklik saptanmamıştır. Ayrıca serbest radikal detoksifikasyonunda görev alan glutatyon peroksidaz enziminde de ekspresyon artışı görülmüştür. Bu durumun artmış oksidatif strese karşı kompensatuar bir yanıt olduğu düşünülmüştür. Lezyonların direkt incelenmesinde okside DNA ve lipidler doku hasarının yoğun olduğu MS lezyonlarında yüklü miktarda bulunmuştur. En yoğun bulunan yerler ise apoptotik oligodentrositler ve hasarlanmış distrofik aksonlardır. İnflamatuar süreçte aktive mikrogliya ve makrofajlar tarafından üretilen serbest oksijen radikallerinin mitokondrial disfonksiyona yol açarak ATP üretiminde azalmaya yol açtığı ve oluşan mitokondrial disfonksiyonun da serbest radikal üretimine katkı sağladığı sonucuna varılmıştır. Sonuç olarak yapılan çalışma MS' deki doku hasarında oksidatif stresin önemini ortaya koymuştur (78).

Van Horssen ve arkadaşlarının 18 MS' li hastanın otopsi materyali üzerinde yaptıkları çalışmada ise; proteinlere karşı oluşan oksidatif hasarı gösteren nitrotirozinin aktif demiyelinize lezyonlarda, normal ak madde ve kontrol beyin dokularına göre yoğun sinyal gösterdiği saptanmıştır. Nitrotirozin immunreaktivitesi en yoğun olarak astrosit ve makrofajlarda gösterilmiştir. Nükleotidlere karşı oluşan oksidatif hasarı gösteren bir belirteç olan 8-Hidroksi-2-Deoksiguanozin (8OHdG), normal ak maddede gösterilemezken inflammatuar demiyelinize bölgelerde astrosit sitoplazmalarında gösterilmiştir. Lipidlere karşı gelişen oksidatif hasarı gösteren bir belirteç olan 4-Hidroksi-2-Noneal (4-HNE) ise normal ak maddede zayıf sinyal gösterirken aktif demiyelinize bölgelerde özellikle astrosit ve makrofajlarda yoğun sinyal göstermiştir. Antioksidan enzimler olan süperoksit dismutaz-1 (SOD1), katalaz (CAT) ve hem oksijenaz-1 (HO-1) değerlendirildiğinde ise normal ak madde ve kontrol grubunda benzer sonuçlar elde edilirken, aktif MS lezyonlarında bu enzimlerin ekspresyonu

yüksek bulunmuştur. Bu durumun artmış oksidatif strese karşı bir adaptasyon mekanizması olduğu düşünülmüştür. Antioksidan enzimler açısından makrofaj ve astrositler yoğun ekspresyon gösterirken, oligodentrositler nisbeten zayıf ekspresyon göstermiştir. Oligodentrositlerde bu enzimlerin, makrofaj ve astrositlere nazaran az bulunması, bu hücrelerin oksidatif hasara karşı daha hassas olmalarının bir sebebi olarak gösterilmiştir (95).

Ghabaee ve arkadaşlarının 15 Guillan-Barre sendromu (GBS), 13 MS ve 15 sağlıklı kişide BOS ve serum malondialdehid(MDA) ve antioksidan aktivite seviyelerini karşılaştırdıkları çalışmada; MS ve GBS hastalarında bu iki parametreyi BOS’ da kontrollere göre yüksek, serumda ise düşük bulmuşlardır (97). Hunter ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ise MS hastalarında, kontrollerle karşılaştırıldığında BOS’ ta lipid peroksidasyon ürünleri anlamlı yüksek saptanırken, plazmada anlamlı fark görülmemiştir (74). Seven ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; 20 RR-MS hastası ve 15 sağlıklı kişide BOS ve serumda nitrozatif stres belirteçleri olan 3-Nitrotirozin (3-NT), nitrit ve nitrat seviyeleri bakılmış, bu belirteçler kontrol grubuna göre MS hastalarının serumunda düşük, BOS’ unda ise yüksek saptanmıştır (98).

Çalışmamız, RR-MS tanısı almış, klinik ve nörogörüntüleme ile yeni atak geçirdiği tespit edilmiş 24 hasta ve yaş-cinsiyet açısından benzer 24 sağlıklı kontrol vakası ile gerçekleştirildi. Hastalardan atak döneminde ve ataktan 3 ay sonra remisyon döneminde kan alındı. Çalışmamızda baktığımız parametreler; TAS, TOS, OSİ ve PON değerleriydi. Bilindiği üzere organizmada oksijen radikallerinin fazla yapımıyla oluşan etkilerin toplamına oksidatif stres denir. Oksidatif stress indeksi (OSİ), total oksidan seviye (TOS) ile total antioksidan seviyenin (TAS) birbirine oranlanmasıyla bulunan bir değerdir (96). Plazma ya da serumda oksidan ve antioksidan birçok madde bulunmaktadır. Bu maddelerin ölçümü tek tek mümkün olsa da zaman alan, pahalı ve komplike testler olduğundan oksidan ve antioksidan etkili her bir maddenin ölçümü yerine bunların additif etkilerini gösteren TAS ve TOS ölçümü çalışmamızda tercih edilmiştir.

Çalışmamızda; atak, remisyon ve kontrol grubu arasında TOS, TAS ve OSİ değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Klinik formu genellikle belirtilmeyen MS hastalarının otopsi ve BOS örneğinde oksidan ve antioksidan parametreler üzerine

yapılan ölçümleri içeren çalışmalar, oksidatif stresin arttığını göstermiştir. Literatürdeki bu araştırmalarda oksidatif stres parametreleri tek tek çalışılmış, TOS ve TAS ile yapılan otopsi ve BOS çalışmasına rastlanılmamıştır. Çalışmamızın dizaynında atak ve remisyon döneminde BOS alınması etik bulunmamıştır. Bu yüzden BOS’ da oksidan ve antioksidan moleküllerin bakıldığı çalışmalarla karşılaştırma yapılamamıştır.

Kurban ve arkadaşları 50 RR-MS hastası ve 35 sağlıklı kişinin serumunda Total Oksidan Seviye (TOS) bakmışlar ve hasta ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptamamışlardır (76). Acar ve arkadaşlarının 35 RR-MS hastası ve 32 sağlıklı kişide TAS, TOS ve OSİ düzeylerini ölçtükleri çalışmada ise TOS ve OSİ düzeyleri hasta grubunda anlamlı yüksek, TAS düzeyleri ise düşük bulunmuştur (109).

Total Antioksidan Seviyenin (TAS) değerlendirildiği 33 MS hastası ve 24 sağlıklı kişi üzerinde Dzuvo ve arkadaşlarının çalışmasında; MS hastalarında serum TAS düzeyinde anlamlı düşüklük tespit edilmiştir. Bu sonuçla hastalık sürecinde antioksidan yetersizliğinin önemli olduğu vurgulanmıştır (89).

Yukarıdaki araştırmalardan da görüldüğü üzere RR-MS hastaları üzerinde yalnızca serumda TAS, TOS ve OSİ ölçümü yapılan çalışmalarda ise çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızda RR-MS hastalarında TAS, TOS ve OSİ sonuçlarının kontrol grubuna göre serumda anlamlı bulunmaması literatürde aynı parametrelerin ölçümünü içeren bazı araştırmalarla uyumludur.

Antioksidan bir enzim olan PON, HDL’ ye bağlı şekilde fonksiyon göstererek, HDL ve LDL’ yi lipid peroksidasyonundan korumakta ve hidrojen peroksit gibi serbest radikalleri inhibe etmektedir. Organizmada düşük PON aktivitesinin proinflamatuvar sürece ve oksidatif hasara katkı sağladığı bilinmektedir. PON kodlama bölgesinde pozisyon 55’ teki glutamin/metionin (M55L) ve pozisyon 192’ deki glutamin/arjinin (Q192R), enzimin iki major polimorfizmidir. Bu polimorfizmler enzimin etkinliğini azaltmaktadır. MS hastalarında PON aktivitesinin değerlendirildiği çalışmalarda birbiriyle çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.

Jamroz-Wisniewska ve arkadaşlarının 137 MS hastası ve 40 kontrol vakası üzerinde yaptığı bir çalışmada; hastalar ve kontrol grubu arasında serum PON aktivitesi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Aynı çalışmada hastaların relaps ve

remisyon dönemleri karşılaştırıldığında ise, relaps döneminde PON aktivitesinin daha düşük olduğu görülmüştür. Bu düşüş relaps döneminde oksidatif stresin artmasına bağlanmıştır (86).

Ferretti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada remisyon dönemindeki MS hastaları ile kontrol vakaları karşılaştırılmış; PON aktivitesi hastalarda kontrollere göre anlamlı derecede düşük, lipid peroksidasyon ürünleri ise yüksek bulunmuştur. PON enzimi HDL üzerinde lokalize olduğu için HDL düzeyleri de incelenmiş ve düşük PON aktivitesi HDL' den bağımsız bulunmuştur. Çalışmadaki PON aktivitesi düşüklüğünün; lipid peroksidasyon ürünlerindeki artış sonucu HDL yüzeyindeki lipid-protein bileşimini bozmasına bağlanmışlardır. Aynı araştırmada EDSS ile PON aktivitesi arasında negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Bu durum hastalığın ciddiyeti ile PON aktivitesi arasında ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (75). Fakat çalışmadaki en önemli sorun, hasta grubunun yaş ortalamasının kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olmasıdır. PON aktivitesinin yaşla azaldığı bilindiğinden yüksek yaş ortalaması, MS grubundaki düşük PON aktivitesinin sebebi olabilir.

Kurban ve arkadaşlarının 50 MS hastası ve 35 sağlıklı kişide Total Oksidan Seviye (TOS) ve PON aktivitesini araştırdığı çalışmada hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (76).

Zakrzewska-Pniewska ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MS hastaları ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında PON-1 ve PON-2 polimorfizmlerinin anlamlı farklılık göstermediği sonucuna varılmıştır (99). Martinez ve arkadaşlarının 228 MS hastası ve 220 sağlıklı kişide PON genotiplerinin ve allelik varyantlarını araştırdıkları çalışmada; hastalar ve kontrol vakalarında farklılık saptamamışlardır (87). Sidoti ve arkadaşları 209 RR-MS ve 213 sağlıklı kişide GI A111E, PON1 Q192R ve PON-1 55LM-MM polimorfizmleri ile MS gelişme riskini araştırmışlar; sadece PON-1 55 LM/MM genotipinin MS gelişimi için risk faktörü olduğunu saptamışlardır (100).

Çalışmamızda; hastaların atak, remisyon dönemi ve kontrol grubu arasında PON aktivitesi açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Bu sonucumuz literatürdeki benzer çoğu çalışma ile uyumlu idi. PON polimorfizmleri ile MS gelişme riski arasındaki ilişki üzerine yapılacak çalışmaların artması ve burada sağlanabilecek olumlu bir fikir birliği MS hastalarının akrabalarına yanıt verme yönünden yararlı olabilir.

Son yıllarda oksidatif stresin ve glutamat toksisitesinin nörodejenerasyonda önemli rolü olduğu savunulmuştur. MS'in kronik aktif lezyonlarında mikrogliya ve makrofajlar tarafından radikal aracılı hasarda önemli olan iNOS ve siklooksijenaz-2'nin eksprese edildiğinin gösterilmesi, oksidatif stresin hastalık progresyonunda etkisinin olabileceğini düşündürmüştür. Protein ve lipidlerin oksidasyonu, serbest radikallerin yol açtığı mitokondrial disfonksiyon ve intrasellüler Ca akışı nöronal dejenerasyona yol açmaktadır. Oksidatif hasarda major rolü üstlenen peroksinitrit, mitokondrial komponentlerle reaksiyona girerek elektron transport zinciri hasarına ve ATP üretiminde azalmaya yol açar. Peroksinitrit ayrıca glutamat üretiminin indüklenmesine ve glutamat taşıyıcılarının inhibisyonuna ve sonuç olarak glutamat fazlalığına yol açmakta, glutamat fazlalığı da mitokondrial enerji metabolizmasında hasara sebep olmakta, mitokondri üzerinden süperoksit, nitrik oksit gibi serbest radikallerin üretiminde artışa yol açmaktadır. Hastalığın erken döneminde demiyelinizasyon ön planda olup oksidan maddeler aksonları hassas hale getirmektedir. Kronik dönemde ise bu hassas demiyelinize aksonlar, oksidatif toksisite ve diğer nedenlerle dejenere olabilmekte, progresif forma geçiş zemini oluşmaktadır (77,80).

Çalışmamızda; hastaların atak sayısı ile atak ve remisyon TAS, TOS, OSİ ve PON değerlerinin ilişkili olmadığı saptandı. Ayrıca atak sayısı 2 ile atak sayısı 3 ve üzerinde olanlar arasında, atak ve remisyon TAS, TOS, OSİ ve PON değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Hastalarımızın atak ve remisyon EDSS değerleri bu dönemlerdeki TAS, TOS, OSİ ve PON düzeyleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Literatüre bakıldığında; Koch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MS hastaları kontrollerle karşılaştırıldığında, plazmada bazı lipid peroksidasyon ürünleri anlamlı derecede yüksek saptanmasına rağmen bu yükseklik EDSS ile korele olmadığı bulunmuştur. (101) Bu bilgiler ışığında MS patofizyolojisinde demiyelinizasyon ve nörodejenerasyonda oksidatif stresin rolü olduğu gösterilse de, klinik dizabiliteyi gösteren EDSS' ye yansımadığı sonucuna varılmıştır.

Besler ve arkadaşlarının SP-MS hastaları üzerinde yaptığı çalışmada; antioksidan moleküller olan askorbik asit, α -tokoferol, β -karoten ve retinol düzeyleri, hastalarda kontrollere göre anlamlı ölçüde düşük bulunurken, lipid peroksidasyonu için bir belirteç olan serum tiobutirik asit reaktif ürünleri(TBARS) anlamlı ölçüde yüksek

bulunmuştur. Antioksidan düzeylerindeki düşüklüğün en önemli sebebi, artmış oksidatif stres yüküne karşı fazla kullanıma bağlı azalma olarak gösterilmiştir (69). Özellikle α - tokoferol ve askorbatın çoklu doymamış yağ asitlerini lipid peroksidasyonundan koruduğu düşünülürse bu açıklama tatminkar görünmektedir. Yine Besler ve arkadaşlarının 42 SP-MS hastası ve 42 sağlıklı kontrol vakası üzerinde yaptığı başka bir çalışmada; MS atağı sırasında okside LDL' ye karşı gelişen antikorlarda anlamlı yükseklik, Total Antioksidan Seviyede (TAS) anlamlı düşüklük görülmüştür. Serum lipidlerinin oksitlenebilirliği ve okside LDL' ye karşı gelişen antikorların yüksek saptanması, düşük antioksidan düzeyine ve oksidasyon için gerekli substrat miktarının fazlalığına bağlanmıştır. Çalışma sonucunda lipoprotein oksidasyonunun SP-MS seyrinde önemli olduğu ve okside LDL' ye karşı gelişen antikor ölçümünün diagnostik değer taşıyabileceği düşünülmüştür (73). Koch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise lipid peroksidasyon son ürünü olan diene konjugatları (DC), oksidatif stres belirteci olarak RR-MS, SP-MS, ve PP-MS' te çalışılmıştır. Tüm MS türlerinde DC seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek saptanırken, bu yükseklik RR-MS' de en az, SP-MS' de daha fazla, PP-MS' de ise en fazladır (102). SP-MS ve PP-MS' de progresif aksonal dejenerasyonun daha ön planda olduğu düşünüldüğünde oksidatif stresin nörodejenerasyon patofizyolojisindeki etkisinin daha fazla olduğu sonucuna varılabilir. Çalışmada ayrıca serum antiradikal aktivite ve antioksidan aktivite de MS hastaları ve kontrollerde karşılaştırılmış ve anlamlı fark görülmemiştir (102). Bizim çalışmamızda da RR-MS hastalarının atak, remisyon dönemi ve kontrol vakaları arasında total antioksidan seviye açısından anlamlı farklılık bulunmadı.

SP-MS ve PP-MS hastaları üzerinde yapılan bu çalışmalar, mitokondrial disfonksiyon, enerji yetersizliği ve radikal aracılı toksisitenin, nörodejenerasyonun ön planda olduğu SP-MS ve PP-MS patogenezinde daha önemli olduğunu düşündürmektedir. Bizim RR-MS' li hastalarda yaptığımız bu çalışmada hastalık süresi ile olguların remisyon TAS değeri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Bu sonuç RR-MS' de antioksidan seviyenin oksidatif strese cevaben yüksek seyrettiğini düşündürmüştür. Yukarıda söz ettiğimiz SP-MS çalışmalarında antioksidan cevabı gösteren moleküllerin düşük bulunması göz önüne alındığında TAS veya antioksidan cevabı gösterecek moleküllerin seviyesinin izlenmesi RR-MS' den SP-MS' e geçişte yol gösterici olabilir.

Antioksidanlar; diyetle alınan veya vücutta endojen olarak üretilen, serbest radikallerin temizlenmesinde ve radikal oluşumu için gerekli metallerin bağlanmasında kullanılan bileşiklerdir. Enzimatik antioksidanlar vücutta endojen olarak üretilmekte olup glutatyon peroksidaz, katalaz, süperoksit dismutaz bunların önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Bu enzimlerin birçoğu Nrf2 geni tarafından kodlanır ve oksidatif stresin artmasıyla indüklenir. Non-enzimatik antioksidanların birçoğu ise diyetle alınmaktadır. Bunların en önemlileri ise; askorbik asit, α - tokoferol, β -karoten, ürik asit, α -lipoik asit, albumin, transferin ve serüloplazmindir (62). MS patofizyolojisinde Total Antioksidan seviye yerine antioksidan moleküllerin bireysel rollerinin araştırıldığı çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Tajouri ve arkadaşlarının 2003 yılında yapmış oldukları otopsi çalışmasında; aktif MS plaklarında süperoksit dismutaz-1 ve glutatyon peroksidaz enzim ekspresyonlarının arttığı saptanmıştır. SOD-1 enziminin MSS' de başlıca mikrogliya ve makrofajlarda oksidatif strese cevaben üretildiği, GPX enziminin ise hidrojen peroksiti detoksifiye ettiği düşünüldüğünde bu durumun, artmış oksidatif stres ve buna karşı oluşan adaptasyon mekanizması olduğu sonucuna varılmıştır (64). Van Horsen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise SOD-1, CAT ve HO-1 enzimlerinin aktif MS lezyonlarında ekspresyonlarının arttığı gösterilmiştir (95). Karg ve arkadaşlarının MS' li hastalarda plazma non-enzimatik antioksidan seviyelerine (glutatyon, alfa-tokoferol, retinol, sülfidril grupları ve ürik asit) baktıkları çalışmada; okside glutatyon seviyesini atak döneminde, redükte glutatyon seviyesi ise hem atak hem de remisyon döneminde yüksek bulmuşlardır. Bu durum, hücrelerin oksidatif hasardan korunması için gelişen reaktif bir yanıt olarak değerlendirilmiştir (70). Literatürdeki TAS veya antioksidan molekül seviyelerinin bireysel olarak araştırıldığı çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde göze çarpan nokta; total antioksidan seviyenin genellikle istatistiksel olarak anlamsız, bireysel antioksidan moleküllerin ise çoğunlukla anlamlı sonuçlar verdiğidir. Bu sebeple hastalığın progresyona gidişini ve nörodejenerasyonu izlemde total antioksidan seviye yanında antioksidan moleküllerden bazılarının bireysel olarak seviyelerinin takibi çok daha yol gösterici olabilir.

Deneyisel hayvan modellerinde antioksidan moleküllerle yapılan tedavi denemeleri ümit vaad edici bulunmuştur. Vatesary ve arkadaşlarının yaptıkları deneyisel hayvan çalışmasında α -tokoferolün; hidroksil, peroksil ve süperoksit serbest

radikallerini detoksifiye ettiği, sinyal iletiminin düzenlenmesinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir ve fare beyinde peroksinitrit aracılı oksidatif hasarın α -tokoferolle önlendiği saptanmıştır (103). EAE vakalarında α -lipoik asitin denendiği Yadav ve arkadaşlarının çalışmasında; α -lipoik asitin KBB' den kolayca geçerek patojenik T hücreleri ve monositlerin migrasyonunu engellediği, T hücre migrasyonunda önemli olan MMP-9 ve ICAM-1 düzeylerini azalttığı ve bu şekilde EAE tedavisinde önemli yarar sağladığı gösterilmiştir (104). α -lipoik asitin ayrıca metal şelasyonu, serbest radikal temizlenmesi, vitamin rejenerasyonu ve endojen antioksidanların indüksiyonu gibi görevleri de vardır. Guy ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise; katalaz ve GPx tedavisinin EAE vakalarında optik sinir demiyelinizasyonu ve KBB geçirgenliğini azalttığı gösterilmiştir (105).

Yapılan deneysel çalışmalar sonucu immunmodülatuar tedaviler yanında antioksidanların ve nöroprotektiflerin de MS'in tedavi seçenekleri arasında yer alabileceği düşünölmüştür. Ancak deneysel modellerde görölen bu yüz güldürücü sonuçlar, antioksidanların denendiği birçok çalışmada beklenen sonuçları göstermemiştir. Örneğin Jensen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; günde 6.6 mg sodyum selenit, 2 mg C vitamini ve 500İU E vitamini alımıyla glutatyon peroksidaz aktivitesinin arttığı, fakat MS'de klinik bulguların ve hastalık şiddetinin değişmediği görölmüştür (106).

Eksojen antioksidan alımının yeterince fayda sağlamadığının gösterilmesi endojen antioksidanların artırılması gerektiğinin düşöndürmüştür. Endojen antioksidan üretiminin artırılması konusunda Miller ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada total vücut kriyoterapisi üzerinde durulmuştur. 16 SP-MS hasta ve 16 sağlıklı kişi üzerinde total vücut kriyoterapisinin etkisi araştırılmıştır. Hipoterminin enerji tüketiminde azalma, intrasellöler asidozu azaltma ve intrasellöler Ca akışını azaltma gibi etkileri sebebiyle serbest radikal üretiminde azalma sağlayarak nöroprotektif etki sağlanacağı düşünölmüştür. Çalışma sonucunda total vücut kriyoterapisinin SP-MS hastalarının TAS düzeylerinde anlamlı artışa yol açtığı fakat süperoksit dismutaz ve katalaz enzim aktivitelerini değiştirmedeği görölmüştür. Çalışmanın ikinci aşamasında kriyoterapi uygulanan hastaların bir kısmına, güçlü bir antioksidan olduğu bilinen melatonin, 14 gün boyunca 10 mg/gün dozunda verilmiştir. Çalışma sonucunda; melatonin verilen grupta, sadece kriyoterapi uygulananlarla karşılaştırıldığında SOD ve CAT enzim

aktivitelerinin de belirgin yükseldiği, bu nedenle kriyoterapi+ melatonin kombine kullanımının en olumlu etkiyi gösterdiği sonucuna varılmıştır (107). Fakat çalışmanın en önemli dezavantajı, laboratuvar sonuçları üzerinden olumlu sonuç elde edilirken hastaların kliniği hakkında bilgi olmamasıdır.

MS tedavisindeki diğer bir önemli strateji ise Nrf-2 geni aracılığıyla endojen antioksidan enzim ekspresyonunun artırılması gibi görünmektedir. Yeterli çalışma olmamasına rağmen Nrf-2 geni hedef alınarak endojen antioksidan üretiminin artırılmasının, serbest radikal detoksifikasyonu, KBB onarımı, lökosit migrasyonunun inhibisyonu ve myelin fagositozunun inhibisyonu gibi radikal aracılı oligodentrosit ve aksonal hasar mekanizmalarının önüne geçebileceği düşünülebilir (62). Bu bilgiler ışığında, MS tedavisinde radikal toksisitesini engelleyen, endojen antioksidanları artıran, Nrf-2 genini etkileyen ve nöroproteksiyona katkı sağlayan sadece laboratuvar değil hastalığın kliniğini de içeren alternatif tedavi stratejilerini araştırarak çalışmaların yapılması gerekmektedir.

MS akut atak tedavisinde uygulanan kortikosteroidin oksidatif stres ve antioksidanlar üzerine etkisi birçok çalışmada araştırılmıştır. Keleş ve arkadaşlarının 30 SP-MS hastası ve 20 sağlıklı kontrol vakası ile yaptığı çalışmada lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehid (MDA) kullanılmıştır. Serum ve BOS MDA seviyeleri steroid tedavisi öncesi yüksek saptanmıştır. Hastaların 5-7 gün arası ortalama 0.5-1 gr metilprednizolon ile tedavi edilmesinden sonra bakılan serum ve BOS MDA seviyelerinde anlamlı düşme görülmüştür. Tedavi sonrası grupla kontrol grubu karşılaştırıldığında serum MDA seviyelerinin benzer olduğu saptanmıştır. Steroid tedavisi sonrası MDA seviyesinin nasıl düştüğü sorusunun aydınlatılması gerektiği sonucuna varılmıştır (108). Çalışmamızda; her hastanın atak sırasında kortikosteroidi aynı süre ve dozda almayabileceği ve her atak için tedavi verilmeyebileceği düşünülmüştür. Belli bir standardizasyon sağlanamayacağından; kortikosteroid tedavisi sonrası TAS, TOS, OSİ ve PON düzeylerine bakılmamıştır.

Sonuç olarak tüm bu çalışmalar; oksidatif stresin MS patogenezinde özellikle progresif MS formlarında önemli rolü olduğunu vurgulamaktadır. Oksidatif stresin, mitokondrial disfonksiyon, ATP azlığı, KBB disfonksiyonu ve glutamat toksisitesi ile myelin yıkımı, oligodentrosit hasarı ve aksonal kayıpta rol oynadığı anlaşılmaktadır.

Çalışmamızda atak dönemi, remisyon dönemi RR-MS hastaları ve kontrol grubu karşılaştırıldığında TAS, TOS, OSİ ve PON değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Sonuçlarımız; literatürde RR-MS hastalarında serum TAS, TOS ve PON' un bakıldığı çalışmaların bir kısmı ile uyumlu bulundu. RR-MS hastalarında anlamsız bulunan TOS ve OSİ' nin nörodejenerasyon sürecin daha ön planda olduğu SP-MS ve PP-MS hastalarında yüksek, TAS ve PON'un düşük olduğunun çeşitli çalışmalarda gösterilmesi oksidatif stresin MS'in progresif formlarında daha ön planda olduğunu düşündürmektedir.

Hastaların atak sayısı, atak ve remisyon EDSS' leri, yaşları ve lezyon yerleri değerlendirildiğinde, çalışılan parametrelerle ilgili anlamlı sonuç bulunamadı. Hastalık süresi baz alındığında ise; olguların remisyonundaki TAS ölçümleri ile hastalık süresi arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Bu sonuç ve SP-MS hastalarındaki antioksidan cevabı gösteren moleküllerin düşük bulunduğu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde; RR-MS' de antioksidan seviyenin oksidatif strese cevaben yüksek seyrettiğini, TAS veya antioksidan cevabı gösterecek moleküllerin seviyesinin izlenmesinin RR-MS' den SP-MS' e geçişte yol gösterici olabileceğini düşündük.

RR-MS hastalarında oksidan ve antioksidan molekül seviyelerinin bireysel olarak araştırıldığı çalışmalar genellikle oksidatif stresin arttığını göstermektedir. Bu sebeple antioksidanların RR-MS hastalarında immun tedavilerin yanında destekleyici tedavi stratejilerine katkı sağlayabileceği düşünülebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Multipl skleroz, merkezi sinir sisteminde demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyonla seyreden otoimmün, kronik inflamatuvar ve dejeneratif bir hastalıktır. Son yıllarda immunopatogeneze dışında, hastalık etyolojisinde birçok faktörün yanı sıra oksidatif stresin özellikle hastalık progresyonundaki rolü de vurgulanmaktadır. Hastalıkta demiyelinizasyonun ön planda gittiği dönemlerde oksidan maddelerin çeşitli reaksiyonlarla aksonların hassas hale gelmesine yardımcı olduğu görülmüştür. Dejenerasyonun başladığı dönemde ise bu hassas demiyelinize aksonların diğer nedenler yanında oksidatif toksisitenin de etkisi ile dejenere olup progresif forma geçtiği düşünülmektedir.

Çalışmamız sonucunda; atak dönemi TAS, TOS, OSİ ve PON değerleri, remisyon dönemi ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. EDSS ile atak ve remisyon TAS, TOS, OSİ ve PON düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Atak sayısı 2 olan grupla, atak sayısı 2' den fazla olan hasta grubu karşılaştırıldığında atak ve remisyon TAS, TOS, OSİ ve PON değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Hastalık süresi ile atak ve remisyon TOS, OSİ ve PON değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmazken, remisyon TAS değeri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Hastalık süresi uzadıkça remisyon TAS değerinin artması, oksidatif stres yüküne karşı kompensatuvar bir yanıt olarak değerlendirildi.

Otopsi ve BOS örneği ile yapılan çalışmalarda; MS vakalarında bazı oksidan ve antioksidan parametreler ölçülmüş ve oksidatif stresin arttığı gösterilmiştir. Literatürdeki bu araştırmalarda oksidatif stres parametreleri tek tek çalışılmış, TOS ve TAS ile yapılan otopsi ve BOS çalışmasına rastlanılmamıştır. Bizim çalışmamızda atak ve remisyon döneminde BOS alınması; hastaya vereceği zararlar göz önüne alındığında etik bulunmamıştır. Bu yüzden BOS' da oksidan ve antioksidan moleküllerin bakıldığı çalışmalarla karşılaştırma yapılamamıştır.

Çalışmamızda RR-MS hastalarında TAS, TOS, OSİ ve PON sonuçlarının kontrol grubuna göre serumda anlamlı bulunmaması literatürdeki aynı parametrelerin ölçümünü içeren çalışmaların çoğu ile uyumlu idi.

RR-MS' li hastalarda yaptığımız bu çalışmada hastalık süresi ile olguların remisyon TAS değeri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanması, RR-MS' de antioksidan seviyenin oksidatif strese cevaben yüksek seyrettiğini düşündürmüştür. SP-MS hastaları ile yapılan çalışmalarda antioksidan molekül seviyelerinin düşük bulunması, kullanıma bağlı bir düşüş olarak değerlendirilmiştir. Bu nedenle TAS veya antioksidan molekül seviyelerinin belli aralıklarla takibi RR-MS' den SP-MS' e geçişi göstermede yardımcı olabilir.

RR-MS hastalarında genellikle anlamsız bulunan TOS ve OSI' nin SP-MS ve PP-MS hastalarında yüksek, TAS ve PON'un düşük olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. SP-MS ve PP-MS hastaları üzerinde yapılan çalışmalar; nörodejenerasyonun ön planda olduğu bu MS formlarının patogenezinde oksidatif stresin daha önemli olduğunu düşündürmektedir

Literatürdeki TAS veya antioksidan molekül seviyelerinin bireysel olarak araştırıldığı benzer çalışmalar ve çalışmamız birlikte değerlendirildiğinde göze çarpan nokta; total antioksidan seviyenin genellikle istatistiksel olarak anlamsız, bireysel antioksidan moleküllerin ise çoğunlukla anlamlı sonuçlar verdiğidir. Bu sebeple hastalığın progresyona gidişini ve nörodejenerasyonu izlemde total antioksidan seviye yanında antioksidan moleküllerden bazılarının bireysel olarak seviyelerinin takibi çok daha yol gösterici olabilir.

Oksidan ve antioksidan molekül seviyelerinin tek tek değerlendirildiği çalışmaların birçoğunda RR-MS hastalarında oksidatif stresin arttığı ve antioksidanların azaldığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar mevcut MS tedavilerine destek yönünden antioksidanların da seçeneklerden biri olabileceğini düşündürmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Ferrante P. The puzzling natural history of multiple sclerosis: a challenge for the research and care. *J. Neurovirol* 2000; 6 (Suppl 2): 1-3.
2. 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.
3. Hickey WF. The pathology of multiple sclerosis: a historical perspective. *J Neuroimmunol.* 1999; 98: 37-44.
4. Eraksoy M, Akman Demir G. Merkezi sinir sisteminin myelin hastalıkları: İçinde Öge E, Baykam B (editor). *Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Noroloji.* İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2011: 603-30.
5. Mc Graw-Hill, Multiple sclerosis: In Gilroy J.(edt) *Basic Neurology* (3rd ed), New York. St.Louis, San Francisco 2000: 199-223.
6. Sadiq SA, Miller JR. Demyelinating Diseases: In Rowland LP (edt), *Merritt's Texbook of Neurology*, Williams & Wilkins. Baltimore, Philadelphia, Hong Kong 1995: 805-829.
7. Paty DW, Noseworthy JH, Ebers GC. Diagnosis of Multiple Sclerosis: In Paty DW, Ebers GC (eds), *Multiple Sclerosis*. FA. Davis Company, Philadelphia 1998: 48-134.
8. Oksenberg JR, Barcellos LF. The complex genetic aetiology of multiple sclerosis. *J Neuro Virol.* 2000; 6 (Suppl 2): 10-14.
9. Mirza M. Multipl Sklerozun etyoloji ve epidemiyolojisi. *Erciyes Tıp Dergisi* 2002; 24: 40-7.
10. Kurtzke JF. Eqidemilology of multipl sclerosis including special reference to developing countries. *Eur J Neurol*, 1998; 5 (Suppl): 5-6.
11. Lublin FD, Miller AE. Multipl skleroz ve santral sinir sisteminin diğer demiyelinizan hastalıkları: In Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM. *Neurology in Clinical Practice*. Çeviri editörü: Tan E, Özdamar SE. Beşinci edisyon. İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık; 2008; 1583-1615.
12. Turk Boru U, Alp R, Sur H, Gul L. Prevalance of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, İstanbul, Turkey. *Neuroepidemiology* 2006; 27:17-21.
13. Prat E, Martin R. The immunopathogenesis of multiple sclerosis. *J Rehabil Res Dev.* 2002; 39: 187-99.

14. Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GPA, et al. A population based twin study of multiple sclerosis in twins: Update. *Ann Neurol.* 1993; 341: 1179-81.
15. Ebers GC, Sadovnick AD. Epidemiology: In Paty DW, Ebers GC (eds), *Multiple Sclerosis*, 1998; 5-28.
16. 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.
17. Ertekin C. Demiyelinizan hastalıklar ve multipl skleroz: İçinde *Nörolojide Fizyopatoloji ve Tedavi*, Bilgehan Basımevi, İzmir, 1987; 477-504.
18. Saruhan-Direskeneli G, Esin S, Baykan-Kurt B, Örnek I, Vaughan R, Eraksoy M, HLA-DR and DQ associations with multiple sclerosis in Turkey. *Hum Immunol.* 1997; 55: 59-65.
19. Reder A, Karabudak R. Raising issues in multiple sclerosis: Part II: In Siva A, Kesselring J, Thompson AJ (eds), *Frontiers in Multiple Sclerosis*, 1999; 260-272.
20. Trapp BD, Stys PK. Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2009; 8(3): 280-91.
21. Kieseier BC, Hemmer B, Hartung HP. Multiple sclerosis – novel insights and new therapeutic strategies. *Curr Opin Neurol.* 2005; 18: 211-20.
22. Oğul E. Demiyelinizan hastalıklar: İçinde *Klinik Nöroloji*, Birinci baskı. Nobel & Güneş Kitabevi, İstanbul 2002; 159-85.
23. Lassmann H. Mechanisms of inflammation induced tissue injury in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2008; 274(1-2):45-7.
24. 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):329-31.
25. McFarland HF, Martin R. Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. *Nat Immunol.* 2007; 8(9):913-9.
26. Corrale J, Villa A. The blood-brain-barrier in multiple sclerosis: functional roles and therapeutic targeting. *Autoimmunity*, 2007; 40(2):148-60.
27. 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):243-50.
28. 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.

29. Yong VW, Power C, Forsyth P, Edwards DR. Metalloproteinases in biology and pathology of the nervous system. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2:502-511.
30. Chandler S, Miller KM, Clements JM et al. Matrix metalloproteinases, tumour necrosis factor and multiple sclerosis: an overview. *J Neuroimmunol.* 1997;72:155-161.
31. Navikas V, Link H. Review: cytokines and the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neurosci Res.* 1996;45:322-333.
32. Yuçeyar 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: 206-11.
33. Giovannoni G, Heales SJ, Land JM, Thompson EJ. The potential role of nitric oxide in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 1998; 4: 212-6.
34. 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.
35. 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.
36. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001;50(1):121-7.
37. Miller DH, Filippi M, Fazekas F, Frederiksen JL, Matthews PM. Role of magnetic resonance imaging within diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2004; 56(2): 273-8.
38. Nielsen JM, Korteweg T, Barkhof F, Uitdehaag B, Polman CH. Overdiagnosis of multiple sclerosis and magnetic resonance imaging criteria. *Ann Neurol.* 2005;58: 781-3.
39. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis. 2005 revisions to the "Mc Donald Criteria ". *Ann Neurol.* 2005; 58(6): 840-6.
40. Kurne A, Karabudak R. Multipl Skleroz'da sıkça karşılaşılan semptomlar ve semptomatik tedavi prensipleri. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi,* 2004; 2: 237-43.
41. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol.* 2001; 58: 1602-06.

42. Lublin FD,Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis results of an international survey. *Neurology*, 1996; 46: 907-11.
43. O'Connor P. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. An overview. *Neurology*, 2002;59:1-33.
44. Brex P, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2002; 346: 158-64.
45. İdiman E, Özakbaş S, Yozbatıran N, ve ark. Expanded Disability Status Scale' in işlevsel sistemleri ile sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin ilişkisi: 183 Multipl skleroz hastasının analizi. *Türk Nöroloji Dergisi*, 2004; 10(5): 407-11.
46. Çelik Y. Multipl skleroz'da ayırıcı tanı. *Türkiye Klinikleri Noroloji Dergisi*, 2009; 2: 67-75.
47. Henze T, Rieckmann P, Toyka KV: Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group of the German Multiple Sclerosis Society. Symptomatic treatment of multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 2006; 56(2): 78-105.
48. Revel M. Interferon- β in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Pharmacol Ther*. 2003; 100: 49-62.
49. Javed A, Reder AT. Therapeutic role of beta-interferons in multiple sclerosis. *Pharmacol Ther*. 2006; 110: 35-56. Epub 2005 Oct 17.
50. Witherick J, Wilkins A, Scolding N, Kemp K. Mechanisms of oxidative damage in multiple sclerosis and a cell therapy approach to treatment. *Autoimmune Dis*. 2010 15;2011:164608.
51. Cheesman KH, Slater TF. An intraduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull*, 1993; 49: 481-93.
52. Halliwell B, Chirico S. Lipid Peroxidation: Its mechanism, measuremet and significance. *Am J Clin Nutr*. 1993; 57: 715-25.
53. Cross CE, Halliwell B, Borish ET, et al. Oxygen radicals and human disease. *Ann. Intern. Med*. 1987; 107: 526-45.
54. Dizdaroğlu M. Chemical Determination of Free Radical-Induced Damage to DNA. *Free Radic Biol Med*, 1993;61:225-242.
55. Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D, Milzani A, Colombo R. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clin Chim Acta*. 2003; 329: 23-38.
56. Sies H, de Groot H. Role of reactive oxigen species in cell toxicity. *J Toxicol Lett*, 1992; 64: 547-551.

57. Mead J. Free radical mechanisms in lipid peroxidation and prostaglandins: In Armstrong D, Sohal RS, Cutler RG, Slater TF (eds) *Free Radical in Molecular Biology, Aging and Disease*. Raven Press, New York 1984: 53–66.
58. Aruoma O, Halliwell B, Loughton MJ, Quinlan GJ, Gutteridge JM. The mechanism of initiation of lipid peroxidation. Evidence against a requirement for iron complex. *Biochem J*. 1989; 258:617–20.
59. Winrow VR, Winyard PG, Morris CJ, Blake DR. Free radicals in Inflammation: second messengers and mediators of tissue destructions. *Br Med Bull*, 1993; 49: 506–22.
60. Mccord JM. Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem*. 1993;26:351–357.
61. Totter JR. Spontaneous cancer and its possible relationship to oxygen metabolism. *Proc Natl Acad Sci*. 1980; 77: 1763–1767.
62. Schreibelt G, van Horssen J, van Rossum S et. al. Therapeutic potential and biological role of endogenous antioxidant enzymes in multiple sclerosis pathology. *Brain Res Rev*, 2007; 56(2): 322–330.
63. Ceballos I, Javoy-Agid F, Delacourte A, et al. Neuronal localization of copper–zinc superoxide dismutase protein and mRNA within the human hippocampus from control and Alzheimer's disease brains. *Free Radic Res Commun*. 1991;12–13 (Pt 2): 571–580.
64. Tajouri L, Mellick AS, Ashton KJ, et al. Quantitative and qualitative changes in gene expression patterns characterize the activity of plaques in multiple sclerosis. *Brain Res. Mol. Brain Res*. 2003; 119: 170–183.
65. Kim YS, Kim SU. Oligodendroglial cell death induced by oxygen radicals and its protection by catalase. *J. Neurosci Res*. 1991; 29:100–106.
66. Jensen GE, Clausen J. Glutathione peroxidase and reductase, glucose-6-phosphate dehydrogenase and catalase activities in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci*. 1984; 63:45–53.
67. Thorburne SK, Juurlink BH. Low glutathione and high iron govern the susceptibility of oligodendroglial precursors to oxidative stress. *J. Neurochem*. 1996; 67:1014–1022.
68. Van Meeteren ME, Teunissen CE, Dijkstra CD, van Tol EAF. Antioxidants and polyunsaturated fatty acids in multiple sclerosis. *Eur J Clin Nutr*. 2005; 59: 1347–1361.
69. Besler HT, Comoglu S, Okcu Z. Serum levels of antioxidant vitamins and lipid peroxidation in multiple sclerosis. *Nutr. Neurosci*. 2002; 5: 215–220.

70. Karg E, Klivenyi P, Nemeth I, Bencsik K, Pinter S, Vecsei L. Nonenzymatic antioxidants of blood in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 1999; 246: 533–539.
71. Mirshafiey A, Mohsenzadegan M. Antioxidant therapy in multiple sclerosis. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2009; 31(1): 13–29.
72. Gilgun-Sherki Y, Melamed E, Offen D. The role of oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis: the need for effective antioxidant therapy. *J. Neurol.* 2004; 251: 261–268.
73. Besler HT, Comoglu S. Lipoprotein oxidation, plasma total antioxidant capacity and homocysteine level in patients with multiple sclerosis. *Nutr Neurosci.* 2003; 6: 189–196.
74. Hunter MI, Nlemadim BC, Davidson DL. Lipid peroxidation products and antioxidant proteins in plasma and cerebrospinal fluid from multiple sclerosis patients. *Neurochem Res.* 1985; 10: 1645–1652.
75. Ferretti G, Bacchetti T, Principi F, et al. Increased levels of lipid hydroperoxides in plasma of patients with multiple sclerosis: a relationship with paraoxonase activity. *Mult Scler.* 2005; 11: 677-82.
76. Kurban S, Akpınar Z, Mehmetoğlu İ. Multiple skleroz hastalarında serum paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri ile oksidatif stresin araştırılması. *Genel Tıp Derg.* 2010; 20(1): 13-17.
77. Gonsette RE. Oxidative stress and excitotoxicity: a therapeutic issue in multiple sclerosis? *Mult Scler.* 2008; 14: 22–34.
78. Fischer MT, Sharma R, Lim JL, et. al. NADPH oxidase expression in active multiple sclerosis lesions in relation to oxidative tissue damage and mitochondrial injury. *Brain.* 2012; 135: 886–899.
79. Mahad D, Lassmann H, Turnbull D. Review: Mitochondria and disease progression in multiple sclerosis. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2008;34: 577–589.
80. Lee DH, Gold R, Linker RA. Review: Mechanisms of Oxidative Damage in Multiple Sclerosis and Neurodegenerative Diseases: Therapeutic Modulation via Fumaric Acid Esters. *Int. J. Mol. Sci.* 2012;13: 11783-11803.
81. Lehmann D, Karussis D, Misrachi-Koll R et. al. Oral administration of the oxidant-scavenger N-acetyl-L- cysteine inhibits acute experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Neuroimmunol.* 1994; 50: 35-42.
82. Marracci GH, Jones RE, McKeon GP, Bourdette DN. Alpha lipoic acid inhibits T cell migration into the spinal cord and suppresses and treats experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Neuroimmunol.* 2002; 13: 104-114.

83. Uysal S, Akyol S, Hasgöl R, Armutçu F, Yiğitoğlu MR. Çok Yönlü Bir Enzim: Paraoksonaz. *Yeni Tıp Dergisi*, 2011; 28(3): 136-141.
84. Başkol G, Köse K. Paraoksonaz: Biyokimyasal özellikleri, fonksiyonları ve klinik önemi. *Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes Medical Journal)* 2004; 26 75 (2): 75-80.
85. Senti M, Tomas M, Fito M, et al. Antioxidant paraoxonase 1 activity in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 5422-6.
86. Jamroz-Wisniewska A, Beltowski J, Stelmasiak Z, Bartosik-Psujek H. Paraoxonase 1 activity in different types of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2009; 15: 399–402.
87. Martinez C, Garcia-Martin E, Benito-Leon J, et al. Paraoxonase 1 polymorphisms are not related with the risk for multiple sclerosis. *Neuromol. Med.* 2010; 12: 217-223.
88. Shah AM, Channon KM, Free radicals and redox signalling in cardiovascular disease. *Heart.* 2004; 90: 486-7.
89. Hadžović-Džuvo A, Lepara O, Valjevac A, et al. Serum total antioxidant capacity in patients with multiple sclerosis. *Bosn J Basic Med Sci.* 2011; 11 (1): 33-36.
90. Eckerson HW, Wyte CM, La Du BN. The human serum paraoxonase/ arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet* 1983; 35: 1126–38.
91. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem.* 2004;37:112–9.
92. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005;38:1103–11.
93. Ferretti G, Bacchetti T. Peroxidation of lipoproteins in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2011;311:92-97.
94. Haider L, Fischer MT, Frischer JM, et. al. Oxidative damage in multiple sclerosis lesions. *Brain.* 2011; 134: 1914–1924.
95. Van Horssen J, Schreibelt G, Drexhage J, et. al. Severe oxidative damage in multiple sclerosis lesions coincides with enhanced antioxidant enzyme expression. *Free Radic Biol Med.* 2008; 45: 1729–1737.
96. Calabrese V, Guagliano E, Sapienza M et al. Redox regulation of cellular stress response in aging and neurodegenerative disorders: roles of vitagenes. *Neurochem Res.* 2007; 32: 757- 73.
97. Ghabaee M, Jabedari B, Al-E-Eshagh N, Ghaffarpour M, Asadi F. Serum and cerebrospinal fluid antioxidant activity and lipid peroxidation in guillain–barre syndrome and multiple sclerosis patients. *Int J Neurosci.* 2010; 12: 301–304.

98. Seven A, Aslan M, İncir S, Altıntaş A. Evaluation of oxidative and nitrosative stress in relapsing remitting multiple sclerosis: effect of corticosteroid therapy. *Folia Neuropathol.* 2013; 51 (1): 58-64.
99. Zakrzewska-Pniewska B, Nojszewska M, Róg T, et. al. Polymorphisms of paraoxonase 1 and 2 genes and the risk of multiple sclerosis in the Polish population. *Neurol Neurochir Pol.* 2013; 47, 1: 49-52.
100. Sidoti A., Antognelli C., Rinaldi C., et al. Glyoxalase I A111E, paraoxonase 1 Q192R and L55M polymorphisms: susceptibility factors of multiple sclerosis? *Mult Scler.* 2007; 13: 446-453.
101. Koch M, Mostert J, Arutjunyan AV, et. al. Plasma lipid peroxidation and progression of disability in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2007; 14: 529–533.
102. Koch M, Ramsaransing GS, Arutjunyan AV, et al. Oxidative stress in serum and peripheral blood leukocytes in patients with different disease courses of multiple sclerosis. *J Neurol.* 2006; 253: 483–487.
103. Vatassery GT, Smith WE, Quach HT. Alpha-tocopherol in rat brain subcellular fractions is oxidized rapidly during incubations with low concentrations of peroxynitrite. *J. Nutr.* 1998; 128: 152–157.
104. Yadav V, Marracc G, Lovera J, et al. Lipoic acid in multiple sclerosis: A pilot study. *Mult. Scler.* 2005; 11:159–165.
105. Guy J, Ellis EA, Hope GM, Rao NA. Antioxidant enzymes reduce loss of blood–brain barrier integrity in experimental optic neuritis. *Arch. Ophthalmol.* 1989; 107: 1359–1363.
106. Jensen C, Clausen J. Glutathione peroxidase activity, associated enzymes and substrates in blood cells from patients with multiple sclerosis-effects of antioxidant supplementantation. *Acta. Pharmacol. Toxicol.* 1986; 59: 450-453.
107. Miller E, Mrowicka M, Malinowska K, Mrowicki J, Saluk-Juszczak J, Kedziora J. The effects of whole-body cryotherapy on oxidative stress in multiple sclerosis patients. *J Ther Biol.* 2010; 35: 406–410.
108. Keles MS, Taysi S, Sen N, Aksoy H, Akçay F. Effect of corticosteroid therapy on serum and CSF malondialdehyde and antioxidant proteins in multiple sclerosis. *Can. J. Neurol. Sci.* 2001; 28: 141-143.
109. Acar A, Uğur Çevik M, Evliyaoğlu O, et al. Evaluation of serum oxidant/antioxidant balance in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg.* 2012 ;112(3): 275-80.

EKLER

Ek-1



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN
RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI E. A. HASTANESİ
BAŞHEKİMLİĞİ

SAYI :B.10.4.İSM.04.34.26.08-185

03.04.2012

KONU: Etik Kurul Başvurusu Hakkında

KARAR

Sayın Asist. Dr. Samet ÖNCEL,

İlgi: 29.03.2012 tarih ve 15474 sayılı Etik Danışma Kurulu başvuru dilekçeniz,

İlgi yazınızda belirttiğiniz “Relapsing-Remitting Multipl Skleroz’lu Hastaların Relaps ve Remisyon Dönemlerinde Oksidatif Stresin Araştırılması” konulu tez protokolünüz, 03.04.2012 tarihinde hastanemiz Etik Danışma Kurul’una sunulmuş makale ve ekleri, Hasta Hakları Yönetmeliği, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, Helsinki Bildirgesi kurallarına göre incelenmiş ve tez protokolünüzün sonuçlarının yayın yapılması Etik Danışma Kurulumuz tarafından uygun görülmüştür.

Etik Kurul Üyeleri	Katılım Durumu	Onay
BASKAN Doç. Dr. Baki ARPACI Nöroloji Kliniği Eğitim ve İdari Sorumlusu		
Doç. Dr. M. Cem İLNEM Psikiyatri Kliniği 7. Ünite Koordinatörü Eğitim Görevlisi		
Uz. Dr. Şahap N. ERKOÇ Psikiyatri Kliniği 2. Ünite Koordinatörü Eğitim Görevlisi		
Uz. Dr. Nihat ALPAY Psikiyatri Kliniği 1. Ünite Koordinatörü Eğitim Görevlisi		
Op. Dr. Erhan EMEL Nöroşirürji Kliniği Eğitim ve İdari Sorumlusu		
Uz. Dr. Ramazan KONKAN Başhekim Yardımcısı		