

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

**MULTİPLE SKLEROZ HASTALARINDA
25-HİDROKSİKALSİFEROL DÜZEYİNİN KRANİAL
MAGNETİK REZONANS GÖRÜNTÜLERİYLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Feride ÜN CANDAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Aysun SOYSAL

İSTANBUL - 2013

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

**MULTİPLE SKLEROZ HASTALARINDA
25-HİDROKSİKALSİFEROL DÜZEYİNİN KRANİAL
MAGNETİK REZONANS GÖRÜNTÜLERİYLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Feride ÜN CANDAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Aysun SOYSAL

İSTANBUL - 2013

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. FERİDE ÜN CANDAN

UZMANLIK DALI: NÖROLOJİ

TEZİN ADI: MULTİPLE SKLEROZ HASTALARINDA 25-HİDROKSİKALSİFEROL
DÜZEYİNİN KRANİAL MAGNETİK REZONANS GÖRÜNTÜLERİYLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

1-Sayfa Sayısı:	: 63
2-Tablo Sayısı	: 10
3-Şekil Sayısı:	: 10
4-İstatistik Sayısı:	: 5
5-Literatür Sayısı ve Faydalanma Durumu	: 132, 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. H. Dilek ATAKLI
B.Köy Prof. Dr. Mazhar Osman
Ruh Sağlığı ve Sinir Hast. Eğt ve Arş Hast.
Nöroloji Kliniği Koordinatörü
Eğitim Görevlisi
Sicil No: 31930

Üye

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

Üye

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

Doç. Dr. Murat ERKİRAN
Başhekim



I. ÖNSÖZ

Sabırla, anlayışlı ve pozitif yönde destekleyici tarzıyla tezimin tüm aşamalarında bana yol gösteren ve hiçbir yardımı esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Doç. Dr. Aysun SOYSAL'a ,

Uzun ve yorucu uzmanlık eğitimimde bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, asistanları olmaktan gurur duyduğum saygıdeğer hocalarım, ilk klinik şefim Doç. Dr. Baki ARPACI'ya ve yeni klinik şefim Doç. Dr. H. Dilek ATAĞLI'ya ve sayın Doç. Dr. Sevim BAYBAŞ'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca yol gösterici olup, bilgi ve deneyimlerini paylaşan Uzm.Dr. Cengiz Dayan, Uzm.Dr. Hüseyin SARI, Uzm.Dr. Pelin DOĞAN AK, Uzm.Dr. Burcu YÜKSEL, Uzm.Dr. Betül GÜVELİ ve Uzm.Dr. Aysu ŞEN'e,

Rotasyonlarım esnasında bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum tüm klinik şefleri ve uzman doktorlara,

Boston Medical Center inme servisinde çalışma fırsatını bana veren nöroloji ana bilim dalı şefi Prof.Dr. Carlos S. KASE'ye,

Uzmanlık eğitimim sayesinde tanışıp birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma,

Her zaman uyum içinde çalıştığım tüm klinik ve poliklinik hemşire, teknisyen, sekreter ve personeline,

Tezimin laboratuvar çalışmalarına maddi destek veren MED-İLAÇ Sanayi firmasına,

Son olarak; beni sevgi ve sonsuz emekle yetiştiren, hayatımın her aşamasında yanımda olmalarından hep mutluluk ve güven duyduğum canım annem ve babama, çalışmalarımın bitmesini sabırla bekleyen, uzmanlığım için en büyük fedakarlığı annesinden ayrı kalarak yapan hayatın bana en güzel armağanı sevgili kızım Neda'ya, en sıkıntılı anlarımda yoluma ışık olan, ilgisi ve sabırla zor günlerimde yanımda olup beni her zaman ve her koşulda destekleyen sevgili eşime sonsuz sevgilerimle....

Dr. Feride ÜN CANDAN

İstanbul 2013

II. İÇİNDEKİLER

Sayfa No

I. ÖNSÖZ.....	I
II. İÇİNDEKİLER.....	II
III. ÖZET.....	IV
IV. ABSTRACT	VI
V. KISALTMALAR	VIII
VI. TABLO LİSTESİ	IX
VII. ŞEKİL LİSTESİ.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Multipl Skleroz	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Etyopatogenez.....	4
2.1.4. Tanı kriterleri	6
2.1.5. Genetik	8
2.1.6. Klinik	10
2.1.7. Hastalığın Seyri.....	12
2.1.8. Tedavi.....	13
2.2. D Vitamini Metabolizması.....	16
2.3. D Vitaminin İmmun Sistem Üzerine Etkisi.....	18
2.4. Multiple Skleroz ve D Vitamini.....	20
2.5. Multiple Skleroz’da MRI ve D vitamini.....	23

3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Çalışmada Kullanılan Araçlar	26
3.2. Biyokimyasal Değerlendirme	26
3.3. Radyolojik Değerlendirme.....	26
3.4. İstatistiksel İnceleme	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	43
7. KAYNAKLAR.....	44
8. EKLER	55
EK 1 - Etik Kurul Onayı	55
EK 2 - Bilgilendirilmiş Onay Formu	56
EK 3 - EDSS Skalası.....	58
EK 4 - Anket	63
EK 5 - Alansal ve zamansal yayılım ile ilgili MRG kriterleri	64
EK 6 - Multiple Skleroz tanı kriterleri	65

III. ÖZET

MULTİPLE SKLEROZ HASTALARINDA 25-HİDROKSİKALSİFEROL DÜZEYİNİN KRANİAL MAGNETİK REZONANS GÖRÜNTÜLERİYLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Feride ÜN CANDAN

Multiple Skleroz; santral sinir sisteminin inflamatuvar demiyelizan olaylar sonucu gelişen hastalıklardan en sık görülenidir.

Yılın büyük bir bölümünde güneş ışınlarının dik olarak ulaştığı ekvator bölgelerinde Multipl Skleroz (MS) sıklığı çok azken, yılın çoğu zamanında güneş ışınlarından mahrum geçiren Kuzey Amerika ve İskandinav ülkelerinde sıklığın 1-2/1000'e kadar çıkması ultraviyole B (UVB) ile sentezi uyarılan D vitamininin MS etiyolojisinde önemli rolü olduğu tartışılmaya başlanmıştır.

D vitaminin immun sistem üzerindeki etkileri en çok araştırılan konulardan birisi olup bugün romatoid artrit, tip2 diabetes mellitus, multipl skleroz gibi bazı otoimmun hastalıkların oluşmasında D vitamininin rolü olduğu bilinmektedir.

Biz de bu verilerden yola çıkarak; MS hastalarında atak ve atak dışı dönemde bakılan serum 25(OH)D vitamini düzeylerinin, atak döneminde çekilmiş kontrastlı Kranial MRG ile karşılaştırmayı hedefledik.

Çalışmamıza; McDonald tanı kriterlerine (Ek 2) göre kesin Relapsing Remiting Multipl Skleroz tanısı almış olan ve Bakırköy Ruh ve Sinir hastalıkları Hastanesi 1. Nöroloji kliniğine Multipl Skleroz akut atak tanısı ile yatırılan 30 MS hastası aldık. Kontrol grubuna da herhangi bir nörolojik hastalığı olmayan, yaş ve cinsiyet açısından hasta grubumuzla uyumlu 30 sağlıklı gönüllü aldık.

Kontrol grubunda bir kez, MS hastalarında ise atak ve atak dışı dönemlerindeki olmak üzere iki kez Acıbadem hastanesi Biyokimya laboratuvarında AGİLENT marka cihazla LC/MSMS yöntemiyle 25(OH)D vitamini incelemesi yaptık. Hastalardan atak ve atak dışı döneminde bakılan 25(OH)D Vitamini düzeyleri arasında karşılaştırma yaptık. Ayrıca kontrol grubunun da 25(OH)D Vitamini düzeyleri ile hastaların atak ve atak dışı dönemleri 25(OH)D Vitamini düzeylerini karşılaştırdık.

Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet ana demografik özellikler olarak belirledik. Multipl Skleroz hastalık süresi, atak sayısı, EDSS skorları (Ek 1), serum D vitamini seviyesi, atakta çekilen 1,5 tesla kontrastlı kranial ve servikal magnetik rezonans (MR) görüntülerini hastalıkla ilişkili parametreler olarak belirledik.

Çalışmamızda MS hastalarının atak döneminde bakılan serum 25(OH)D vitamini düzeyleri, atak dışında bakılan serum 25(OH)D vitamini düzeylerine göre düşük bulduk (p: 0,001). Hastaların atak dışı 25(OH)D vitamini düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı düşüklük saptamadık (p: 0,727). Atak dışı 25(OH)D vitamini seviyeleri ile hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü ilişki

tespit ettik ($r:-0,375$; $p:0,045$). Atak dışı D-Vitami düzeyi ile kranial magnetik rezonans görüntülemelerindeki lezyon arasında negatif yönlü ilişki saptadık fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($r:-0,234$; $p:0,222$). Atak sırasındaki D-Vitami düzeyi ile kontrast tutan ve total kranial magnetik rezonans görüntülemelerindeki (MRG) lezyon sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık ($r:-0,057$; $p:0,766$).

Yaptığımız çalışma sonuçları ile; 25(OH)D vitamininin takibiyle, Multipl Skleroz hastalarında atak konusunda karar verilemediği durumlarda belirteç olarak kullanılabileceğine düşünüyoruz. Ayrıca ilerde atak oluşmasını önleyecek alternatif tedavi protokolü oluşturulması konusunda yapılacak çalışmalara ışık tutmayı hedefliyoruz.

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

İletişim adresi: ferideuncandan@gmail.com

IV. ABSTRACT

The Assessment of Serum Vitamin D Levels and Relation Between These Levels and Cranial MRG at Relaps and Remission Periods in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis

Dr. Feride ÜN CANDAN

Multiple sclerosis, is the most common diseases of central nervous system that occur as a result of inflammatory demyelinating events.

The region that the sunlight reach most of the year perpendicularly such as equatorial, the prevalence of MS is very rare. The region that deprived of sunlight most of the year such as North America and the Nordic frequency to come up 1-2/1000. By these knowledge; UVB-induced synthesis of vitamin D has an important role in the etiology of MS has been discussed consequently.

The effects of vitamin D on the immune system is one of the most researched topics today, it is known that autoimmune diseases such as multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, type 2 diabetes mellitus are occurred by deprivation of vitamin D.

We are also based on these data; we aimed to compare, serum 25 (OH) vitamin D levels of patients with MS in attacks and non-attacks periods and contrast-enhanced cranial MRI taken during attacks.

In our study; we have included, 30 MS patients diagnosed with McDonald diagnostic criteria definite relapsing remitting multiple sclerosis, who were hospitalized with acute exacerbation of multiple sclerosis in 1st Clinic Department of Neurology in Bakırköy Psychiatric and Neurological Diseases Education Hospital. We have included 30 healthy volunteers without any neurological disease, similar age and gender of the patient with MS patients as control group.

We have had blood samples one time from control group, two times from MS patients in attack and non-attack periods, checked 25 (OH) vitamin D by LC/MSMS method in Acıbadem Hospital Chemistry Lab.

The main demographic characteristics of patients and controls are identified as age and gender. Multiple sclerosis disease duration, number of relapses, EDSS scores (Addition 1), serum vitamin D level, attack images of 1.5 tesla magnetic resonance imaging contrast cranial and cervical are identified as disease-related parameters.

In our study, we found that serum 25 (OH) vitamin D levels of multiple sclerosis patients in attack periods is lower than non-attack periods of serum 25 (OH) vitamin D levels ($p: 0,001$). MS patient's 25 (OH) vitamin D levels in non-attack periods are concluded significantly lower than serum 25 (OH) vitamin D levels of the control group ($p: 0,727$). We detected statistically significant negative relationship between the duration of the disease and non-attack periods of 25 (OH) vitamin D levels ($r:-0,375$; $p:0,045$). We found a negative relationship which wasn't statistically significant

between levels of vitamin D in non-attack periods and the lesion in cranial magnetic resonance imaging ($r:-0,234$; $p:0,222$). We didn't detect statistically significant correlation between vitamin D levels of attack periods and the cranial magnetic resonance imaging with contrast enhancement or total lesion ($r:-0,057$; $p:0,766$).

With the results of our study, follow-up levels 25 (OH) vitamin D could be used as a predictive marker to estimate the attacks of multiple sclerosis patients. We also aim to shed light on prevents the formation of MS attacks and help on the creation of an alternative treatment protocol for future studies.

Key words: Multiple Sclerosis, Vitamin D, 25 (OH) D.

E-mail: ferideuncandan@gmail.com

V. KISALTMALAR

1,25(OH)2D	: 1,25 Dihidroksi D vitamini, Kalsitriol
25(OH)D	: 25 Hidroksi D vitamini, 25-Hidroksikalsiferol, Kalsidiol
ASH	: Antijen sunan hücrelerin
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
DBP	: D vitamini bağlayıcı protein
EDSS	: Expanded Disability Status Scale
Gd-DTPA	: Gadolinyum-dietilen triamin pentaasetik asit
GM-CSF	: Granulosit makrofaj koloni stimulan faktör
GWAS	: Genome-wide association studies
HLA	: İnsan lokosit antijen
IL	: İnterlokin
INF	: İnterferon
KBB	: Kan beyin bariyeri
MBP	: Miyelin bazik protein
MHC	: Major histokompatibilite kompleksi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MS	: Multipl Skleroz
MSS	: Merkezi sinir sisitemi
MSS	: Merkezi sinir sisitemi
OG	: Oligodendrosit
PP-MS	: Primer Progresif Multipl Skleroz
PTH	: Paratiroid hormon
RANK	: Reseptor aktivator nükleer faktör Kb
RR-MS	: Relapsing-remitting tip Multipl skleroz
Th	: T hücresi
TNF-α	: Tumor nekroze edici faktör alfa
Treg	: Regülatuar T hücresi
UV	: Mor otesi ısınlr
VDR	: Vitamin D reseptörü
VEP	: visual evoked potential

VI. TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: Hastalık Seyrini Etkileyen İlaçların Klinik Kullanım Özellikleri	14
Tablo 2: Yaş ve Cinsiyet dağılımı	28
Tablo 3: Gruplara Göre Yaş ve Cinsiyet Değerlendirmeleri	29
Tablo 4: Multipl Skleroz hastalarında; Tanımlayıcı Özelliklere İlişkin Dağılımlar	31
Tablo 5: Multipl Skleroz hastalarında; Atak Mevsimi	31
Tablo 6: Multipl Skleroz hastalarında; Servikal MRG Bulguları	32
Tablo 7: Gruplara Göre 25(OH)D Vitamini Düzeylerine İlişkin Değerlendirmeler	32
Tablo 8: Multipl Skleroz Hastalarında, Atakta ve Atak Dışı 25(OH)D Vitamini Düzeylerine İlişkin Değerlendirmeler	33
Tablo 9: 25(OH)D Vitamini Düzeylerine Göre Atak Sayısı, Kranial MRG Total Lezyon ve Kontrastlı Lezyon Sayısı, Hastalık Süresi ve EDSS İlişkisi	34
Tablo 10: 25(OH)D Vitamini Düzeylerine Göre Servikal MRG İlişkisi	35

VII. ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: MS riskine katkı da bulunan genler ve yüzdeleri.....	9
Şekil 2: MS tekrarlama riski.....	9
Şekil 3: D vitamini kimyasal yapısı	16
Şekil 4: D vitamininin T lenfositlere etkisi	19
Şekil 5: Olguların yaş dağılımı.....	28
Şekil 6: Gruplara göre yaş dağılımı.....	29
Şekil 7: Olguların cinsiyet dağılımı.....	30
Şekil 8: Gruplara göre cinsiyet dağılımı.....	30
Şekil 9: Gruplara göre atak sırasında ve atak dışı D-vitamini düzeyleri değişimi	33
Şekil 10: Atak sırasında ve atak dışı d-vitamini düzeyleri değişimi	33

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multiple Skleroz (MS) genç erişkinlerde görülen, genellikle relaps ve remisyonlarla seyreden, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimleriyle ortaya çıktığı düşünülen, otoimmün inflamatuvar demyelinizasyon yanında akson kaybı ile seyreden özürllülük oluşturabilen kronik bir hastalıktır.

Son zamanlara kadar beyaz cevher hastalığı olarak kabul edilen MS, günümüzde saptanan yeni bulgularla hem beyaz hem de gri maddenin etkilendiği otoimmün inflamatuvar süreç ile ortaya çıktığı bilinmektedir.

Multiple Skleroz'da lezyonların histopatolojisi; fokal enflamasyon, demyelinizasyon, oligodendrosit (OG) kaybı, remyelinizasyon ve reaktif astrogliozisdir. Akut ataklarda hedef miyelin kılıfı ve miyelin kılıfa destek olan oligodendrosit hücreleridir. Aktive makrofajlar veya mikrogial hücreler, TNF-alfa veya IFN-gama gibi proinflamatuvar sitokinler salgılayarak OG hasarı oluşturmaktadır.

Multiple Skleroz insidansının ekvatoran uzaklaştıkça artması, D vitamini eksikliğinin MS için risk faktörü olabileceğini akla getirmiştir. Çoğu toplumda UVB D vitaminin ana kaynağıdır. UVB de enlem ile korelasyon göstermesi nedeniyle D vitamini ve MS birlikteliği sorgulanmaya başlanmıştır. Günümüze kadar yapılan epidemiyolojik, immünolojik ve genetik çalışmalar; D vitamin ve MS ilişkisini ve hastalığın seyri üzerindeki etkiyi anlamaya yöneliktir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen bilgiler de; D vitamini yetersizliğinin MS için güçlü bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir.

1980 yılında magnetik rezonans görüntülemelerinin MS hastalarına kullanılmaya başlanması, MS tanısı için devrim niteliğinde olmuştur. Özellikle kan-beyin bariyeri bozulduğunda beyin parankimine geçen gadolinium asetat ile akut atak tanısı koymayı kolaylaştırmıştır. MRG'nin bu kadar yaygın kullanılmaya başlamsıyla yeni tanı kriterlerine ihtiyaç duyuldu.. 2000 yılında tanımlanan, 2005 ve 2010'da yeniden

yapılandırılan Mc Donald kriterleri ile, MR görüntüleri tanı için en önemli kriter haline geldi.

D vitamin; vücutta üretilmekte ve diğer vitaminlerden farklı olarak aynı zaman da hormon olarak kabul edilmektedir. D vitamininin klasik bilinen etkisi kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizması üzerinedir. Vitamin D reseptörlerinin kemik iliği, beyin, kolon, meme, malign hücreler ve immun sistem gibi birçok dokuda keşfi ile klasik fonksiyonlarının dışında da birçok fonksiyonu olduğu gösterilmiştir. İmmun sistem üzerindeki etkileri en çok araştırılan konulardan birisi olup bugün bazı otoimmun hastalıkların oluşmasında D vitamininin rolü olduğu bilinmektedir.

Vitamin D; B hücre farklılaşması ve çoğalmasını inhibe ederek immunglobulin sekresyonunu azaltır. Ayrıca T hücre proliferasyonunu suprese ederek Th1'lerin Th2'ye kaymasını sağlar. Th2 diferansiasyonu ve aktivasyonunu artırarak otoimmunitiyi önler. Eksikliğinde Th1 hücrelerinin hakim olmasıyla immunsupresif etki ortadan kalkar ve otoimmunitie oluşur. Th1'lerin sitotoksik etkisiyle myelin ve OG hasarı oluşturarak MS lezyonlarının oluşmasını sağlar.

Biz de bu bilgilerden yola çıkarak çalışmamızda; RR-MS hastalarında relaps ve remisyon dönemlerinde serum 25(OH) D vitamini düzeyi ve bu dönemlerde farklılık varsa bu enzimlerin hastalığın atak dönemini belirlemedeki rolünü saptamayı amaçladık. Ayrıca hasta grubunun atak dönemimde çekilen kontrastlı kranial MRG lezyonları ile ilişkisini ortaya koymayı hedefledik. 25(OH) D vitamini düzeylerinin atak döneminde düşük bulunması halinde; 25(OH) D vitamini eksikliğinin MS patogenezinin sorumlu etmenlerden biri olduğu, atak döneminde bir belirteç olarak kullanılabileceği ve 25(OH) D vitamininin gelecekte yeni tedavi seçenekleri arasında yer alabileceği düşünülebilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MULTİPL SKLEROZ

2.1.1. Tanım

Multiple Skleroz; 20-40 yaş arasında travmadan sonra en sık özürlülüğe neden olan, merkezi sinir sisteminin ak maddesinin yineleyici ya da ilerleyici inflamatuvar, demyelinizan, hastalığıdır.

2.1.2. Epidemiyoloji

Multiple Skleroz'un en çok pik yaptığı yaş grubu 20-40 yaş arası olup, ortalama başlangıç yaşı 30'dur (1). Relapsing-remitting MS'in ortalama başlangıç yaşı 25-29, primer progresif MS için ise 35-39 yaş arasıdır. Çocuklarda ve 60 yaş üstünde nadir de olsa bildirilmiş vakalar vardır.(2, 3). Çocuklarda başlangıç yaşı 10-13'tür, fakat daha erken yaşlarda da görülebilir.

Geniş ölçekli, 28 epidemiyolojik çalışmanın sonucu olarak 1955-2000 yılları arasında, MS hastalarında kadın/erkek oranının 1,4'ten 2,3'e yükseldiği görülmüştür (4,5).

Multipl Skleroz'un dünya çapında prevalansı 1,1-2,5 milyon arasında olduğu tahmin edilmekle birlikte prevalans coğrafi bölgelere değişim gösterir (6). MS için yüksek riskli bölgeler; kuzey ve orta Avrupa, Amerika'nın kuzeyi, Kanada, Avustralya'nın güneyi, Yeni Zelanda ve İsrail'dir. Bu bölgelerdeki prevalans 60/100.000'den fazladır. En yüksek prevalans 300/100.000 ile Orkney adalarındadır (7). Düşük riskli bölgeler ise; sub-sahran Afrika ve Asya ve Meksika'dır. Prevalans 5/100.000'den daha düşüktür. Ülkemizde MS epidemiyolojisi ile ilgili çalışmalar henüz sonuçlanmamıştır, fakat komşu ülkelerdeki prevalansa uyan değerlerin elde edileceği tahmin edilmektedir (30-40/100.000) (8).

Multipl Skleroz'da göç toplulukları üzerinde yapılmış oldukça fazla

epidemiyolojik çalışma vardır. MS prevalansının yüksek olduğu ülkelerden riskin düşük olduğu bölgelere göç edenlerde eğer göç çocukluk çağında ise prevalans göç edilen ülkeye uymaktadır. Ergenlikten sonraki göçlerde ise prevalans terkedilen ülkeninki ile uyumluluk göstermektedir. MS coğrafi bölgelere, ırklara göre değişimi ve bölgeler arasında göçlerle toplumun demografik değişimlerinde bulunulan yere uygun sıklık göstermesi; bize MS'in çevre ve genetik etkileşiminin önemli olduğunu hatırlatmakla birlikte MS'in multifaktöryel bir hastalık olduğunu ortaya koyan güçlü bir durumdur.

2.1.3. Etyopatogenezi

Yukarıda da değinildiği üzere Multiple Skleroz'un patogenezi, birden çok gen ve aynı şekilde birden çok çevresel faktörün karşılıklı karmaşık etkileşimi belirleyici olmaktadır (9) .

Multiple Skleroz'da; başta miyelin bazik protein (MBP) olmak üzere, miyelin oligodentosit glikoprotein ve diğer miyelin proteinleri gibi self antijenlere karşı, spesifik otoreaktif T hücrelerinin otoimmün aktivasyon oluşturduğu çalışmalarda gösterilmiştir (10). MS'in patogenezi rol alan immün mekanizmaların, Th1 yönündeki farklılaşmanın yanında Th17, regülatör T (Treg) ve B lenfositleri gibi hücreleri ve sitokinleri de kapsadığı bilinmektedir (11) .

T helper hücreleri tüm antijen spesifik immün cevapta merkezi bir role sahiptir ve 2 alt tipi mevcuttur (Th1-CD8+ ve Th2-CD4+). Th1 hücreleri hücresel bağışık yanıtta esastır, tümör ve intrasellüler patojenlere karşı (virüsler) yanıtta rol alırlar. Bu hücreler interferon-gama (INF- γ), interlökin-2 (IL-2) ve tümör nekroze edici faktör-alfa (TNF- α) sekrete ederler. Otoimmün hastalıklarda Th1 hücreleri vücudun kendi proteinlerine karşı yönelirler. Multipl skleroz, tip1 DM ve inflamatuvar barsak hastalıkları Th1 hücreleri aracılığı ile oluşmaktadır. Th2 hücreleri ise antikor aracılıklı bağışık yanıtta rol alırlar, interlökin-4 (IL-4) ve interlökin-5 (IL-5) sekrete ederler. Ekstrasellüler patojenlere (bakteri ve parazit) konak yanıtında Th2 hücreleri gerekir. (12)

Oluşan otoimmün sürece, ahdezyon molekülleri, kostimülatör moleküller (B7,CD40), inflamatuvar sitokinler, B hücreleri ve mononükleer hücreler katılır ve periferdeki bu inflamatuvar elemanlar kan beyin bariyerini (KBB) aşarak merkezi sinir

sistemine taşınır (13) ; bunun sonucunda merkezi sinir sisitemi (MSS) hücrelerinin - astrosit ve mikroglia gibi- devreye girdiği daha karmaşık bir immün yanıt ortaya çıkar. Oluşan inflamasyonla; oligodendrosit, miyelin ve aksonlarda hasar oluşması ile nörolojik özürlülük oluşur (14).

Akut lezyonlardaki inflamatuvar süreç; antijen sunan hücrelerin (ASH) aktive olarak CD4+Th1 hücrelerine antijeni sunmalarıyla başlar. IFN- γ ve TNF üreten CD4+Th1 yanıtı, IL-17 ve IL-23 sentezleyen CD4+Th17 ile birlikte tetiklenmektedir (15) . IL-17, IL-23 ve IFN- γ ; inflamatuvar sürecin periferden KBB'yi aşarak MSS'ye geçişine, adezyon moleküllerinin sentezi ve lökosit göçünün kontrolüne katkıda bulunurlar (16) Sitotoksik özellikleri olan CD8+T hücreleri, akson kaybı, oligodendrosit ölümü ve vasküler geçirgenlikte artışa sebep olarak nöronal dejenerasyona neden olur (17).

B hücreleri , MS'te sadece BOS'ta IgG sentezinde artış ve oligoklonal bant oluşumundan sorumlu tutulurken ; günümüzde T hücrelerine antijen sunumu ve sentezledikleri sitokinler ile hastalığın akut safhasındaki inflamatuvar yanıtların oluşmasından da sorumlu tutulmaktadırlar (18-20)

Otoimmün hastalıkların etiyopatogenezinde virüslerin de rolü olabileceğine dair yapılan hayvan deneyleri ve moleküler genetik çalışmalarında; MS ile en fazla ilişkilendirilen mikroorganizmalar Epstein-Bar virüsü (EBV) ve human herpes virüs 6 (HHV-6) olmuştur. Bu virüslerin self antijenleri moleküler olarak miyelin benzerliği gösterirler. Bu benzerlik sonucunda miyelin proteinlerine karşı olan immün toleransın bozulmasıyla otoimmün reaksiyonları başlattıkları öne sürülmektedir. (21-22) Bazı çalışmalarda; Varicella zoster virüsü (VZV), MS ile bağlantılı bulunmuştur. Bir vaka-kontrol çalışmasında; MS akut atak hastalarının beyin omurilik sıvısında VZV-DNA ile aynı viral parçacıklar gösterilmiştir (23).

Yapılan çalışmalarda sigaranın da MS için risk faktörü olduğu saptanmıştır (24,25). Sigaranın relapsing-remitting MS formundan sekonder progresif MS formuna dönüşümünü hızlandırdığını destekleyen çalışmalar vardır (26) Sigaranın solunum yolu enfeksiyonlarını kolaylaştırarak; MS etiyopatogenezinde rol oynayan enfeksiyöz ajanların vücutta daha çok enfeksiyona sebep olması MS riskini artırdığı öne

sürülmektedir (27).

Yüksek östrojen seviyesi Th1 oluşumunu azaltarak, Th2 oluşumu yönüne çevirerek antiinflamatuvar etki gösterir (28,29). Bu da hamilelik döneminde atakların azalmasını açıklamamıza yardımcıdır (30)

Lucchinetti ve ark. MS lezyonları üzerinde yaptıkları nöropatolojik incelemeler sonucu, demiyelinizasyon mekanizmalarına göre dört farklı lezyon paterni tanımlamışlardır. Patern I'de miyelin antijenlerinin eşit olarak etkilendiği inflamatuvar infiltrasyon, patern II'de antikör ilişkili kompleman aktivasyonunun önde olduğu demiyelinizasyon, patern III'de miyelin ilişkili glikoprotein hasarının ön planda olduğu distal oligodendrogliopati, patern IV'de ise primer oligodendrosit hasarı ön plandadır. Bu sınıflandırma da MS patogenezinin kompleks ve heterojen doğasını yansıtmaktadır (31).

2.1.4. Tanı kriterleri

Multipl Skleroz için ilk gerçek tanı şeması; 1954 yılında, hastalığı erken, muhtemel ve mümkün yaygın skleroz olarak üç kategoriye ayıran Allison ve Millar tarafından yayınlandı (32).

1965'te Schumacher'in yayınladığı kriterler MS tanısı için dönüm noktası oldu. 1972'de McAlpine , Lumsden ve Acheson; Schumacher kriterlerine ek olarak az da olsa BOS'tan da bahsederek tanı kriterlerine yeni bir yaklaşım getirdiler. 1977'de McDonald ve Halliday MS için kesin tanının biyopsi olduğunu ileri sürdüler fakat biyopsi yapılan lezyon eski veya yeni lezyon olup olmaması bu yaklaşımın güvenilirliğini azalttı (33).

1983 yılında Poser başkanlığında toplanan komite MRG, nörofizyolojik testler ve BOS incelemelerini de değerlendirerek, MS kriterlerini yeniden tanımladı. Yaş sınırı 59'a yükseltildi.

Manyetik rezonans görüntülemeleri ile lezyonların klinik özelliklerle karşılaştırılmasında kolaylık sağlandı. Aynı zamanda tedaviye yanıtın değerlendirilmesini sağlaması nedeniyle MS'de yaygın kullanılmaya başlandı. MRG ile birlikte MS tanı, tedavi yanıtı ve hasta takibinde sağlanan gelişmelerle tanı kriterlerinin

revize edilmesinin gerekliliği ortaya çıkmıştır. 2000 yılında tanımlanan, 2005 ve 2010’da yeniden yapılandırılan Mc Donald kriterleri ile, MR görüntüleri tanı için en önemli kriter haline geldi. Lezyonların mekansal ve zamansal yayılımını belirlemek için MR kriterleri belirlendi. RRMS tanımı daha açık bir şekilde yapıldı (34) (Ek 5).

Mc Donald 2001 Kriterleri’nde tanı üç önemli özelliğe dayanmaktadır:

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

Mc Donald kriterlerinde; öyküde hastalık semptomlarının varlığı, tanı koymada yeterli sayılmamış; lezyonların zaman ve alan içinde dağılımını gösteren objektif veriler kriterlere eklenmiştir.

Klinik verilerin yetersiz kaldığı vakalarda; MRG, BOS analizi ve VEP(visual evoked potential) incelemesi tanıya katkı sağlar. Duyarlılık ve özgüllüğü en yüksek olan MRG’dır, ardından VEP incelemesi gelir. MRG yeterli olmaz ise BOS yardımcı incelemedir. Bu toplantıda ayrıca atağın tanımı yapılmış, 24 saat ve daha fazla süren yakınmalar, ‘atak’ olarak değerlendirilmiştir. Tek paroksizmal epizodlar atak olarak değerlendirilmemiştir. 2 ataktan söz edebilmek için ikisi arasındaki sürenin en az 30 gün olması gerektiğı belirtilmiştir. McDonald kriterlerine göre hastalar kesin MS, olası MS ve MS değıl olarak sınıflandırılmıştır (35).

2005 revizyonuna göre; MRG zamansal dağılımı göstermek için ilk klinik olaydan en az 3 ay sonraki görüntülemeye olayla ilgili olmayan, plakta kontrast tutulumunun veya ilk klinik olayda çekilen referans MRG ile 30 gün sonra çekilen MRG kıyaslandığında yeni T2 lezyonun gösterilmesi gerekmektedir. Bu son kriter ile her iki MRG çekim özelliklerinin aynı olması gerekliliğini doğurmuştur. MRG alansal dağılım özellikleri içerisinde ise kantitatif özellikler aynı kalmış, spinal kord lezyonu kontrast tutsun tutmasın tanı kriterleri için de daha fazla yer almıştır (36,37), (Ek 6).

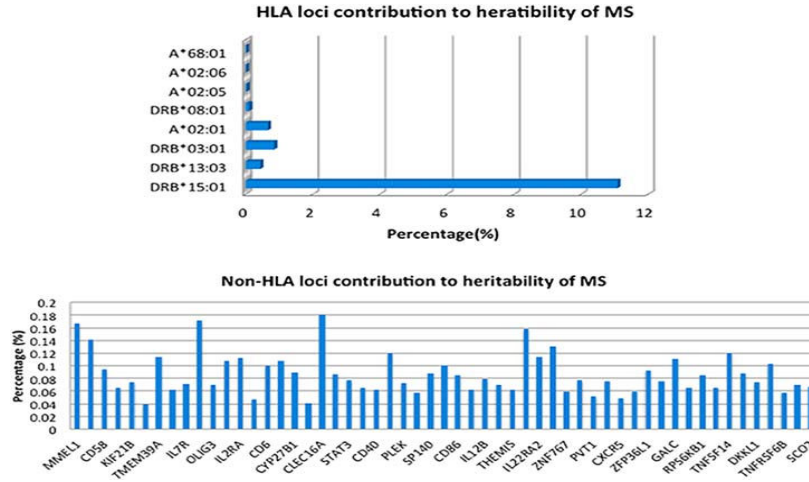
2.1.5. Genetik

Son teknolojik gelişmeler MS in genetik nedenleri hakkındaki bilgilerimize önemli katkı sağlamıştır. Özellikle ailesel olgularda yapılan genom boyu bağlantı çalışmaları MS'in genetik faktörlerinin aydınlatılması açısından önemli yer tutmaktadır. Ayrıca ikiz çalışmaları MS genetiği için aydınlatıcı rolü vardır. İkizlerde yapılan bu çalışmalar tek yumurta ikizlerinin çift yumurta ikizlerine göre artmış MS riskini ortaya koymuştur. (38,39).

MS genetiğe bakan yönü ile kompleks genetik hastalık grubundadır ve multifaktöryel yani gen ve çevre etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır. Bazı etnik popülasyonlarda diğerlerine göre sık insidansa sahip olması genetik kalıtımın rolünü desteklemektedir. Örneğin Kuzey Avrupa ülkelerinde Asya yada Afrika kökenlilere göre daha sık görülmektedir.

MS'de ilk genetik çalışmalar 1970'li yıllarda başlamış ve günümüze kadar artarak devam etmiştir. Özellikle yeni sekans ve analiz yöntemlerinin (high-throughput genotyping technologies) gelişmesiyle yapılan genom boyu bağlantı çalışmaları (genome-wide association studies (GWAS)) sonucunda MS ile ilgili çok sayıda lokus ve gen tanımlanmıştır. MS genetiğinde, GWAS çalışmaları sonucu MS yatkınlığı oluşturduğu güçlü bir şekilde gösterilmiş genler tanımlanmıştır. Bunlardan iyi bilinenleri: CD6, CD25 (interleukin 2 receptor, alpha, *IL2RA*), *CD40*, *CD58*, *CD226*, C-type lectin domain family 16, member A (*CLEC16a*), ectopic viral integration site 5 (*EVI5*), glypican 5 (*GPC5*), regulator of G protein signaling 1 (*RGS1*), tyrosine kinase 2 (*TYK2*), tumor necrosis factor receptor superfamily member 1A (*TNFRSF1A*) ve interferon regulatory factor 8 (*IRF8*).

Major rolü HLA grubu oluşturmaktadır. Bu güne kadar HLA dışında da 60'tan fazla lokus MS ile ilişkilendirilmiştir (40).

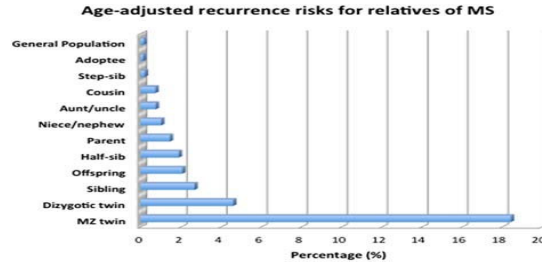


Şekil 1: MS riskine katkı da bulunan genler ve yüzdeleri (41)

En kapsamlı GWAS çalışması MS de % 18 kalıtım katkısını ortaya koymuştur. Sekiz HLA(Human lökosit Antijen) % 13.2, 57 non HLA lokus % 4.8 MS genetiğinde rol oynadığı gösterilmiştir . Şekil 2 de görüldüğü gibi *HLA-DR15* % 11.1 ve non HLA grubundan *CLEC16A* % 0.18’lik oranla ön plana çıkmaktadır.

Multipl Skleroz genetiğinde bilinmeyen ve ortaya çıkartılmamış genler, lokuslar, mekanizmalar olduğu sanılmakta, bu durumun aşılması gereken, çözüm bekleyen ve zaman isteyen genetik konular olduğu düşünülmektedir. Bunların arasında nadir ve yaygın varyantlar, epigenetik faktörler, gen-gen etkileşimleri, gen-çevre etkileşimleri, tanımlanmamış yolaklar ve yapısal varyantlar olduğu söylenebilir (40).

Genetik danışma MS yönetiminde önemlidir, Yakın akrabalarda ya da aile öyküsü pozitif olan bireylerde genel popülasyona göre artmış MS riski mevcuttur.



Genel popülasyonda % 0.16 olan risk tek yumurta ikizlerinde % 18.44, çift yumurta ikizlerinde % 4.61, kardeş öyküsü olanlarda % 2.68, olguların çocuklarında % 2.07 tekrarlama riskine sahiptir (Şekil 2)

Şekil 2: MS tekrarlama riski (42)

2.1.6. Klinik

Multipl Skleroz'un klinik seyrinde karakteristik özellikleri, relaps ve remisyonlarla seyretmesi ve SSS'de birden fazla lezyona ait klinik belirti ve bulguların ortaya çıkmasıdır. Klinik bulguların yavaş yavaş kaybolması da MS için tipiktir (43,44). Batı toplumunda genç erişkinlerde sakatlığa en sık sebep olan santral sinir sisteminin inflamatuvar hastalıkları içinde en sık görüleni MS'tir (45).

Atak; akut veya subakut başlangıçlı, günler haftalar içerisinde en yüksek düzeye ulaşan, sonrasında semptom ve bulgularda değişken derecelerde düzelmenin görüldüğü klinik disfonksiyon olarak tanımlanmaktadır. Atak için minimum süre 24 saattir ve iki atak arasında en az bir aylık bir süre olmalıdır (46)

Hastalar tarafından en çok tanımlanan şikayet duysal belirtilerdir. Hastaların % 52-70'inde ortaya çıkar. MS, hem dizestezi, allodini gibi pozitif duysal semptomlar, hem de hipoestezi gibi negatif semptomlar ortaya çıkmaktadır. L'hermitte bulgusu (genellikle boyun fleksiyona gelince ortaya çıkan, ekstremitelere veya sırtta doğru yayılan elektriklenme hissi) izlenebilir. Spinal korda ait patolojiler araştırılmalıdır, ama patognomik değildir.

Motor belirtiler ikinci sıklıkta izlenen başlangıç belirtileridir. Dizabilite; kortikospinal, kortikobulber traktların tutulumu ile ortaya çıkar. En sık rastlanan belirti alt ekstremitelerde parezi yada pleji durumudur. Nörolojik muayenede; kas zaafı, refleks artışı ve spastisite sık görülen tablolardır. (47).

Multipl Skleroz'da spinal kord bulgularında (Transvers Miyelit), sıklıkla asimetrik, birkaç saat veya gün içinde ortaya çıkan paraparezi, seviye veren duyu kusuru, bilateral babinski yanıtı ve sfinkter kusurları sayılabilir (47).

Optik nöropati, üçüncü sıklıkta izlenen başlangıç belirtileridir (% 17). Hastaların %50'den fazlası yaşamının bir döneminde bir optik nöropati atağı geçirebilir. Bazen hastalarda optik nöropati öyküsü olmaksızın, fundoskopik muayenede ve VEP incelemelerinde, sıklıkla optik sinir tutulumuna ait bulgu olabilir (48).

Serebellar semptomlar; yaşam kalitesini en çok etkileyen semptomlardır. Ataksi, dizartri, nistagmus, titübasyon ve tremor en sık görülen serebellar bulgulardır.

Beyin sapı bulgularından en sık görüleni bakış ile ortaya çıkan horizontal nistagmustur. MS'in en karakteristik bulgularından biri de internükleer oftalmoplejidir. Tek taraflı veya bilateral olabilir. Fasial güçsüzlük, miyokimi, blefarospazm olabilir.

Genitoüriner sistem belirtileri, sık idrara çıkma, urgency, idrar yapmaya başlamada güçlük ve tam boşaltamama gibi şikayetlerdir ve sıklıkla izlenir. Miksiyon bozukluğu hastaların %5'nde ilk semptom olarak görülmektedir.

Multipl Skleroz'lu kadın ve erkeklerde seksüel disfonksiyon sık görülen ama genelde sık sorgulanmayan bir durumdur. Erkeklerde azalmış penil his nedeniyle ereksiyon sağlama yada sürdürmede güçlük görülebilir. MS'li kadınlarda ise vajinal lubrikasyon olmaması ve vajinal his azalması şeklinde seksüel disfonksiyon bulguları görülür.

Kognitif bozukluklar MS hastalarının % 40-70'inde bulunur. MRG'de görülen total lezyon yükü, kortikal atrofi, genişlemiş ventriküller ve korpus kallosumun incilmesi kognitif bozulmanın derecesi ile bağlantılı olabilir (44) . Hastalar, sıklıkla verbal fonksiyonlarda kayıp ve hafıza problemi gösterirler. Vakaların %50'sinde demans görülür. Progresif formda RRMS'e göre daha sıktır (49). Bilişsel bozulma hastalığın ileri evrelerinde görülürken nadiren de olsa başlangıç bulgusu olabilir (50,51).

Psikiyatrik belirtiler, MS hastalarında genel popülasyona göre daha sıktır. MS te depresyon çok sık görülür. Ayrıca bipolar bozukluk, anksiyete bozukluğu ve nadiren de psikotik durumlara rastlanmaktadır (52).

Multipl sklerozda paroksizmal bulgular da görülebilir. Belirtiler tipik olarak süre bakımından kısadır (saniyeler ile 2 dakika arasında) ve sık oluşur (bazen günde onlarca kez) . Ani ve kısa süreli konuşma- görme-denge bozuklukları, kaşıntı, sara nöbeti, yüzde veya bir uzuvda istemsiz kasılma, yüze yayılan baş ağrıları sayılabilir. Hastaların çoğunda merkezi yorgunluk (fatigue) vardır. Başlangıcı ani ve şiddetlidir. Hastalar çok basit işleri bile yapamazlar. Paroksizmal fenomenler ve yorgunluk özellikle sıcakla artış gösterirler.

Trigeminal nevralji MS'te %4 oranında görülmektedir. Genç bayanlarda

bilateral trigeminal nevralji olgularında MS akla gelmelidir. Tedavi olarak karbamazepin kullanılır.

Tonik spazmlar; genelde akut atak sonrası görülen, herhangi bir hareket veya hiperventilasyon ile başlayan kısa süreli unilateral stereotipik kasılmalardır. 30-90 saniye sürerler ve vücudun bir tarafının tamamını yada bir kısmını tutar. Eller, el parmakları, ayaklar ve ayak parmakları psödodistonik bir postür alabilirler.

Multipl Skleroz'da ağrı, hastalığın rahatsız edici başka bir bulgusudur. Hastaların %80'inde ağrılı kas spazmlarına, aralıklı veya sürekli ekstremitte ağrılarına ya da omurga ağrılarına rastlanır. Primer ağrı genellikle alt ekstremitede olan dizestetik ağrıdır. Ancak trunkal ve üst ekstremitte dizestezi de olabilir.

Huzursuz bacak sendromu da MS'e eşlik edebilir ve hastaların hayat kalitesini olumsuz yönde etkiler (53)

Multipl Skleroz'lu hastalarda normal popülasyondan daha yüksek oranda (%1-5) epilepsiye rastlanır. Nöbetler kortikal ya da subkortikal alanlardaki lezyonlardan kaynaklanır. (54).

2.1.7. Hastalığın Seyri

Hastalığın klinik gidişinde temel olarak 4 değişik form belirlenmiştir (55,56):

1- Relapsing Remitting MS (RRMS): En sık görülen klasik formdur (%80-85). Klinik bulgular atak tedavisi ile tamamen düzelir veya sekel kalabilir. Ataklar arasında progresyon görülmez. Bu olguların yarısından fazlası sekonder progresif forma dönüşmektedir.

2- Sekonder Progresif MS (SPMS): Önceleri RRMS gibi seyir gösterir fakat daha sonra atak eşlik etsin ya da etmesin progresyon gösterir. RRMS olgularının yaklaşık %50-80'i bu forma dönüşür. Ataklarda tam düzelme olmaksızın her bir atakta eklenen defisitler hastanın özürüllüğü giderek artmaktadır.

3- Primer Progresif MS (PPMS): Tüm MS hastalarının %10-15'ini oluşturur. Başlangıçtan itibaren yavaş ve devamlı nörolojik bozukluk söz konusudur.

4- Progresif Relapsing MS (PRMS): Tüm MS hastalarının % 5'den daha azını

oluşturur. Başlangıçta yavaş seyirli nörolojik bozukluk varken daha sonra buna relapslar eklenir. Ataklar arasında progresyon görülür.

MS’de klinik gidişin değerlendirilmesinde en yaygın olarak kullanılan skala EDSS’dir (Kurtzke’s Expanded Disability Status Scale) (Ek-1). Bu skala ile 8 fonksiyonel sistemdeki (FS) yetersizlik ölçülmektedir. EDSS’de “0” normal nörolojik muayeneyi gösterirken, “10” ise MS’e bağlı ölümü göstermektedir (45,57). Bu skala kognitif fonksiyonlar ve üst ekstremité dizabilitesini çok iyi değerlendirememekle birlikte klinik çalışmalarda MS’e bağlı etkilenimi gösterebilen standart bir ölçektir.

2.1.8. Tedavi

MS’de tedavi yaklaşımlarını beş başlık altında toplamak mümkündür:

1. Atak tedavisi:

Glukokortikoidler ve daha ender olarak adrenokortikotrofik hormon (ACTH) kullanılır. Her iki ilacın da antiinflamatuvar ve immunsupresif etkileri olup; MS’de klinik atak süresini kısaltır. İntravenöz metilprednizolon 5-10 gün boyunca 1000 mg/gün dozunda verilir. Kortikosteroidler; T hücre fonksiyonlarını modüle ederek, makrofaj üzerinde MHC sınıf II antijen sunumunu azaltarak, proinflamatuvar sitokinlerin yapımını, aktivitesini ve reseptör ekspresyonunu inhibe ederek, IL1,2 ve 6’nın yapımını azaltarak, lökotrien ve prostoglandinleri azaltarak immun sistem üzerine etki eder (58).

2. İmmunomodülatör tedavi seçenekleri:

MS tedavisinin asıl hedefi, primer fazda hastalığın aktivitesi ve progresyonu önlenmesi ve/veya yavaşlatılmasıyla nörodejenerasyonla karakterize sekonder progresif faza geçişin ve gelişecek özürllülüğün engellenmesidir.

Glatiramer asetat (Copolimer-1=Copaxone©, Teva Pharmaceuticals, Petah Tikva, Israel) her gün subkutan olarak uygulanan bir immünomodülatördür. MBP’nin süpresif determinantlarına benzerlik göstermesi sayesinde; MBP ile rekabete girerek; Th2 ve Treg gibi hücrelerin aktivasyonu ile, otoreaktif T hücrelerini süprese ederek relaps oranı, hastalık aktivitesi ve MRG’de plak yükünde azalmayı sağlayarak tedavi etkinliği gösterir (59).

INFβ'nın, T hücre aktivasyonunun inhibisyonu, otorektif T hücrelerinin apoptozu, Treg'lerin aktivasyonu, lökositlerin kan-beyin bariyerini (KBB) geçişinin engellenmesi, sitokinlerin modülasyonu gibi farklı mekanizmalar üzerinden, immünmodülatuar etki gösterdiği bildirilmektedir (60, 61)

Özelikle RRMS, atakla seyreden SPMS ve klinik izole sendromlu hastalarda, erken dönemde başlanan *INFβ* veya GA tedavisinin atak oranı, atak hızı, MRG aktivitesi ve lezyon yükünde azalma ile hastalığın progresif faza geçişi yanında, özürlülük hızında da yavaşlamayı sağladığı gösterilmiştir (61, 62)

Tablo 1: Hastalık Seyrini Etkileyen İlaçların Klinik Kullanım Özellikleri

IFNβ Tipleri	Doz	Uygulama Yolu ve Sıklığı
Betaferon (IFNβ-1b)	8 mIU	Cilt altı (s.c.)/günaşırı
Rebif (IFNβ-1a)	22-44 µg	Cilt altı (s.c.) / haftada 3 kez
Avonex (IFNβ-1a)	30 µg	Kas içi (i.m.) / haftada 1 kez
Copaxone (Glatrimer Asetat)	20 µg	Cilt altı (s.c.)/günde 1 kez

3. İmmünosüpresif tedaviler:

Günümüzde immünmodülatör tedavilere iyi yanıt vermeyen, klinik olarak daha agresif seyir gösteren hastalarda, güçlü anti-inflamatuvar etkinlik için, tek başına veya immünmodülatörler ile birlikte kullanılırlar. İnflamasyonun süpresyonuna ve ağırlıklı olarak hastalığın progresif fazının seyri üzerinde olumlu etki göstermeleri olasıdır. Mitoksantron, Siklofosfamid, Azatioprin ve Metotreksat en sık kullanılan ajanlardır.

Başta kardiyak, hematolojik, nefrolojik ve hepatik sistem üzerine ciddi sistemik, toksik ve olası diğer olumsuz yan etkileri nedeniyle kullanımları oldukça sınırlıdır (63).

4. _Monoklonal antikörleri içeren yeni tedavi seçenekleri:

Natalizumab (Tysabri©, Biogen Idec, Massachusetts, USA), Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da klinik kullanımına izin verilen, ülkemizde de 2008 yılında faz III çalışmaları başlatılan, doğal immün cevabın sonucu olarak ortaya çıkan aksonal hasar ve nöral dejenerasyonda rolü olan lökositlerin KBB'ni aşmasının engellenmesi

amacıyla, lökosit yüzeylerindeki $\alpha 4\beta 1$ ve $\alpha 4\beta 7$ integrinlerine karşı geliştirilmiş, bir monoklonal antikordur (64). Bu preparat günümüzdeki immunomodülatör tedavilere iyi yanıt vermeyen, MRG ve klinik olarak kötü prognozlu, hastalık aktivitesi yüksek MS'li hastalarda alternatif tedavi olarak kullanılmaktadır.

Natalizumab tedavisi sırasında, latent John Cunningham virüsünün (JCV) reaktivasyonuna bağlı olarak gelişen, progressif multifokal lökoensefalopati (PML) vakalarının tespitiyle ilacın klinik kullanımına ciddi kısıtlama oluşmuştur. Özellikle üç yıl ve üstü *natalizumab* tedavisi alan hastaların, olası PML riski açısından düzenli olarak klinik ve laboratuvar bulguları ile izlemi önerilmektedir.

Enjeksiyon zorunluluğunu ortadan kaldıracak yeni oral tedavi seçenekleri oluşmaya başlamıştır. FTY270 (*Fingolimod*), *Fumarik asit*, *Cladribine*, *Teriflunomid*, BG00012 (dimethyl fumarate) gibi anti-inflamatuvar ajanlar ile, CC kemokin reseptör antagonistleri, *Laquinimod*, *Linomid* (Roquinimex), *Mycofenolat Mofetil* gibi farmakolojik ajanlar tasarlanmış olup, bu tedavilerin, faz II ve III düzeyindeki çalışmaları devam etmektedir (65).

MBP8298 ve MBP'nin tam olarak kodlandığı DNA plazmid aşısı; MBP başta olmak üzere, MS patogenezinde öneme sahip antijenlere dayalı immün tedavi amacıyla tasarlanan tedavilere bir örnektir (65).

5. Semptomatik tedaviler:

Spastisite için fizyoterapi ile beraber baklofen, tizanidin, dantrolen, diazepam, botulinum toksini tedavileri uygulanır. Yorgunluk için amantadin, pemolin, 4-aminopridin, selektif serotonin geri alım inhibitörleri, modafinil kullanılabilir.

MS ile ilişkili akut ağrıda karbamazepin, benzodiazepinler, baklofen; kronik ağrıda ise trisiklik antidepresanlar, karbamazepin, baklofen, psikoterapi, cerrahi uygulamalar kullanılabilir.

Mesane disfonksiyonu olanlar steril kendi kendine sonda uygulması ile mesane boşaltımı yapabilirler, farmakolojik tedavi olarak α -blokerler, betanekol, desmopresin, baklofen, botulinum toksin A kullanılabilir. Detrusor hiperrefleksisi olanlar antikolinerjiklerden yarar görürler.

Seksüel disfonksiyonda erkeklerde sildenafil, kadınlarda $\alpha 2$ agonistler

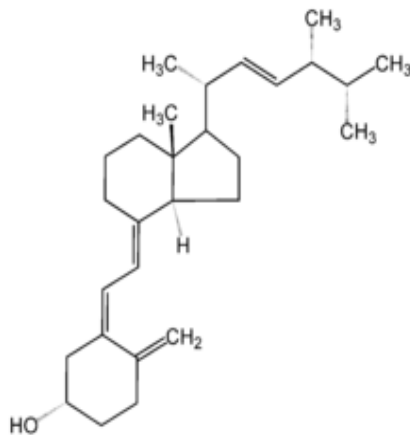
kullanılabilir. Konstipasyon için lifli gıdalar ve laksatifler önerilir.

Tabloya tremor eklenmişse karbamazepin, klonazepam, primidon, propranolol, klozapin tedavileri uygun seçeneklerdir. Vertigo için ilk tercih edilecek farmakolojik preparatlar ondansetron, pirasetamdır.

Depresyon, patolojik ağlama gibi duygu durum dengesizliği varsa anti-depresanlar (SSRI-TSA) kullanılır. Nöbetler ve diğer paroksizmal belirtilerde antikonvulsanların tedavide kullanımı vardır.

2.2. D VİTAMİNİ METABOLİZMASI

Vitamin D, ilk kez 1919-1920’lerde vitamin olarak sınıflandırılmıştır. Sir Edward Mellanby, köpekler üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada diyetteki bir vitamin eksikliğinden raşitizmin ortaya çıktığını gözlemlemiştir (66). 1923’de Goldblatt ve Soames, deride vitamin D’nin bir prekürsörü olduğunu ve güneş ışığının etkisiyle yağda eriyen vitamin D’nin üretildiğini bulmuşlardır (67). Hess ve arkadaşları ise sığınarlarda güneş ışığı verildiğinde raşitizmin önlendiğini görmüşlerdir (68). 1930’da Windaus ve arkadaşları Almanya’da yaptıkları araştırmada ergosterolün ve derideki 7-dehidrokolekalsiferolun ultraviyole ışınları ile vitamin D2 ve vitamin D3’e dönüştüğünü saptamışlardır (69). Aktif D vitamini sentezi için UVB’ye yani güneşe ihtiyaç vardır. Bunun sonucu olarak D vitamini düzeyi mevsimlere göre farklılık gösterir. Ayrıca geleneksel kıyafet giyen toplumlarda güneş alımının az olmasından dolayı D vitamini eksikliği daha sık görülmektedir (70).



Vitamin D steroid hormon ailesindendir ve kendi nükleer hormon reseptörü vardır. D vitamini dört halkadan oluşup B halkası, 5 ile 6. ve 7 ile 8. karbonları arasında ikişer çift bağlı, 9 ile 10. karbonlar arasından açılmış, diğer A, C, D halkaları ise doymuş olan bir halka sistemi ile ve 8 ya da 9 karbonlu yan kolu bulunan bir sterol türevidir.

Şekil 3: D vitamini kimyasal yapısı

Diyetle; bitkisel ergosterolden türeyen ergokalsiferol (D2 vitamini, 25(OH)D2) ve hayvansal kökenli olup deride kolesterolün oksitlenme ürünü olan 7-dehidrokolesterolde türeyen kolekalsiferol (D3 vitamini, 25(OH)D3) alınır (70). İnsan vücudunda sadece D3 vitamini sentezlenir. Vitamin D2 ve D3; hem diyetle alınır hem de sentetik olarak üretilebilir. İnsan vücudunda bulunan D vitamininin büyük bir kısmı güneş ışınlarındaki mor ötesi (290-315 nm) ışınlarının etkisi ile deride sentezlenir. Güneş ışığına maruziyet engellenmedikçe vücudun tüm ihtiyacı deride sentezlenerek elde edilebilir.

Güneş koruyucular cildin D vitamini yapımını engellemektedir. Ülkemizin mevsimsel özellikleri de göz önüne alındığında, mor ötesi ışınlarının D vitamini sentezi özelliğinden yararlanmak için güneş koruyucusuz olarak güneş ışınlarına maruz kalınması gereklidir (66,71).

Hayvansal besinlerden alınan D3 vitamini veya bitkisel besinlerden alınan D2 vitamini ince bağırsaklardan absorbe edilir ve emilimi safra asitlerinin varlığını gerektirir. Deride yapılan D3 vitamini bir α -1 globulin olan D vitamini Bağlayıcı Proteine (DBP) bağlanarak karaciğere taşınır. D vitamini karaciğere geldikten sonra metabolizmaları aynıdır. 25 Hidroksilaz enzimi ile 25-hidroksiergokalsiferole [25(OH)D2] veya 25-hidroksikolekalsiferole [25(OH)D3] dönüşür. Bu madde kalsidiol olarak da bilinir.

Kalsidiol, DBP'ye tekrar bağlanarak kan yoluyla böbreğe gelir ve 1- α hidroksilaz enzimi ile ikinci kez hidroksilasyona uğrayarak, 1,25-dihidroksikolekalsiferol'ü [1,25(OH)D2] meydana getirir. Kalsiyum ve fosfor homeostazında sorumlu D vitamininin biyolojik olarak en aktif şekli 1,25(OH)D2 vitaminidir aynı zamanda kalsitriol olarak da bilinir.

1,25(OH)2D3 vitamini plazmada 40- 60 pg/ml (16- 65 pmol/L) düzeyinde bulunur ve yarılanma süresi 3- 6 saattir . 25(OH)D vitamini vücudun tüm D vitamini havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametredir. Normal serum konsantrasyonu 8-80 ng/ml (20-200 nmol/L) arasında değişir. Serumdaki yarı ömrü 21 gündür (122). Serum 25-(OH) D vitamini düzeyinin; <20 ng/ml olması eksiklik, 20-32 ng/ml olması yetersizlik, 32-100 ng/ml arasında olması normal olarak kabul edilmektedir (70).

D vitamini, kalsiyum değerlerini normal sınırlarda tutmak için bağırsak, kemik ve böbreklerde u farklı mekanizma ile etki eder:

Birincisi bağırsaklarda 1,25(OH)₂ D vitamininin direkt etkisi; ince bağırsak lümeninden dolaşıma kalsiyum ve fosfor geçişini uyarmaktır.

İkinicisi 1,25(OH)₂ D vitamininin kemik rezorbsiyonunu arttırıcı etkisi PTH ile bereber çalışır. Olgun osteoklastlarda ne PTH ne de 1,25(OH)₂ D vitamini reseptörü vardır. Hem PTH hem de 1,25(OH)₂ D vitamini osteoblastlar veya stromal fibroblastlar üzerindeki reseptörlerine bağlanarak osteoblast hücresinin yüzeyinde RANK (reseptor activator nucleus factor- Kb) ligandının üretimini arttırarak, RANK ligandı immatur osteoklastların üzerinde bulunan RANK reseptörüne bağlanarak immatur osteoklast prekrsorlerinin matur osteoklastlara değişimini uyarır.

Üçüncüsü 1,25(OH)₂ D vitamininin böbrekteki kalsiyum ve fosfor tutulumundaki rolü halen tam belli değildir (70,72)

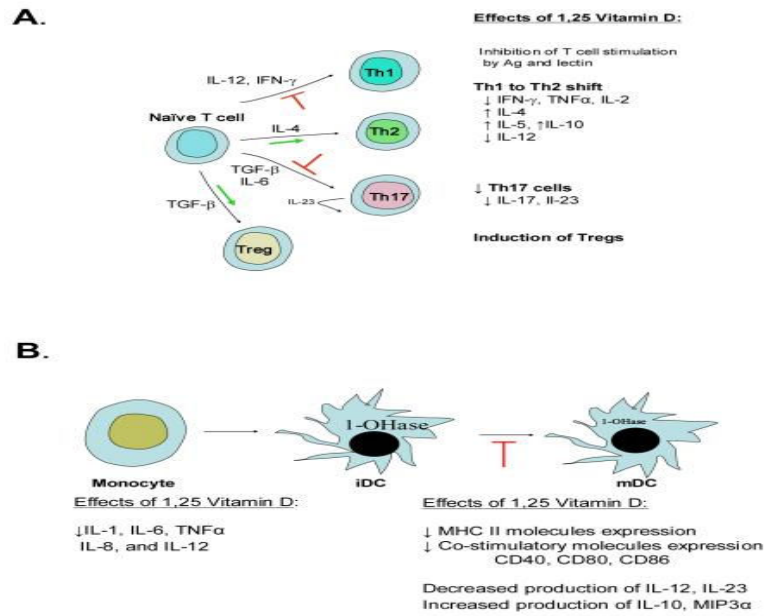
2.3. D VİTAMİNİN İMMUN SİSTEM ÜZERİNE ETKİSİ

İmmun sistem; dışardan gelen yabancı, işgalci organizmalara karşı self-tolerans gösterek vücudu savunur. Periferel kan mononükleer hücrelerinde D vitamin reseptörlerinin (VDR) tespitiyle, immun sistem regülasyonunda D vitamininin rolü olduğu anlaşılmıştır (73, 74) Vitamin D ve immun sistem birlikteliği son yıllarda daha açık hale gelmiştir. Ayrıca vitamin D düşüklüğünün enfeksiyona yatkınlığı ve otoimmunitiyi arttırdığını ne süren çalışmalar bildirilmiştir (75).

Yaklaşık 150 yıl önce Williams tüberküloz tedavisinde balık yağı kullanarak yüz güldürücü sonuçlar elde etmiştir. Elli yıl sonra, Nobel dll Niels Finsen UV'nin D vitamini arttırmak için etkili bir yöntem olduğunu ve bunu 800'nn üzerindeki hastada lupus vulgarisi tedavi etmek için kullandığını açıkladı. 1900'lerin başında UV'nin direk M.Tuberculosis'i direk öldürdüğüne inanılıyordu. 1930 yılında Nobel dll Alfred Windaus tarafından vitamin D₂ ve D₃ vitamininin kimyasal yapısının ortaya konmasıyla, etki mekanizmaları yavaş yavaş aydınlatılmıştır. (69).

D vitaminin klasik özelliği bir önceki konuda da bahsedildiği gibi kalsiyum ve kemik metabolizması üzerinedir (76). Fakat kemik ve bağırsak dokuları dışında da

kemik iliği, beyin, kolon, meme, malign hücreler ve immun sistem hücrelerinde de vitamin D reseptörü saptanması başka fonksiyonlarının araştırılmasının yolunu açmıştır. Ayrıca böbrek dışı 1- α -hidroksilaz enziminin; lokal olarak 25-D vitaminini 1-25- D vitaminine çevirdiğinin kanıtlanmasıyla, vitamin D'nin endokrin fonksiyonuna ek olarak otokrin ve parakrin etki ettiği gösterilmiştir (77). Böbrek dışı 1- α -hidroksilaz enzimi, renal 1- α -hidroksilaz enziminden farklı olarak PTH ile regüle edilmez. Böbrek dışı 1- α -hidroksilaz enziminin IFN- γ , IL-1 veya TNF- α tarafından regüle edildiğini öne süren çalışmalar da vardır (13).



Şekil 4: D vitamininin T lenfositlere etkisi

Vitamin D; B hücre farklılaşması ve çoğalmasını inhibe ederek immünglobulin sekresyonunu azaltır (78). Ayrıca T hücre proliferasyonunu suprese ederek Th1'lerin Th2'ye kaymasını sağlar (79). Th2 diferansiasyonu ve aktivasyonunu artırarak otoimmunitiyi önler (80).

Ayrıca, T hücre olgunlaşmasını etkiler ; inflamatuvar Th17 fenotipinden ve regulatuar T hücrelerine indüksiyonu kolaylaştırarak inflamatuvar sitokinlerin (IL-17,21) üretiminin azaltır, IL-10 gibi anti-inflamatuvar sitokinlerin üretimini artırır (74, 81, 82, 83) Şekil 2A

Vitamin D'nin aynı zamanda monositler ve dentritik hücreler (DH) üzerinde de

etkileri vardır. Monositleri inhibe ederek, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 ve TNF α gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltır. Ayrıca DH olgunlaşmasını inhibe ederek, fenotip olarak MHC sınıf II moleküllerinin eksprese edilmesini ve ko-stimülatör molekülleri (CD40,CD80,CD86) azaltarak IL12 üretimini de azaltır. (82,84, 85)
Şekil 2B

Dendritik hücre diferansiasyon ve maturasyonun inhibisyonu; self-toleransın ortadan kalkması ve otoimmunitenin ortaya çıkmasında önemli role sahiptir. Matür DH; T hücresine antijen sunumu ve immun cevap oluşmasını kolaylaştırırken immatür DH self-toleransı kolaylaştırır. Self-antijenler fizyolojik hücre ölümü için normalde de vücutta bol miktarda bulunur. Self-antijenlerin sunumu genellikle immatür DH'ler tarafından yapılır ve böylece self-toleransın devamı sağlanır. Otoimmunité oluşumunu engeller.

Wang ve ark. Yaptıkları çalışmada D vitaminin; anti-mikrobiyal peptitlerin üretimini artırdığını bildirdiler (86). İnsan vücudunda katelisidin, α ve β defensin olmak üzere üç çeşit anti-mikrobiyal peptid bulunur. Katelisidin geniş antimikrobiyal etkisi vardır; gram-pozitif ve negatif bakterilerin yanı sıra, bazı mantar ve virüslere karşı aktivite gösterir (87). Katelisidin bakteri zarını yıkarak etki eder (88). Aktif vitamin D tüm hücrelerde katelisidin mRNA'sını indükler (89).

2.4. MULTİPLE SKLEROZ VE D VİTAMİNİ

MS sıklığının enlemlere göre farklılık göstermesinin D vitamini eksikliğinin MS için risk faktörü olabileceğini ilk kez 1974'te Goldberg ve ark. tarafından öne sürüldü. Çoğu toplumda UVB D vitaminin ana kaynağıdır. UV de enlem ile korelasyon göstermesi nedeniyle D vitamini ve MS birlikteliği sorgulanmaya başlandı (90).

D vitaminin MS'teki etki mekanizması tam olarak bilinmese de; çalışmalar MS tedavisi ve önlenmesi için D vitaminin önemli rolü olduğunu göstermektedir. Devam eden epidemiyolojik, immünolojik ve genetik çalışmalar; D vitaminin nasıl MS riskini azalttığını ve hastalığın ilerlemesini nasıl yavaşlattığını anlamaya yöneliktir. Epidemiyolojik kanıtlar da; D vitamini yetersizliğinin MS için güçlü bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir. Munger ve ark. Amerikan ordusunda gerçekleştirdikleri çalışmada; 257 MS tanısı almış, genç asker alındı. Hastalara MS tanısı konmadan, bir

kez 25(OH)D vitamini düzeyi bakılmıştı. Hastaların takiplerinde MS geliştiren olguların 25(OH)D vitamini düzeyleri ile karşılaştırıldığında, düşük 25(OH)D vitamini düzeyinin MS gelişimi için risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (91, 92).

Correale ve ark.'nın yaptığı çalışmaya İspanyol kökenli, MS tanısı olan 132 hasta alınmıştır. Bunların 58'i RRMS hastası atak dışı dönemde, 34 'ü atak döneminde, 32'si de PPMS hastası ve 60 tane sağlıklı kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır. RRMS hastalarından atak ve atak dışı dönemindeki 25(OH)D ve 1-25(OH)D vitamini düzeyinin kontrol grubuna göre düşük bulundu. PPMS hastalarının 25(OH)D ve 1-25(OH)D vitamini düzeyinin kontrol grubuna göre farklılık göstermiyordu. Ayrıca bu çalışmada CD4+T hücrelerinin 1-25(OH)D vitamini ile regüle edilen VDR ekprese ettiklerini göstermişlerdir. MS hastalarında D vitamini desteğinin tedavi protokollerine girmesi gerektiğini öne sürmüşlerdir (93).

Hem yetişkinler hem de çocuklarda; düşük D vitamini ve MS birlikteliği Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve Avustralya'da yapılan birçok çalışmalarda kanıtlanmıştır (130, 131) RRMS'li çocuklarda yapılan prospektif bir başka çalışmada ise her 10 nmol/L'lik artışın, relaps riskinde bir önceki çalışmaya benzer şekilde %14'lük bir düşüşe sebep olduğundan bahsedilmiştir (94).

Banwell ve ark. 2011'de Kanada'da retrospektif olarak yaptıkları çalışmada 302 yeni akut demiyelinizan sendromu tanısı alan çocukların 3 yıllık takibinde; D vitamini düzeyleri düşük saptanan olgularda MS riski ortaya çıkma riskinde anlamlı düzeyde artış saptamışlardır (95).

Ultraviole t B'nin D vitamininden bağımsız olarak da immunsupresif etkisi vardır (96). UVB ışınının diğer etkilerini D vitamininden ayırmak için yapılan Ausimmune çalışmasında; UVB'nin de antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu gösterildi (97). Ayrıca hayat boyu; 25 (OH) D vitamini düzeyleri yüksek olanlarda MS'in ortaya çıkma riskinin azaldığı da saptanmıştır (98) .

Multipl Skleroz'da birincil korunmada D vitamini takviyesinin ne zaman başlanması gerektiği ilk akla gelen sorudur. Bu konuda intrauterin hayat, çocukluk, ergenlik, yetişkinlik dönemlerini savunan çalışmalar vardır.

Mirzaei ve ark. yaptığı çalışmada; kadınlar arasında hamilelik döneminde, süt ve

D vitamini alımını artıran ya da daha yüksek 25 (OH) D vitamini düzeyine sahip annelerin çocuklarında MS riskini düşük saptanmıştır (99).

Munger ve ark. kadınlar arasında yaptığı çalışmada; istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ergenlik döneminde takviye D vitamini alanlarda MS riskinin daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (98).

Yapılan birçok çalışma; doğum sezonu yaz aylarına rastlayan çocukların ilerde demyelizan hastalık geliştirme riskleri düşük bulunmuştur (100, 101).

Çocuklukta güneşe maruz kalma (101,102) ve erişkinlikten önce göç hikayesinin de (104, 105, 107), MS riskini etkileyebildiği gösterilmiştir.

MS hastalarında, sağlıklılara göre genellikle düşük serum 25 (OH) D vitamini düzeyi vardır. Semptomların başlamasında 25 (OH) D vitamini düzeyleri normale yakındır ama hastalığın ilerlemesi ile 25 (OH) D düzeylerinde düşüş gösterilmiştir. Hastalığın seyrinin takibinde D vitaminin iyi bir marker olduğunu ileri süren çalışmalar vardır (91).

Runia ve ark. yaptığı prospektif çalışmada; serum D vitamini düzeyinin iki katına çıkartılmasıyla atakların %27 azaldığı ortaya konmuştur. (106). Simpson ve ark. yaptığı geniş ölçekli bir prospektif çalışmada serum 25 (OH) D vitamini düzeylerinde 10 nmol/L artışın relapslarda % 9-% 12 azalmaya sebep olduğunu göstermişlerdir (108). Bu çalışmalar sonucunda; D vitaminin ataklar arası koruma tedavisi olarak kullanılabileceği ön görülmüştür

Tedavi protokolü oluşturmak için yapılan EVIDIMS çalışmasında; MS veya Klinik İzole Sendromu tanısı olan ve INFβ-1b kullanan 80 hastanın 18 aylık takibinde, düşük ve yüksek doz D vitamini takviyesinin hastalığın seyri üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Yüksek doz D vitamini takviyesinin hastalığın progresyonunu olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir. İleriki yıllarda tedavi protokollerinde yerini alacağı vurgulanmıştır (109).

Weinstock-Guttman ve ark. 193 MS hastasıyla yaptığı çalışmada 25 (OH) D vitamini düzeylerinin hastalığın şiddeti ile negatif korelasyon saptamıştır (110) fakat aynı yıl Simon ve ark. yaptığı çalışmada, 25 (OH) D vitamini ve hastalık şiddeti

arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (111).

Ayrıca D vitamini MSS’de önemli bir nörotransmitterdir ve nöron fonksiyonları için önemli role sahip olduğu gösterilmiştir (112).

2.5. MULTİPLE SKLEROZ’DA MRI VE D VİTAMİNİ

Young ve ark. 1981 yılında MS hastalarında MR görüntülemeleri üzerine yaptıkları çalışmaya kadar; klinik öykü ve muayene MS tanısının 100 yılı aşkın süredir temellerini oluşturmaktaydı. Bundan sonraki 10 yıl içinde nerdeyse tüm dünyadaki nörologlar tarafından bu yeni teknik evrensel kriter olarak kullanılmaya başlanmıştır (35,132).

Manyetik rezonans görüntüleme ile yapılan çalışmalar; MRG’nin BT’ye göre lezyonları saptamada daha başarılı olduğunu göstermiştir. Ayrıca BT’de nadiren patoloji saptanan beyinsapı, serebellum ve spinal kord lezyonlarını MRG ile saptamak kolaylaşmıştır. MRG’de görülen plakların çoğu patoloji ile uyum göstermektedir. Ancak MRG’de daha büyük görünen bazı lezyonların saptanandan daha küçük olduğu belirlenmiştir, bu da kan-beyin bariyerinin bozulması sonucunda plak etrafındaki dokuda su içeriğinin artmasına bağlanmıştır.

Akut ve kronik lezyonların ayrımı her zaman kolay olmamaktadır; akut lezyonlar daha büyük ve sınırları daha belirsiz olma eğilimindedir. İyileşme döneminde sınır keskinliği artmaktadır.

Gadolinyum-dietilen triamin pentaasetik asit (Gd-DTPA) sadece kan-beyin bariyeri bozulduğu zaman geçebilen paramanyetik kontrast maddedir ve plak aktivitesini belirlemede kullanılır. Yeni ya da yakın zamanda oluşmuş plaklarda Gd-DTPA tutulumu patolojik olarak doğrulanmış inflamasyon bulgusudur. Gd-DTPA tutulumu lezyonlarda 4-8 hafta arası sürer.

Multipl Skleroz plakları tipik olarak; periventriküler alan, korpus kallozum, sentrum semiovalede bulunur. Daha nadir olarak derin beyaz cevher ve bazal ganglionlarda görülebilir. Tipik MS plakları ovoid görünümündedir ve lezyonlar korpus kallozumdan dik olarak etrafa yayılırlar (Dawson işareti). T2 ağırlıklı çalışmalarda ve

proton dansitesinde hiperintens görünürken, T1 ağırlıklı görüntülemelerde hipointens görünürler. T1 ağırlıklı görüntülemelerde hipointens görünüm demyelinizasyona ek olarak akson kaybını gösterir ve kötü prognoza işaret eder (45).

Son yıllarda D vitamini ve MS arasındaki ilişki aydınlatılmasıyla birlikte D vitamini düzeylerinin MRG üzerine etkisini araştıran çalışmalar yapılmaya başlanmıştır.

2000 yılında Auer ve ark. Almanya’da ilkbahar ve erken yaz aylarında MR’daki T1 sekanslarında gadolinum tutan lezyonların daha fazla olduğu, sonbaharda ise daha az olduğu rapor edilmiştir. Ancak bu gözlemler, D vitamini serum konsantrasyonlarıyla korele bulunmamıştır (Auer DP.2000) Aynı yıl yine Almanya’dan Embry ve ark. D vitamini desteği verilen hastaların kranial MRG’lerinde gadolinyum tutan lezyonlarda istatistiksel anlamlı olmasa da azalma saptamışlardır (113)

Zivadinov ve ark. yaptığı çalışmada; 264 MS hastasının 3 T Kranial MRG’leri incelenmiştir. T1 ve T2 sekanslarında lezyon volümleri ile hastaların güneşe maruziyetleri arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır. Aynı çalışmada güneşe maruziyetin az olduğu vakalarda beyin hacmi daha küçük bulunmuştur, güneşe maruziyetin artmasıyla beynin ak madde hacmi ve tüm beyin hacminde artış olduğunu göstermişlerdir. Fakat ak madde ve tüm beyin hacim ölçümleri D vitamini düzeyleri ile korele bulunmamıştır (114).

Mowry ve ark. yaptıkları çalışmada; toplamda 2,362 MS hastasının 3T beyin MRI görüntülerini incelemişler ve 25-hydroxyvitamin D düzeyinin her 10ng/ml artışında MRI’da yeni bir T2 sekansında lezyon oluşması riskinin 15% azaldığını tespit etmişlerdir. Elde edilen sonuçlarla D vitamini desteği ile MRI’da yeni lezyon oluşumunun azaltılmasıyla atakların azaltılabileceği ve sakatlık oluşumunun engelleneceği öne sürülmüştür. (115).

Retrospektif çalışmalar; yüksek D vitamini düzeylerinin klinik ve manyetik rezonans görüntüleme sonuçlarının belirgin bir iyileşme ile ilişkili olduğunu göstermiştir (116)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için 04.10.2010 tarih ve B.10.4.İSM.04.34.26.08-69 sayılı etik kurul onayı alındı. Çalışma Ocak-Aralık/2011 tarihleri arasında Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Nöroloji Kliniği'nde gerçekleştirildi. Daha önce McDonald tanı kriterlerine göre tanısı konmuş, immunomodülatuar tedavi kullanmayan RRMS olan ve akut atak tanısı ile servisimize yatırılmış, çalışmaya katılmayı kabul edip bilgilendirilmiş olur formunu (Ek-2) imzalayan 30 RRMS hastası ile herhangi bir hastalığı olmayıp nörolojik muayenesi normal olan 30 sağlıklı gönüllü ile prospektif olarak gerçekleştirilmiştir Tüm olgular daha önce herhangi bir sebeple D vitamini tedavisi almamışlardı.

Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cins ana demografik özellikler olarak belirlendi. Hastalıkla ilişkili değişkenler olarak MS hastalık süresi, atak sayısı, EDSS skorları, serum D vitamini seviyesi, atakta çekilen 1,5 tesla kontrastlı kranial ve servikal magnetik rezonans görüntüleri alındı. Hastalardan atak döneminde, serumdan AGİLENT marka cihazla LC/MSMS yöntemiyle 25(OH)D Vitamini çalışıldı, takiplerde atak dışı dönemine giren hastalar yine aynı yöntemle 25(OH)D Vitamini düzeyleri bakılarak karşılaştırma yapıldı. Ayrıca hastalarla benzer yaş ve cinsiyete sahip sağlıklı gönüllülerin de 25(OH)D Vitamini düzeylerine bakılarak hastalığın atak ve atak dışı dönemleri ile sağlıklı gönüllülerin 25(OH)D Vitamini ve düzeylerine bakılması planlandı. Ayrıca hasta grubun atak sırasında çekilmiş kontrastlı servikal ve kranial MRG'leri incelendi

Çalışmaya Alınma Kriterleri

1. McDonald tanı kriterlerine göre RRMS tanısı almış olma
2. Ek nörolojik hastalık ve defisit bulunmaması
3. Çalışmaya katılmayı ve sürdürmeyi kabul ederek onam formunu imzalamak

Çalışmaya Alınmama Kriterleri

1. Eşlik eden ciddi sistemik hastalığın olması
2. Son 1 yılda D vitamini replasman tedavisi almış olmak
3. Son 3 ayda immunsupresif tedavi almış olmak
4. İmmunmodülatuar tedavi kullanıyor olmak
5. Onam formunu imzalamamak

3.1. ÇALIŞMADA KULLANILAN ARAÇLAR

Sosyodemografik veri formu: Çalışmaya katılacak katılımcıların sosyodemografik ve klinik özelliklerini değerlendirmek amacıyla araştırmacı tarafından hazırlanan sosyodemografik veri formu uygulandı. Bu formda yaş, öğrenim düzeyi, medeni durum, çalışma durumu, hastalığın başlangıç yaşı, hastalığın evresi, tedavi öyküsü, sosyoekonomik durum sorgulandı (Ek 4). Tedavi öyküsü bilgileri görüşme esnasında kullandıkları ilaç dozları ve süreleri kapsayacak şekilde hastadan ve yakınlarından alınan ayrıntılı anamnez ve hastanemizdeki tıbbi kayıtların incelenmesi ile oluşturuldu.

3.2. BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

Çalışmamızda hasta grubunda atak ve remisyon dönemlerinde 2 defa, kontrol grubunda da 1'er defa olmak üzere tüm olgularda serum örneklerinden D vitamini metabolizmasına yönelik olarak AGİLENT marka cihazla LC/MSMS yöntemiyle 25 hidroksivitamin D (25(OH)D vitamini) çalışıldı.

3.3. RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Hastaların atak anında çekilmiş 1,5 tesla Kontrastlı Kranial ve Servikal MR görüntülemeleri değerlendirildi.

3.4. İSTATİSTİKSEL İNCELEME

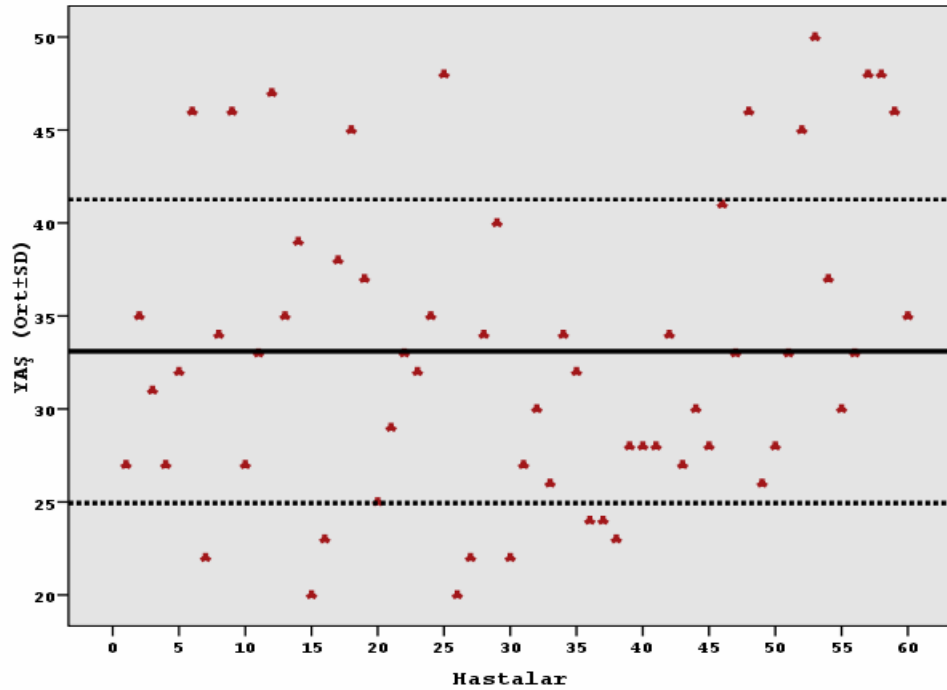
İstatistiksel analizler için NCSS (NumberCruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis andSample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin karşılaştırmalarında Student t Test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Yates Continuity Correction test (Yates düzeltmeli Ki-kare) kullanıldı. Parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde de Spearman's Korelasyon Analizi kullanıldı. Atak esnasında ve atak dışı D-vitamini düzeylerinin değerlendirilmesin Wilcoxon Signed Ranks Test kullanıldı. Anlamlılık $p<0,01$ ve $p<0,05$ düzeylerinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma Ocak-Aralık/2011 tarihleri arasında Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Nöroloji Kliniği'nde %66,3'ü (n=38) erkek, %33,7'si (n=22) kadın olmak üzere toplam 60 olgu ile yapılmıştır.

Tablo 2: Yaş ve Cinsiyet dağılımı

n=60		Min-Mak	Ort±SD
Yaş (yıl)		20-50	33,10±8,16
		n	%
Cinsiyet	Erkek	22	36,7
	Kadın	38	63,3



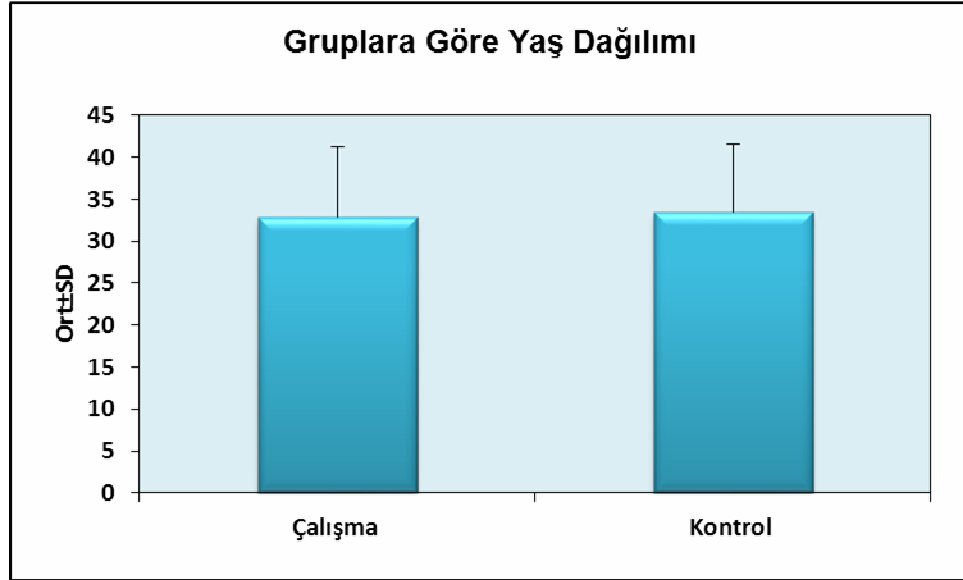
Şekil 5: Olguların yaş dağılımı

Tablo 3: Gruplara Göre Yaş ve Cinsiyet Değerlendirmeleri

		Multipl Skleroz hastaları (n=30)	Kontrol (n=30)	^a p
		Ort±SD	Ort±SD	
Yaş (yıl)		32,80±8,38	33,40±8,07	0,779
		n (%)	n (%)	^b p
Cinsiyet	Kadın	19 (%63,3)	19 (%63,3)	
	Erkek	11 (%36,7)	11 (%36,7)	1,000

^aStudent t Test

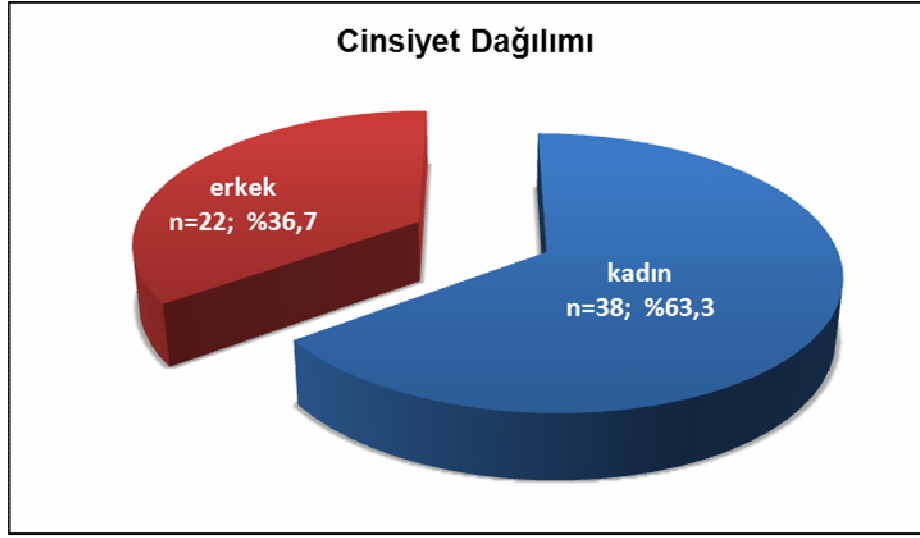
^bYates Continuity Correction



Şekil 6: Gruplara göre yaş dağılımı

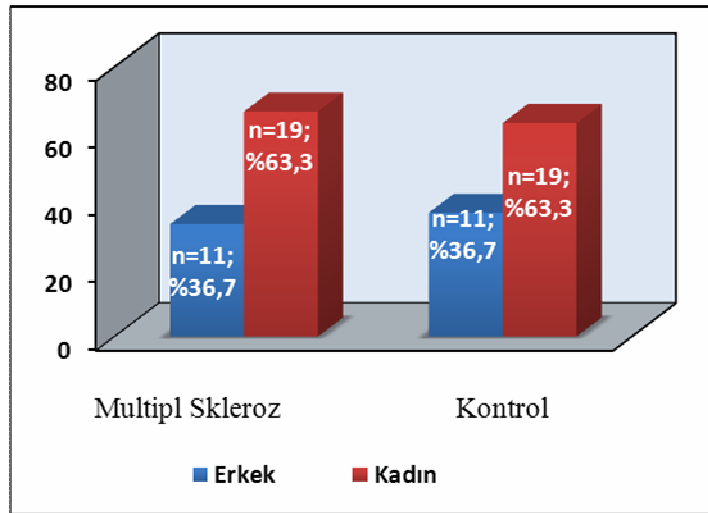
Olguların yaşları 20 ile 50 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 33,10±8,16 yıldır.

Multipl Skleroz hastalarında yaş ortalaması 32,80±8,38 iken; kontrol grubu olguların 33,40±8,07'dir. Gruplara göre olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,779).



Şekil 7: Olguların cinsiyet dağılımı

Multipl Skleroz hastaları ve kontrol grubu olguların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=1,000$).



Şekil 8: Gruplara göre cinsiyet dağılımı

Multipl Skleroz hastalarında; hastalık süreleri 1 ile 11 yıl arasında değişmekte olup, ortalama $4,02 \pm 2,68$ yıldır.

Multipl Skleroz hastalarında EDDS ölçümleri 0,0 ile 4 arasında değişmekte olup, ortalaması $1,80 \pm 0,76$ ve medyanı 2'dir.

Kranial MRG Lezyon sayısı 4 ile 42 arasında değişmekte olup, ortalaması $17,63 \pm 10,46$ ve medyanı 15'tir. Kontrastlı Lezyon sayısı 0 ile 9 arasında değişmekte olup, ortalaması $1,97 \pm 1,85$ ve medyanı 1'dir.

Multipl Skleroz hastalarında atak sırasındaki D-vitamini düzeyleri 2 ile 16,4 arasında değişmekte olup, ortalaması $5,64 \pm 3,72$ ve medyanı 5 iken; atak dışındaki D-vitamini düzeyleri 3 ile 19,3 arasında değişmekte olup, ortalaması $9,12 \pm 4,06$ ve medyanı 8'dir.

Multipl Skleroz hastalarında atak sayıları 2 ile 18 arasında değişmekte olup, ortalaması $3,67 \pm 3,11$ ve medyanı 3'tür.

Tablo 4: Multipl Skleroz hastalarında; Tanımlayıcı Özelliklere İlişkin Dağılımlar

n=30	Min-Mak	Ort±SD	Medyan
Hastalık Süresi (yıl)	1,0-11,0	$4,02 \pm 2,68$	3
EDDS	0,0-4,0	$1,80 \pm 0,76$	2
Atak Sayısı	2-18,0	$3,67 \pm 3,11$	3
Kranial MRG Lezyonu	4,-42	$17,63 \pm 10,46$	15
Kontrastlı Lezyon	0-9	$1,97 \pm 1,85$	1
Atakta D –Vitamini	2,0-16,4	$5,64 \pm 3,72$	5
Atak Dışı D –Vitamini	3,0-19,3	$9,12 \pm 4,06$	8

Atak mevsimleri incelendiğinde %30,0'u (n=9) kış mevsiminde, %70,0'u (n=21) yaz mevsiminde gerçekleşmiştir.

Tablo 5: Multipl Skleroz hastalarında; Atak Mevsimi

		n	%
Atak Mevsimi	Kış	9	30
	Yaz	21	70

Multipl Skleroz hastalarında; servikal MRG lezyon sonuçları incelendiğinde ise; %66,7'sinin (n=20) sonucu patolojikken, %33,3'ünün (n=10) normaldir.

Tablo 6: Multipl Skleroz hastalarında; Servikal MRG Bulguları

		n	%
Servikal MRG Lezyon	Patolojik	20	66,7
	Normal	10	33,3

Multipl Skleroz hastalarında, atak sırasındaki D-Vitamini düzeyleri ortalaması $5,64 \pm 3,72$ ve medyanı 5,05 iken; atak dışındaki D-Vitamini düzeyleri ortalaması $9,12 \pm 4,06$ ve medyanı 8'dir. Kontrol grubu olguların D-Vitamini düzeyleri ortalaması ise $10,12 \pm 6,58$ ve medyanı 7,50'dir.

Buna göre olguların atak sırasındaki D-Vitamini düzeyleri ile kontrol grubu olguların D-Vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır (p:0,004). Multipl Skleroz hastalarında, atak sırasındaki D-Vitamini düzeyleri kontrol grubu olgulardan anlamlı düzeyde düşüktür.

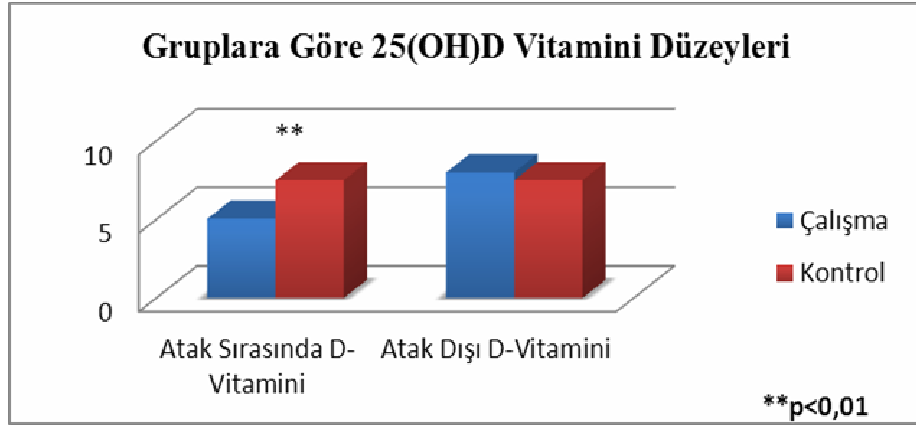
Multipl Skleroz hastalarında, atak dışındaki D-Vitamini düzeyleri ile kontrol grubu olguların D-Vitamini düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p: 0,727).

Tablo 7: Gruplara Göre 25(OH)D Vitamini Düzeylerine İlişkin Değerlendirmeler

	25(OH)D Vitamini Düzeyi	
	Ort± SD	Medyan
Atakta	$5,64 \pm 3,72$	5,05
Atak Dışı	$9,12 \pm 4,06$	8,00
Kontrol	$10,12 \pm 6,58$	7,50
Atakta & Kontrol	^a <i>p: 0,004**</i>	
Atak Dışı & Kontrol	^a <i>p: 0,727</i>	

^aMann Whitney U Test

**p<0,01



Şekil 9: Gruplara göre atak sırasında ve atak dışı D-vitamini düzeyleri değişimi

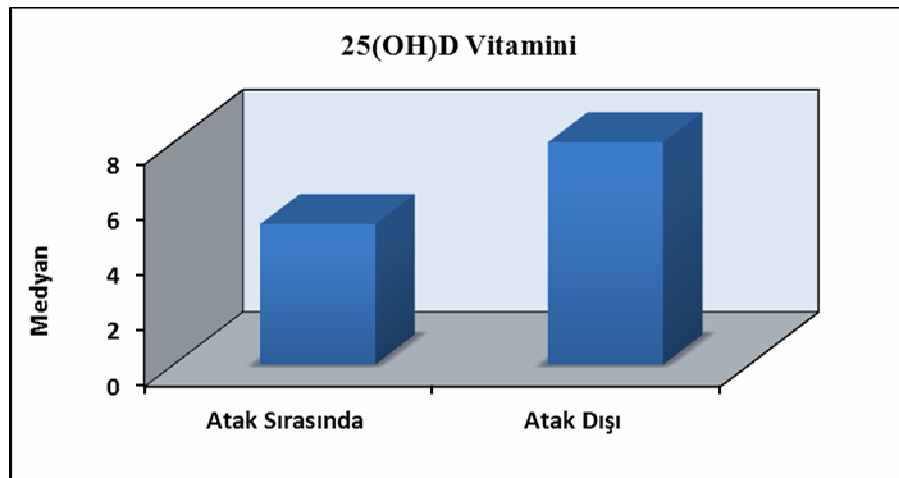
Tablo 8: Multipl Skleroz Hastalarında, Atakta ve Atak Dışı 25(OH)D Vitamini Düzeylerine İlişkin Değerlendirmeler

	25(OH)D Vitamini		^a <i>p</i>	<i>r</i>
	Ort±SD	Medyan		
Atak Sırasında	5,64±3,72	5,05	0,001**	-0,411
Atak Dışı	9,12±4,06	8,00		

^aWilcoxon Signed Ranks Test

***p* < 0,01

Multipl Skleroz hastalarında, atak sırasındaki D-Vitamini düzeylerine göre atak dışındaki D-Vitamini düzeylerindeki artış istatistiksel olarak ileri düzeyde bulunmuştur (*p*: 0,001).



Şekil 10: Atak sırasında ve atak dışı d-vitamini düzeyleri değişimi

Tablo 9: 25(OH)D Vitamini Düzeylerine Göre Atak Sayısı, Kranial MRG Total Lezyon ve Kontrastlı Lezyon Sayısı, Hastalık Süresi ve EDSS İlişkisi

	25(OH)D Vitamini			
	Atakta		Atak Dışı	
	r	^a p	r	^a p
Atak Sayısı	-0,030	0,873	-0,289	0,129
Kranial MRG Lezyonu	0,058	0,759	-0,234	0,222
Kontrastlı Lezyon	0,057	0,766	-0,111	0,568
EDDS skoru	0,139	0,463	-0,157	0,415
Hastalık süresi	-0,306	0,100	-0,375	0,045*

r: Spearman's Korelasyon Katsayısı ^a Spearman's Korelasyon

Atak dışı 25(OH)D Vitamini düzeyi ile hastalık süresi arasında negatif yönlü bir ilişki izlenmiştir ve bu negatif yönlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r:-0,375; p:0,045).

Atak dışı 25(OH)D Vitamini düzeyi ile atak sayısı arasında negatif yönlü ilişki saptanmıştır fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (r:-0,289; p:0,129).

Atak dışı 25(OH)D Vitamini düzeyi ile Kranial MRG lezyon arasında negatif yönlü ilişki saptanmıştır fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (r:-0,234; p:0,222).

Atak dışı 25(OH)D Vitamini düzeyi ile kontrastlı lezyon arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (r:-0,111; p:0,568).

Atak dışı 25(OH)D Vitamini düzeyi ile EDDS skoru arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (r:-0,157; p:0,415).

Atak sırasındaki 25(OH)D Vitamini düzeyi ile atak sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (r:-0,030; p:0,873).

Atak sırasındaki 25(OH)D Vitamini düzeyi ile Kranial MRG lezyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (r:-0,058; p:0,759).

Atak sırasındaki 25(OH)D Vitamini düzeyi ile kontrastlı lezyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (r:-0,057; p:0,766).

Atak sırasındaki 25(OH)D Vitamini düzeyi ile EDDS skoru arasında istatistiksel

olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (r:0,139; p:0,463).

Atak sırasındaki 25(OH)D Vitamini düzeyi ile hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (r:-0,306; p:0,100).

Tablo 10: 25(OH)D Vitamini Düzeylerine Göre Servikal MRG İlişkisi

25(OH)D Vitamini					
		Atakta Ort±SD	Medyan	Atak dışında Ort±SD	Medyan
Servikal MRG Lezyon	Patolojik	5,87±3,93	5,15	8,58±3,81	7,50
	Normal	5,17±3,42	4,50	10,32±4,57	8,90
		^b p		0,703	
				0,322	

^bMann Whitney U Test

Servikal MRG’de lezyonu olan ve olmayan grubun; atak sırasındaki 25(OH)D Vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,703).

Servikal MRG’de lezyonu olan ve olmayan grubun; atak dışı 25(OH)D Vitamini düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,322).

5. TARTIŞMA

Multiple Skleroz; santral sinir sisteminin (SSS) inflamatuvar demiyelizan olaylar sonucu gelişen hastalıklardan en sık görülenidir.

Elimizdeki bilgiler ışığında, MS; doğal ve edinsel immün yanıtlar ile nöronal metabolizmayı kontrol eden mekanizmaların karşılıklı etkileşimleri ile şekillenen, inflamatuvar ve otoimmün reaksiyonlar sonucu gelişen, demiyelinizasyon, aksonal hasar ve nörodejenerasyon sonucu değişik derecelerde özürlülük ile karakterize otoimmün hastalık olarak değerlendirilmektedir (117)

Multiple Skleroz'da; başta miyelin bazık protein (MBP) olmak üzere, miyelin oligodentrosit glikoprotein ve diğer miyelin proteinleri gibi self antijenlere karşı, spesifik otoreaktif T hücrelerinin otoimmün aktivasyon oluşturduğu çalışmalarda gösterilmiştir (11). Normal koşullarda KBB, büyük moleküller ve hücreler için önemli bir bariyer özelliğindedir. Sadece aktive immun hücreler bu bariyeri geçebilirler. Oluşan otoimmün süreç; ahdezyon molekülleri, kostimülatör moleküller (B7,CD40), inflamatuvar sitokinler, B hücreleri ve mononükleer hücreler katılır ve periferdeki bu inflamatuvar elemanlar KBB'nin geçirgenliğini bozarak, periferdeki bu inflamatuvar elemanların ve daha büyük maddelerin MSS'ne taşınmasını kolaylaştırılır (14)

Coğrafi bölgelere, ırklara göre değişimi ve bölgeler arasında göçlerle toplumun demografik değişimlerinde bulunduğu yere uygun sıklık bize MS'in çevre ve genetik etkileşiminin önemli olduğunu göstermekle birlikte MS'in multifaktöryel bir hastalık olduğunu gösteren güçlü bir durumdur.

Multipl sklerozun etyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı düşünülse de MS'te etkili genler henüz tam olarak bilinmemektedir. Özellikle yeni sekans ve analiz yöntemlerinin (high-throughput genotyping technologies) gelişmesiyle yapılan genom boyu bağlantı çalışmalarıyla (genome-wide association studies (GWAS)), MS ile ilgili çok sayıda lokus ve gen tanımlanmıştır. Bazı etnik

popölasyonlarda diğerklerine göre sık insidansa sahip olması genetik kalıtımın rolünü desteklemektedir. Özellikle ailesel olgularda yapılan genom boyu bağlantı çalışmaları MS'in genetik faktörlerinin aydınlatılması açısından önemli yer tutmaktadır (40). Ramogopalan ve ark. yaptığı çalışmada; HLA-DRB1 en riskli alel olarak gösterilmiştir. HLA DRB1*1501 alleleline sahip Klinik İzole Sendrom hastalarında MR'da lezyon yükü daha fazla saptanmıştır ve MS'e dönme riski daha yüksek olduğu ortaya konmuştur. Aynı çalışmada; adolesan dönemde daha yüksek Vitamin D düzeyine sahip olanlarda MS gelişme riski daha düşük saptanmıştır. HLADRB1 promoter bölgede Vit D'ye responsive bir element olduğu gösterilmiştir (118).

Çevresel faktörlerden literatürde; vitamin D eksikliği, geçirilmiş virüs enfeksiyonları ve sigara risk faktörü olarak bildirilmiştir. Virüslerden EBV, HHV-6 ve VZV'nin etkili olduğuna dair kanıtlar vardır (119).

Multipl Skleroz'un coğrafik bölgeler ve ırklar arasında farklı dağılım göstermesi vitamin D eksikliğinin MS için risk faktörü olabileceğini düşündürmüştür. Yılın büyük bir bölümünde güneş ışınlarının dik olarak ulaştığı ekvator bölgelerinde MS sıklığı çok azken, yılın çoğu zamanında güneş ışınlarının dar açıyla ulaştığı Kuzey Amerika ve yılın bir bölümünü karanlık geçiren İskandinav ülkelerinde sıklık 1-2/1000'e kadar çıkmaktadır (7).

Dawodu ve ark. Birleşik Arap Emirlikleri'nde yaptıkları çalışmada, sosyal ve dini nedenlerle diğerk toplumlara göre daha az güneşe maruz kalan kadın bireylerde vitamin D eksikliğinin daha sık görüldüğünü yaptıkları çalışma ile göstermişlerdir (120)

1981 yılında MS hastalarında MR görüntülemelerinin kullanılmaya başlamasıyla; 100 yılı aşkın süredir MS tanısının temellerini oluşturan klinik öykü ve muayenenin vazgeçilmez parçası olmuştur. Bundan sonraki 10 yıl içinde nerdeyse tüm dünyadaki nörologlar tarafından bu yeni teknik evrensel kriter olarak kullanılmaya başlanmıştır. Manyetik rezonans görüntüleme ile yapılan çalışmalar; MRG'nin BT'ye göre lezyonları saptamada daha başarılı olduğunu göstermiştir (35). Gadolinyum-dietilen triamin pentaasetik asit (Gd-DTPA) sadece kan-beyin bariyeri bozulduğu zaman geçebilen paramanyetik kontrast maddedir ve plak aktivitesini belirlemede kullanılır. Kan-beyin bariyerinin hasar gördüğü MS akut ataklarında MR

görüntülemelerinde Gd-DTPA tutan lezyonun görülmesi tanı koydurucudur.

Steroid hormon ailesinden olan Vitamin D'nin kendi nükleer hormon reseptörü vardır (De Luca HF. 2004). Vücudumuzda aktif vitamin D oluşumunda ilk basamak; 7-dehidro-kolesterolün Ultraviole B (UVB)'nin derimizde katalizlediği reaksiyonlar ile pre-vitamin D3 oluşumudur. Daha sonra karaciğerdeki 25 α -hidroksilaz ve böbrekteki 1 α -hidroksilaz ile aktif vitamin D oluşturulur (69). Aktif vitamin D'nin kalsiyum metabolizması üzerindeki etkisi ayrıntılı olarak bilinmektedir fakat immün modülasyon, proliferasyon ve anti-neoplastik etkisi hakkındaki bilgilerimiz çok kısıtlıdır. Vücutta yaygın olarak bulunan vitamin D reseptörlerinin (VDR); in vivo çalışmalarda aktif B-T lenfositleri ve makrofajlar üzerinde de bulunduğu gösterilmiş, bununla birlikte dendritik hücre matürasyonu ve antijen spesifik immün yanıtta etkili olduğu da ortaya konmuştur (73).

Vitamin D klasik fonksiyonlarının dışında hücre farklılaşması ve çoğalmasına etki ederek, self-toleransın sağlanmasına ve koruyucu immunitiyi devam ettirmeye yardımcı olur (122). Ayrıca Wang ve ark. antijen sunucu hücreler (makrofaj ve dentritik hücreler), T ve B hücreleri de 1-25-D vitaminini sentez ederek immün sistemde otokrin ve parakrin etki gösterdiklerini saptamışlardır (89). Vitamin D düşüklüğünde Tip2 diabetes mellitus, romatoid artrit, multipil skleroz gibi otoimmün hastalıkların ortaya çıkması kolaylaşır.

D vitamininin immün sistem üzerine etki mekanizması tam olarak bilinmese de çalışmalar MS tedavisi ve önlenmesi için D vitaminin önemli rolü olduğunu göstermektedir. Epidemiyolojik kanıtlar; D vitamini yetersizliğinin MS için güçlü bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir (92).

Goudarzvand ve ark. fareler üzerinde yaptığı çalışmada; 1,25 (OH)₂ D vitaminin demiyelinizasyon ve oligodendrosit apoptozunu durdurduğu, oligodendrosit olgunlaşmasını ve remiyelinizasyonu arttırdığı gösterilmiştir (122).

Otoimmün hastalıkların birincil korunmasında ilk akla gelen soru; D vitamini takviyesinin ne zaman başlanması gerektiğidir. Bu soruya; intrauterin hayat, çocukluk, ergenlik, yetişkinlik dönemi gibi çeşitli cevaplar veren birçok çalışma vardır (99). Yapılan bir çok çalışma vitamin D'nin hayat boyu yüksek olması gerektiğini

göstermekte; hatta anne karnındaki düzeyinin bile önemine dikkati çekmektedir (111).

Smolders ve ark.'nın yaptığı geniş ölçekli çalışmada MS hastalarında atak ve atak dışı dönemleri arasında 1,25(OH)2D vitamini düzeyinde bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Bu çalışma, geniş ölçekli bir MS popülasyonunda 1,25(OH)2D vitamini ve 25(OH)D vitamininin birlikte ele alındığı ilk çalışmadır. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda da bu verileri destekler sonuçlar elde edilmiştir (123). Dolayısıyla bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda D vitaminin etkisini değerlendirmek için hep serum 25(OH)D vitamini değerine bakılmıştır. Biz de bu verilere dayanarak çalışmamızda sadece serum 25(OH)D vitamini seviyesini değerlendirdik. Aynı çalışmada MS hastalarında serum 25(OH)D vitamini değerleri ile EDSS skorları arasında ters orantı tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise atak sırasında ve atak dışı dönemlerde bakılan 25(OH)D vitamini değerleri ile EDSS skorları arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Son yıllarda yetişkinlerde ve çocuklarda yapılan çalışmalarda atak aktivitesinin de serum 25(OH)D vitamini seviyesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. RRMS hastalarında atak dönemlerindeki serum 25(OH)D vitamini seviyelerinin atak dışı dönemlerindeki kadar düşük olduğu gösterilmiş ve yüksek atak oranlarına düşük serum 25(OH)D vitamini seviyelerinin eşlik ettiği gözlemlenmiştir (124). Runia ve ark. yaptığı prospektif çalışmada; D vitamini desteği verilen hastalarda; serum D vitamini düzeyinin iki katına çıkartılmasıyla atakların %27 azaldığı ortaya konmuştur (107). Bir başka çalışmada da; hastaların atak dönemlerinde atak dışı dönemlerine göre; 25(OH)D vitamini seviyelerinde belirgin düşüş olduğu gösterilmiştir (125). Pierrot –Deseilligny ve ark. Paris'te yaptıkları çalışmada takipli 167 MS hastasından atak dışı dönemde 25(OH)D vitamini düzeyi bakmışlardır. Hastaların %83'ünde orta yetersizlik, %17'sinde ileri yetersizlik bulunmuştur (126). Literatürle uyumlu şekilde biz de çalışmamızda; hastaların atak sırasındaki serum 25(OH)D vitamini seviyelerini atak dışı dönemlerinden istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulduk. Bu bulgu; D vitaminin, klasik fonksiyonlarının yanı sıra anti-inflamatuar bir yanıtın ortaya çıkararak immunsupresif etkisi olduğunu da düşündürmektedir. Atak sırasında azalan 25 (OH) D vitamini nedeniyle immunsupresyon ortadan kalkmakta ve inflamatuvar süreç tetiklenerek atak oluşmasına katkıda bulunmaktadır.

Multipl Skleroz hastalarında, sağlıklılara göre genellikle düşük serum 25(OH)D vitamini düzeyi vardır. Semptomların başlamasında 25(OH)D vitamini düzeyleri normale yakındır ama hastalığın ilerlemesi ile 25(OH)D vitamini düzeylerinde düşüş gösterilmiştir (91). Yaptığımız çalışmanın sonuçlarına göre; hastaların atak dışı bakılan 25 (OH) D vitamini düzeyi ile hastalık süresi arasında negatif yönlü ilişki gösterilmiştir. Hastalık süresi uzun olanların 25 (OH) D vitamini düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Literatürle uyumlu olan bu veri 25 (OH) D vitamininin hastalığın seyrindeki önemini vurgulamaktadır. Çalışmamızda atak döneminde bakılan 25 (OH) D vitamini düzeyi ile hastalık süresi arasında da negatif yönlü bir ilişki vardır, fakat bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Soilu-Hanninen ve ark. yaptığı çalışmada 40 MS hastasının atak ve atak dışı 25(OH)D vitamini seviyeleri ile 40 sağlıklı kontrol grubunun 25(OH)D vitamini seviyelerini karşılaştırılmışlardır. Hastaların atak dışı 25(OH)D vitamini seviyeleri ile sağlıklı kontrol grubunun 25(OH)D vitamini seviyeleri arasında istatistiksel farklılık bulunmamıştır. Fakat atak sırasında 25 (OH) D vitamini düzeylerinde belirgin düşüş olmakta ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, bu düşüşün istatistiksel olarak da anlamlı olduğu saptanmıştır (125). Biz de çalışmamızda; MS'li olguların atak dışındaki D-Vitamini düzeyleri ile kontrol grubunun D-Vitamini düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık. Ayrıca atak dönemindeki MS hastalarının 25(OH)D vitamini seviyeleri kontrol grubuna göre düşük saptandı. Literatürle uyumlu olan bu veri, istatistiksel olarak da anlamlıydı. Her iki grubun da D vitamini düzeyi eksiklik düzeyindeydi. Katılımcıların çok büyük bir kısmında D vitamini eksikliğinin olması, D vitamini eksikliğinin ülkemizde hala ciddiye alınması gereken bir halk sağlığı problemi olduğunu da göstermektedir.

Yapılan çalışmalarda atak sayısının serum 25(OH)D vitamini seviyesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. RRMS popülasyonlarında atak dönemlerindeki serum 25(OH)D vitamini seviyelerinin atak dışı dönemlerindeki daha düşük olduğu saptanmış ve yüksek atak oranlarına düşük serum 25(OH)D vitamini seviyelerinin eşlik ettiği gözlemlenmiştir (123). Smolders ve ark. yaptığı çalışmada; 5 yıldan daha uzun süredir RRMS tanısı olan ve son 2 yıl içinde 1 yada daha fazla atak geçiren hastalarda, son 2 yıldır atak geçirmeyen hastalara göre serum 25(OH)D vitamini seviyelerinin dikkate değer derecede daha düşük olduğu tespit edilmiştir (127). 5 yıldan daha uzun hastalık

süresine sahip RRMS hastaları ile yapılan geniş bir prospektif çalışmada, serum 25(OH)D vitamini seviyelerinde her 10 nmol/L'lik artışın, atak riskinde %9-12'lik bir düşüşe sebep olduğu gösterilmiştir (108). RRMS'li çocuklarda yapılan prospektif bir başka çalışmada ise her 10 nmol/L'lik artışın, relaps riskinde bir önceki çalışmaya benzer şekilde %14'lük bir düşüşe sebep olduğundan bahsedilmiştir (94). Çalışmamızda; atak dışı D-Vitamini düzeyi ile geçirilmiş atak sayısı arasında; atak dışı D-Vitamini düzeyi düştükçe atak sayısının daha fazla olduğu şeklinde bir ilişki gözlenirken bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Atak sırasındaki D-Vitamini düzeyi ile geçmişteki atak sayısı arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Biz çalışmamızda geçmişteki atak sayısı ile 25(OH)D vitamini seviyesi arasındaki ilişkiye bakarken; Smolder'ın çalışmasında son iki yıl içinde atak geçiren hastaların 25(OH)D vitamini seviyesi ile son iki yıldır atak geçirmeyen hastaların 25(OH)D vitamini seviyeleri karşılaştırılmıştır. Diğer iki çalışmada ise D vitamini düşük olan hastalara tedavi verilip tedavi sonrası atak sayılarında azalma olduğu gözlenmiştir. Bizim çalışmamıza alınan hastaların tümünden ilk olarak atak anında 25(OH)D vitamini seviyesi baktığımız ve tedavi sonrası takipleri henüz bitmediğinden böyle bir karşılaştırma yapmamız mümkün olmamıştır.

Son yıllarda D vitamini ve MS arasındaki ilişkinin aydınlatılmasıyla birlikte D vitamini düzeylerinin kranial MRG üzerine etkisini araştıran çalışmalar da yapılmaya başlanmıştır.

2000 yılında Auer ve ark. Almanya'da ilkbahar ve erken yaz aylarında MR'daki T1 sekanslarında gadolinum tutan lezyonların daha fazla olduğu, sonbaharda ise daha az olduğu rapor edilmiştir. Ancak bu gözlemler, D vitamini serum konsantrasyonlarıyla korele bulunmamıştır (128). Bu konuda en kapsamlı çalışmayı Mowry ve ark. yapmıştır. Toplamda 2,362 MS hastasının 3T beyin MRI görüntülerini incelemişler ve 25(OH)D vitamini düzeyinin her 10ng/ml artışında MRI'da yeni bir T2 sekansında lezyon oluşması riskinin 15% azaldığını tespit etmişlerdir (115). Retrospektif çalışmalar; yüksek D vitamini düzeylerinin klinik ve manyetik rezonans görüntüleme sonuçlarının belirgin bir iyileşme ile ilişkili olduğunu göstermiştir (116) Çalışmamızda; literatürle uyumlu olarak, atak dışı D-Vitamini düzeyi ile Kranial MRG lezyon arasında; atak dışı D-Vitamini düzeyi arttıkça Kranial MRG lezyon sayısı azalan ilişki saptadık

fakat bu negatif yönlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Yeni ya da yakın zamanda oluşmuş plaklarda Gd-DTPA tutulumu patolojik olarak doğrulanmış inflamasyon bulgusudur. Gay ve ark. yaptığı çalışmasında; incelenen otopsilerde immunositolojik yöntemlerle, aktif MS plağı olan vakalarda plazma proteinlerinin KBB'inden geçişi gösterilmiş; lezyonların kontrast tutuşu, bu geçişteki bozulmaya bağlanmıştır (129) Çalışmamızda; atak sırasındaki 25(OH)D vitamini düzeyi ile kontrast tutan lezyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Literatürle uyumsuz olan bu bilgi bizim hasta grubumuzun küçük olmasına bağlanmıştır.

Simmons ve ark. internet aracılığıyla dünya çapında yaptıkları ankette; 2486 MS hastasına hastalıklarını iyileştiren veya kötüleştiren durumlar hakkında sorular sorulmuştur. Hastaların %70'i yüksek sıcaklığın ve yaz aylarının hastalığını kötüleştirdiğini söylemişlerdir. Aynı ankette hastaların %35'i direk güneş ışınına maruz kalmaktan kaçındıklarını belirtmişlerdir (130). Bizim çalışmamızda da; hastalar %70 yaz sezonunda atak geçirmişlerdir. Hastalık aktiviteleri yaz döneminde artan hastalar yukarıda bahsedilen çalışmadaki gibi, sıcaktan ve direkt güneş ışınlarından kendilerini korumaktadırlar. Böylece hastalarda D vitamin üretimi yeterli olamamaktadır. Ayrıca daha önce de belirtildiği gibi geleneksel kıyafet giyenler güneşten yeterince yararlanamadıkları için D vitamin eksikliği daha sık görülmektedir.

Sonuç olarak MS'li hastalarda atak sırasındaki D vitamin düzeyleri atak dışı dönemden ve normallerden anlamlı olarak düşük bulunmuş ayrıca hastalık süresi uzun olanlarda D vitamini daha düşük saptanmıştır. Bu bulgularla; vitamin D eksikliğinin, MS immunopatogenezinde önemli rol oynadığını düşünmekteyiz. D vitamini eksikliğinin giderilmesiyle hastaların kranial MR yüklerinin azalmasıyla atak oluşmasının engelleneceğini ve hastaların sakatlık oranında artmaların azalacağını öngörüyoruz. İleride oluşturulacak yeni tedavi seçenekleri arasında D vitamini preparatlarının MS hastalarına kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, tüm bu çalışmalar, vitamin D'nin MS patogenezindeki rolünü güçlü biçimde vurgulamaktadır. D vitamini eksikliğinde; otoimmunitiyi önleyici etkinin ortadan kalkmasıyla MS hastalarının Kranial MR yüklerinde artış olmakta ve atak oluşması kolaylaşmaktadır. Bunun sonucunda da EDSS skorları yükselmekte ve sakatlık oranı artmaktadır.

Biz de çalışmamızdan elde edilen bilgilerle; sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında, RR-MS hastalarının atak sırasında ve atak dışı dönemlerinde 25-OH-vitamin D düzeylerinde literatür ile uyumlu olarak düşüklük saptadık. Ayrıca düşük 25-OH-vitamin D düzeylerinin Kranial MR görüntülemelerinde lezyon yükünü artırdığını tespit ettik. Bu bulgularla vitamin D eksikliğinin, MS immunopatogenezinde önemli bir basamak oluşturduğunu, bunun yeni tedavi seçenekleri arasında MS hastalarına ve koruyucu tedavi olarak MS hastalarının birinci derece yakınlarında kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Bu çalışma ileride uygulanacak tedavi protokollerine ışık tutmayı hedeflemekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Kurtzke JF, Page WF, Murphy FM, Norman JE. Epidemiology of multiple sclerosis in US veterans. 4. Age at onset. *Neuroepidemiology*. 1992;11:226–35
2. Ghezzi A, Deplano V, Faroni J, Grasso MG, Liguori M, Marrosu G, Pozzilli C, Simone IL, Zaffaroni M. Multiple sclerosis in childhood: clinical features of 149 cases. *Mult Scler*. 1997;3:43–6.
3. Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Comi G. Late onset multiple sclerosis: clinical characteristics, prognostic factors and differential diagnosis. *Neurol Sci*. 2004;25 Suppl 4:S350–5.
4. Alonso A, Hernán MA Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology*. 2008;71(2):129.
5. Koch-Henriksen N, Sørensen PS The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol*. 2010;9(5):520.
6. Pugliatti M, Sotgiu S, Rosati G. The worldwide prevalence of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2002;104:182–91.
7. Simpson S Jr, Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(10):1132.
8. Milonas I, Tsunis STL, Logothetis I. Epidemiology of multiple sclerosis in northern Greece. *Acta Neurol Scand*, 1990; 81: 43-47.
9. Cabre P, Signate A, Olindo S, Merle H, Caparros-Levebvre D, Bera O.ve ark. Role of return migration in the emergence of multiple sclerosis in the French West Indies. *Brain* 2005; 128: 2899-910.
10. Bar-Or A, Oliveira EML, Anderson DE, Hafler DA. Molecular pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 1999; 100: 252–259.
11. Kasper LH, Shoemaker j. Multiple sclerosis immunology: The healthy immune system vs the MS immune system *Neurology* 2010; 5: 2-8.
12. Aranow C. Vitamin D and the Immune System, *J Investig Med*. (2011) ; 59(6): 881–886. doi:10.231/JIM.0b013e31821b8755.

13. Ransohoff RM. Mechanisms of inflammation in MS tissue: adhesion molecules and chemokines J Neuroimmunol 1999; 98: 57–68.
14. Trapp BD, Bo L, Mork S, Chang A. Pathogenesis of tissue injury in MS lesions. J Neuroimmunol 1999; 98: 49–56.
15. McFarland HF, Martin R. Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity Nat Immunol 2007; 8: 913-19.
16. Kebir H, Ifergan I, Alvarez JI, Bernard M, Poirier J, Arbour N, Ve ark. Preferential Recruitment of Interferon gama Expressing TH17 Cells in Multiple Sclerosis Ann Neurol 2009; 66: 390-4.
17. Bennett JL, Stüve O. Update on Inflammation, Neurodegeneration and Immunoregulation in Multiple Sclerosis: Therapeutic. Implications Clin Neuropharmacol 2009; 32: 121-32.
18. Weber MS, Hemmer B. Cooperation of B Cells and T Cells in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. Results Probl Cell Differ 2010; 51: 115-26.
19. Cross AH, Humoral immunity in multiple sclerosis and its animal model, experimental autoimmune encephalomyelitis. Immunol Res, 2005;32(1-3):85-97.
20. 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.
21. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. Ann Neurol. 2007 Apr;61(4):288-99.
22. Chervonsky AV. Influence of microbial environment on autoimmunity. Nat Immunol 2010; 11: 28-35.
23. Sotelo J, Martínez-Palomo A, Ordoñez G, Pineda B Varicella-zoster virus in cerebrospinal fluid at relapses of multiple sclerosis. Ann Neurol. 2008;63(3):303.
24. Disanto G, Morahan JM, Ramagopalan SV, Multiple sclerosis: risk factors and their interactions. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2012 Aug;11(5):545-55.
25. Hernan MA, Olek MJ, Ascherio A, Cigarette smoking and incidence of MS. Am J Epidemiol 2001;154:69-74
26. Hernan MA, Jick SS, Logroscino G, Cigarette smoking and the progression of MS. Brain 2005;128:1461-1465

27. Costenbader KH, Karlson EW, Cigarette smoking and autoimmune disease; what can we learn from epidemiology? *Lupus* 2006;15:737-745.
28. Villard-Mackintosh L, Vessey MP, Oral contraceptives reproductive factors in MS incidence. *Contraception* 1993;41:161-168
29. Thorogood M, Hannaford PC. The influence of oral contraceptive on the risk of MS. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:1296-1299
30. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Rate of pregnancy-related relapses in MS. *N Engl J Med* 1998;339:285-291.
31. Lucchinetti C, Paris J, Brück E. The pathology of multiple sclerosis. In *neurology Clinics-Multiple Sclerosis* 1.ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company: 2005. 77-105.
32. Allison R, Millar J. Prevalence and familial incidence of disseminated sclerosis. *Ulster Med J* 1954;23(Suppl 2):1-92.
33. McDonald W, Halliday A. Diagnosis and classification of multiple sclerosis. *Br Med Bull* 1977;33:4-8.
34. Poser CM, Vesna VB. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: an historical review. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 106 (2004) 147-158
35. McDonald W¹, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*, (2001);50(1):121-7
36. Nielsen JM, Korteweg T, Barkhof F, Uitdehaag B, Polman CH. Over diagnosis of multiple sclerosis and magnetic resonance imaging criteria. *Ann Neurol*, 2005;58:781-3.
37. Dalton CM, Brex PA, Miszkiel KA, Fernando K, Mac Manus DG, Plant GT, et al. Spinal cord MRI in clinically isolated optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003;74(11):1577-80
38. Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GP, et al. A population-based study of multiple sclerosis in twins: update. *Ann Neurol* 1993;33:281-5.
39. Hansen T, Skytthe A, Stenager E, et al. Concordance for multiple sclerosis in Danish twins: an update of a nationwide study. *Mult Scler* 2005;11:504-10.

40. Lin R, Charlesworth J, van der Mei İ, Taylor BV, The genetics of multiple sclerosis. *Pract Neurol*. 2012 Oct;12(5):279-88. doi: 10.1136/practneurol-2012-000276.
41. Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature* 2011;476:214–9.
42. O’Gorman C, Lin R, Stankovich J, et al. Modelling genetic susceptibility to multiple sclerosis with family data. *Neuroepidemiology* 2012;in press.
43. McDonald WI, Noseworthy JH. In: Roland Martin, Claudia F. Lucchinetti, W. Brück (eds). *Multiple Sclerosis 2. Immunology, Pathology and Pathogenesis*. 1st editon. Philadelphia: Butterworth-Heinemann 2003; 33-113.
44. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM. Çeviri editörü: Tan E, Özdamar SE. *Neurology in Clinical Practice*. Beşinci edisyon. istanbul: Veri Medikal Yayıncılık; 2008. 1224-1134
45. Compston A, Coles A: Multiple sclerosis. *Lancet* 2008, 372:1502-1517.
46. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lub lin FD. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis:guidelines from the internati onal Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2001;50(1):121-7.
47. Kurne A, Karabudak R, Multipil Skleroz’da sıkça karşılaşılan semptomlar ve semptomatik tedavi prensipleri. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi. Multipl skleroz Özel Sayısı*, 237-243. 2004
48. Kansu T.. Multipl skleroz’da nörooftalmolojik belirtiler. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi. Multipl skleroz Özel Sayısı*, 183-187. 2004
49. Gilroy J. Multipl Skleroz Temel Nöroloji (3. Baskı). Güneş Tıp Kitabevi 199-225. 2002
50. İrkeç C, Koçer B, Multipl Sklerozda Bilişsel bozuklukların kortikal ve subkortikal göstergeleri. 2002.*Türk Nöroloji Dergisi*. 3, 85-92
51. Zorzon M, de Masi R, Nasuelli D, Ukmar M, Mucelli RP, Cazzato G, Bratina A, Zivadinov R. Depression and anxiety in multiple sclerosis. A clinical and MRI study in 95 subjects. *J Neurol*. 2001 May;248(5):416-21.
52. Aydar G, Kurt S, Unaldı HK, Erkorkmaz U, Restless Legs Syndrome in Multiple Sclerosis. *Eur Neurol*. 2011.65, 302-306

53. Striano P, Orefice G, Brescia Morra V, Bocella P, Sarappa C, Lanzillo R, Vacca G, Striano S. 2003, Epileptic seizure in multiple sclerosis: clinical and EEG correlations. *Neurol Sci.* 24, 322-328
54. Lublin FD,Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis results of an international survey.*Neurology*, 1996;46:907-11.
55. Eraksoy M., A. Demir G. Merkezi sinir sisteminin myelin hastalıkları. *Nöroloji Nobel Tıp Kitabevleri*, 505-534. 2004
56. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-52.
57. Sloka JS, Stefanelli M. The mechanism of action of methyprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2005.11,425-432
58. Michael K. Racke AE. Lovett R. Karandikar NJ. The mechanism of action of glatiramer acetate treatment in multiple sclerosis *Neurology* 2010; 74: 25-30.
59. Hartung HP. Bar-Or A. Zoukos Y. What do we know about the mechanism of action of disease-modifying treatments in MS? *J Neurol* 2004; 251: 22-29.
60. Dhib-Jalbut S. Marks S. Interferon- β mechanisms of action in multiple sclerosis *Neurology* 2010; 74: 7-24.
61. Rudick RA. Cutter G. Interferon-beta for multiple sclerosis: long-term benefits *Ann Neurol* 2007; 61:283-85.
62. Vollmer T. Stewart T. Baxter N. Mitoxantrone and cytotoxic drugs' mechanisms of action *Neurology* 2010; 5: 41-6.
63. Coyle PK. Jeffery DR. Clinical efficacy and benefit of natalizumab *Mult Scler* 2009; 15: 7–15.
64. DeAngelis T. Lublin F. Multiple sclerosis: new treatment trials and emerging therapeutic targets *Curr Opin Neurol* 2008; 21:261–271.
65. Hochberg Z. Requirements for vitamin D in an indoors culture. *Highlights* 2004; 12: 19- 23
66. Goldblatt H, Soames KN. A study of rats on a normal diet irradiated daily by the mercury vapor quartz lamp or kept in darkness. *Biochem J* 1923; 17: 294- 7

67. Hess AF, Unger IJ, Pappenheimer AM. Experimental rickets in rats. The prevention of rickets in rats by exposure to sunlight. *J Biol Chem* 1922; 77- 81.
68. Windaus A, Linsert O, Luttringhaus A, Weidlinch G. Über das kristallisierte Vitamin D₂, *LJ Ann Chem* 1932; 492: 226.
69. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *J J Clin Nutr* 2004; 80: 1689- 96.
70. Engelsen O, Brustad M, Aksnes L. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. *Photochem Photobiol* 2005;81:1287– 9.
71. İlicin G, Unal S, Biberoglu K, Akalin S, Suleymanlar G, İç Hastalıkları cilt 2 2. Baskı Ankara: Gunes Kitapevi ISBN 975- 8531- 78- 6. S:2217- 2219. 2002
72. Bhalla AK, Amento EP, Clemens TL. Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. *J Clin Endocrinol Metab* (1983) 57:1308-10.
73. Manolagas SC, Werntz DA, Tsoukas CD, Proveddini DM, Vaughan JH. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ receptors in lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis. *J Lab Clin Med* (1986);108:595-600.
74. Morris HA, Anderson PH. Autocrine and paracrine actions of vitamin d. *Clin Biochem Rev.* 2010 Nov;31(4):129-38.
75. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jan;94(1):26-34. doi: 10.1210/jc.2008-1454. Epub 2008 Oct 14.
76. Townsend K, Evans KN, Campbell MJ, Colston KW, Adams JS, Hewison M. Biological actions of extra-renal 25-hydroxyvitamin D-1alpha-hydroxylase and implications for chemoprevention and treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005 Oct;97(1-2):103-9. Epub 2005 Aug 2.
77. Chen S, Chinnaswamy A, Biswas SK, Goryachev AB, Yap CK, Lam KY, Tay CP, Low HS, Pokhilko A, Da-Jun T, Mishra SK. Cell interaction knowledgebase: an online database for innate immune cells, cytokines and chemokines. *In Silico Biol.* 2007;7(6):569-74.

78. Mattner F, Smioldo S, Galbiati F, Muller M, Di Lucia P, Poliani PL, Martino G, Panina-Bordignon P, Adorini L. Inhibition of Th1 development and treatment of chronic-relapsing experimental allergic encephalomyelitis by a non-hypercalcemic analogue of 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Eur J Immunol.* 2000 Feb;30(2):498-508.
79. Adorini L. Selective immunointervention in autoimmune diseases: lessons from multiple sclerosis. *J Chemother.* 2001 Jun;13(3):219-34.
80. Tang J, et al. Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response. *J Immunol.* (2009) ; 182(8):4624–32. [PubMed: 19342637]
81. Daniel C, et al. Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008; 324(1):23–33. [PubMed: 17911375]
82. Penna G, et al. Expression of the inhibitory receptor ILT3 on dendritic cells is dispensable for induction of CD4+Foxp3+ regulatory T cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Blood.* 2005; 106(10): 3490–7. [PubMed: 16030186]
83. Piemonti L, et al. Vitamin D3 affects differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol.* 2000; 164(9):4443–51. [PubMed: 10779743]
84. Szeles L, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 is an autonomous regulator of the transcriptional changes leading to a tolerogenic dendritic cell phenotype. *J Immunol.* 2009; 182(4):2074–83. [PubMed: 19201860]
85. Wang TT, et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol.* 2004; 173(5):2909–12.
86. Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature.* 2007; 449(7164):819–826.
87. Agerberth B, Charo J, Werr J, Olsson B, Idali F, Lindbom L, et al. The human antimicrobial and chemotactic peptides LL-37 and alpha-defensins are expressed by specific lymphocyte and monocyte populations. *Blood.* 2000; 96(9):3086–3093.
88. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, et al. Cutting edge: 1, 25- dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol.* 2004; 173(5):2909–2912.

89. Goldberg P. Multiple sclerosis: vitamin D and calcium as environmental determinants of prevalence (A viewpoint) Part 1: Sunlight, dietary factors and epidemiology. *Int J Environ Stud* 1974; 6:19–27.
90. Munger KL, L.I. Levin, B.W. Hollis, N.S. Howard, A. Ascherio, Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis, *JAMA* 296 (2006) 2832–2838
91. Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2010; 9:599–612.
92. Correale J, Ysrraelit MC, Gaitan MI. Immunomodulatory effects of 1,25 dihydroxyvitamin D3 in multiple sclerosis. *Brain*. 2009;132:1146–60
93. Mowry EM, Krupp L, Milazzo M.S., Chabas D., Strober J.B., Belman A.L., McDonald J.C., Oksenberg J.R., Bacchetti P., Waubant E., Vitamin D Status is Associated with Relapse Rate in Pediatric-Onset MS, *Ann. Neurol.* 67 (2010) 618–624.
94. Banwell B, Bar-Or A, Arnold DL, et al. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol* 2011; 10:436–445.
95. Becklund BR, Severson KS, Vang SV, Deluca HF. UV radiation suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis independent of vitamin D production. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107:6418–6423.
96. Lucas RM, Ponsonby AL, Dear K, et al. Sun exposure and vitamin D are independent risk factors for CNS demyelination. *Neurology* 2011; 76:540–548
97. Munger KL, Chitnis T, Frazier AL, et al. Dietary intake of vitamin D during adolescence and risk of multiple sclerosis. *J Neurol* 2011; 258:479–485.
98. Mirzaei F, Michels KB, Munger K, et al. Gestational vitamin D and the risk of multiple sclerosis in offspring. *Ann Neurol* 2011; 70:30–40.
99. Sotgiu S, Pugliatti M, Sotgiu MA, Fois ML, Arru G, Sanna A, Rosati G, Seasonal fluctuation of multiple sclerosis births in Sardinia, *J. Neurol.* 253 (2006) 38–44.
100. Willer CJ, Dymment DA, Sadovnick AD, Rothwell PM, Murray TJ, Ebers GC. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study, *BMJ* 330 (2005) 120.

101. Kampman MT, Wilsgaard T, Mellgren SI, Outdoor activities and diet in childhood and adolescence relate to MS risk above the Arctic Circle, *J. Neurol.* 254 (2007) 471–477.
102. T. Islam, W.J. Gauderman, W. Cozen, T.M. Mack, Childhood sun exposure influences risk of multiple sclerosis in monozygotic twins, *Neurology* 69 (2007) 381–388.
103. Kurtzke JF, Kurland LT, Goldberg ID, Mortality and migration in multiple sclerosis, *Neurology* 21 (1971) 1186–1197.
104. Cabre P, Migration and multiple sclerosis: the French West Indies experience, *J. Neurol. Sci.* 262 (2007) 117–121.
105. Kennedy J, O'Connor P, Sadovnick AD, Perara M, Yee I, Banwell B, Age at onset of multiple sclerosis may be influenced by place of residence during childhood rather than ancestry, *Neuroepidemiology* 26 (2006) 162–167.
106. Runia TF, Hop WC, de Rijke YB, et al. Lower serum vitamin D levels are associated with a higher relapse risk in multiple sclerosis. *Neurology* 2012;79:261–6.
107. Simpson S Jr, Taylor B, Blizzard L, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2010;68:193–203
108. Dörr J, Ohlraun S, Skarabis H, Paul F. Efficacy of vitamin D supplementation in multiple sclerosis (EVIDIMS Trial): study protocol for a randomized controlled trial 2012 Feb 8
109. Weinstock-Guttman B, Zivadinov R, Qu J, et al. Vitamin D metabolites are associated with clinical and MRI outcomes in multiple sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82:189–195.
110. Simon KC, Munger KL, Ascherio A, Vitamin D and multiple sclerosis: epidemiology, immunology, and genetics. *Curr Opin Neurol.* 2012 Jun;25(3):246-51.
111. Tenenhouse, A.; Warner, M.; Commissiong, J.W. Neurotransmitters in the CNS of the vitamin D deficient, hypocalcemic rat. *Neurochem. Int.* 1991, 18, 249–255.
112. Embry FA, Snowden LR, Vieth R, Vitamin D and Seasonal Fluctuations of Gadolinium-Enhancing Magnetic Resonance Imaging Lesions in Multiple Sclerosis *Annals of Neurology*, 2000, v. 48, p.271-272

113. Zivadinov R, Treu CN, Weinstock-Guttman B, Turner C, Bergsland N, O'Connor K, Dwyer MG, Carl E, Ramasamy DP, Qu J, Ramanathan M. Interdependence and contributions of sun exposure and vitamin D to MRI measures in multiple sclerosis. *JNNP Online First*, published on February 5, 2013 as 10.1136/jnnp-2012-304661
114. Mowry EM, Waubant E, McCulloch CE, Okuda DT, Evangelista AA, Lincoln RR, Gourraud PA, Brenneman D, Owen MC, Qualley P, Bucci M, Hauser SL, Pelletier D. Vitamin D status predicts new brain magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2012 Aug;72(2):234-40
115. Carlson NG, Rose JW. Vitamin D as a clinical biomarker in multiple sclerosis. *Expert Opin Med Diagn*. 2013 Feb 19.
116. Compston A. *McAlpine's Multiple sclerosis* Churchill Livingstone Elsevier Fourth ed. 2006.
117. Ramagopalan SV, Maugeri NJ, Handunnetthi L, Lincoln MR, Orton S-M, et al. (2009) Expression of the Multiple Sclerosis-Associated MHC Class II Allele HLA-DRB1*1501 Is Regulated by Vitamin D. *PLoS Genet* 5(2): e1000369. doi:10.1371/journal.pgen.1000369
118. Nociti V, Frisullo G, Marti A, Luigetti M, Lorio R, Patenalla AK, Ve ark. Epstein-Barr virus antibodies in serum and cerebrospinal fluid from Multiple sclerosis, Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy and Amyotrophic Lateral Sclerosis *J Neuroimmunol* 2010; 225: 149-52
119. Dawodu A, Absood G, Patel M, Agarwal M, Ezimokhai M, Abdulrazzaq Y, Khalayli G. Biosocial factors affecting vitamin D status of women of childbearing age in the United Arab Emirates. *J Biosoc Sci*. 1998 Oct;30(4): 431-7.
120. Liu PT, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. (2006); 311(5768):1770–3.
121. Goudarzvand, M.; Javan, M.; Mirnajafi-Zadeh, J.; Mozafari, S.; Tiraihi, T. Vitamins E and D3 attenuate demyelination and potentiate remyelination processes of hippocampal formation of rats following local injection of ethidium bromide. *Cell. Mol. Neurobiol*. 2010, 30, 289–299
122. Smolders J, Menheere P, Thewissen M, Peelen E, Tervaert JW, Hupperts R, Damoiseaux J. Regulatory T cell function correlates with serum 25-hydroxyvitamin D but not with 1,25-dihydroxyvitamin D, parathyroid hormone and calcium levels in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121(12):243-6

123. Soilu-Hanninen M, Laaksonen M, Laitinen I, Eralinna JP, Lilius EM, Mononen I, A longitudinal study of serum 25-hydroxyvitamin D and intact parathyroid hormone levels indicate the importance of vitamin D and calcium homeostasis regulation in multiple sclerosis, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 79 (2008) 152–157.
124. Soilu-Hanninen, M.; Airas, L.; Mononen, I.; Heikkilä, A.; Viljanen, M.; Hanninen, A. 25-Hydroxyvitamin D levels in serum at the onset of multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2005, 11, 266–271.
125. Pierrot –Deseilligny C. Clinical implications of a possible role of vitamin D in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2009;256:1468–79
126. Smolders J, Menheere P, Kessels A. Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in MS. *Mult Scler* 2008 Nov;14(9):1220-4.
127. Auer DP, Schumann EM, Kumpfel T, Gossel C, Trenkwalder C. Seasonal fluctuations of gadolinium-enhancing magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 2000;47(2):276–7.
128. Gay D, Esiri M. Blood-brain barrier damage in acute multiple sclerosis plaques. An immunocytological study. *Brain*, 1991; 114 No: 1, 557-572
129. Simmons RD, Ponsonby AL, van der Mei IA, Sheridan P. What affects your MS? Responses to an anonymous, Internet-based epidemiological survey. *Mult Scler.* 2004 Apr;10(2):202-11.
130. van der Mei I.A., Ponsonby A.L, Dwyer T., Blizzard L et al. Vitamin D levels in people with multiple sclerosis and community controls in Tasmania, Australia, *J. Neurol.* 254 (2007) 581–590.
131. Dörr J., Andrea Döring A. , Friedemann P. Can we prevent or treat multiple sclerosis by individualised vitamin D supply? *The EPMA Journal* 2013
132. Young I, Hall A, Pallis C, Bydder G, Legg N, Steiner R. Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. *Lancet* 1981;2:1063–6.

8. EKLER

EK 1 - ETİK KURUL ONAYI



T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı Ve Sinir
Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Baştabipliği

SAYI: B.10.4.İSM.04.34.26.08-69

04.10.2010

KONU: Asist.Dr. Feride Ün CANDAN,

Sayın Asist.Dr. Feride Ün CANDAN ,

İlgi 04.10.2010 tarih ve 31462 sayılı Etik Kurul başvuru dilekçeniz,

İlgi yazınızda belirttiğiniz "Multiple Skleroz Hastalarında Relaps ve Remittin
Dönemlerinde 25- Hidrosikalsiderol ve 1-25- Hidrosikalsiderol Düzeyinin Değerlendirilmes
konulu uzmanlık tezi protokolünüz;

Etik değerlere uygun bulunmuştur.

Doç.Dr.Baki ARPACI
1.Nöroloji Klinik Şefi
Etik Kurul Başkanı

Uz.Dr.Ramazan KONKAN
Başhekim Yardımcısı
Etik Kurul Üyesi

Uz.Dr.Şahap ERKOÇ
2.Psikiyatri Klinik Şefi
Etik Kurul Üyesi

Uzm.Dr.Halil,TOPLAMAOĞLU
3.Nöroşirürji Klinik Şefi
Etik Kurul Üyesi

Uzm.Dr.Nihat ALPAY
1.Psikiyatri Klinik Şefi
Etik Kurul Üyesi

Doç.Dr.Cem İLNEM
7.Psikiyatri Klinik Şefi
Etik Kurul Üyesi

EK 2 - BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAY FORMU

BAKIRKÖY RUH VE SİNİR HASTALIKLARI HASTANESİ ARAŞTIRMA ONAY FORMU

Gönüllüye, araştırmadan önce hangi işlemlerin yapılacağı konusunda aşağıdaki bilgileri içeren metni okudum.

Sayın Bay/Bayan bu çalışmada Multiple Skleroz hastalığında; hastalığın farklı dönemlerinde vitamin D düzeyi değişiklikleri ve sağlıklı bireylerle vitamin D düzeyi karşılaştırılması planlanmaktadır. Farklılık olup olmayacağını incelemek amacıyla kan tetkiki yapılacaktır. Bu çalışma sırasında bir tüp kan alınacaktır ve hastalara bir zararı yoktur.

Bu araştırmaların sonuçları yalnızca bilimsel araştırmalarda kullanılacak, kimliğiniz gizli tutulacak ve tüm gizlilik haklarınız korunacaktır. Bu araştırmaya katılmanızdan dolayı sizden herhangi bir para talep edilmeyecektir. Aynı şekilde size de herhangi bir maddi ödeme yapılmayacaktır.

Bağlı bulunduğunuz sosyal kurumlardan da herhangi bir maddi yük getirmeyecektir. Çalışmayı yapan doktorlar da bu çalışmadan herhangi bir maddi kazanç sağlamayacaklardır. Yapacağımız çalışmadan elde edilecek sonuçlar ileride bu hastalığın teşhis ve tedavisine bilimsel katkı sağlayabilecektir.

Hastanın beyanı:

Aşağıda imzası olan ben.....hastalığımın tedavisi, takibi sırasında yapılacak olan çalışmanın amacı, uygulanma biçimi ve kişisel bilgilerimle ilgili gizliliğin sağlanacağı konusunda Dr. tarafından yeterli açıklamanın yapıldığını beyan ederim. Bu araştırma ve klinik uygulamaların Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kurallarına uygun olarak yapıldığı, incelemenin tedavimi hiçbir şekilde etkilemeyeceği, tedavi planında herhangi bir değişikliğin olmadığı bana anlatıldı.

Beni muayene eden doktora, daha önceki ve şimdiki hastalıklarımı ve almakta olduğum tedavilerimi anlattım. Son 4 hafta içinde herhangi bir klinik araştırma içinde yer almadım.

Bana verilen bu bilgiler temelinde, bu çalışmada kendi rızamla yer alıyorum ve istediğim herhangi bir anda, hiçbir açıklama yapmaksızın klinik verilerimin çalışmaya dahil edilmesinden vazgeçebileceğimi beyan ediyorum.

Hastanın:

Adı-Soyadı: BabaAdı:

Adres: Doğum Yeri:

Telefon: Doğum Tarihi:

Tarih: İmzası:

Hasta yakını/vasisinin beyanı (gerektiğinde):

Arka sayfadaki açıklamayı okudumve anladım. Ayrıca bir araştırmacı doktor tarafından çalışma bana sözlü olarak anlatıldı ve sorularıma cevap verildi. Birinci derecede akrabası/vasisi olduğum ve yukarıda açık kimliği belirtilen’in bu çalışmaya alınmasına izin veriyorum.

Hasta yakınının(gerektiğinde):

Adı Soyadı: Baba Adı:

Akarabalık ilişkisi:

Adres:

Doğum Yeri: Doğum Tarihi:

Telefon:

Tarih: İmzası:

Araştırmacı doktorun: Tanığın:

Adı Soyadı: Adı Soyadı:

Diploma No: İmzası :

İmzası : Tarih:

Tarih:

EK 3 - EDSS SKALASI

FONKSİYONEL SİSTEMLER

Piramidal Fonksiyonlar

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

Serebellar Fonksiyonlar

- 0.** Normal
- 1.** Özürlülük olmaksızın anormal bulgular
- 2.** Hafif ataksi
- 3.** Orta trunkal ya da ekstremitate ataksisi
- 4.** Ağır ataksi, tüm ekstremiteler
- 5.** Ataksiye bağlı olarak koordine hareket edememe
- 9.** Bilinmeyen
- X.** incelemede zayıflık testi etkiliyorsa (piramidalde 3. derece ve fazlası) o numaradan sonra eklenir.

Beyin Sapı Fonksiyonları

- 0.** Normal
- 1.** Yalnızca bulgular
- 2.** Orta derecede nistagmus ya da diğer hafif özürlülükler
- 3.** Ağır nistagmus, belirgin ekstraoküler güç kaybı veya diğer kranial sinirlerde orta derecede özürlülük
- 4.** Belirgin dizartri ya da belirgin başka özürlülük
- 5.** Yutma ya da konuşma yeteneğinin kaybı
- 9.** Bilinmeyen

Duysal Fonksiyonlar

0. Normal

1. Bir ya da iki ekstremitede yalnızca vibrasyon veya Şekil çizmede azalma

2. Bir ya da iki ekstremitede dokunma, ağrı veya pozisyon duyusundan hafif azalma, ve/veya bir veya iki ekstremitede vibrasyonda orta derecede azalma; ya da 3-4 ekstremitede tek başına vibrasyon kusuru (örn, şekil çizme)

3. Bir yada iki ekstremitede dokunma, ağrı veya pozisyon duyusunda orta derecede azalma, ve/veya temel olarak vibrasyon kaybı; ya da 3-4 ekstremitede hafif derecede dokunma, ağrı ve/veya orta derecede tüm proprioseptif testlerde bozukluk

4. Bir ya da iki ekstremitede tek basına ya da kombine olarak, belirgin derecede dokunma, ağrı duyusunda azalma ya da propriosepsiyon kaybı; ya da ikiden fazla ekstremitede orta derecede dokunma, ağrı ve/veya ağır propriosepsiyon kaybı

5. Bir ya da iki ekstremitede duyu kaybı (temel olarak); ya da dokunma, ağrı duyularında orta derecede azalma ve/veya propriosepsiyonda vücudun kafa altında kalan bölümlerinin çoğunda kayıp

6. Kafa altında kalan bölümlerde temel olarak duyu kaybı

9. Bilinmeyen

Barsak ve Mesane Fonksiyonları

0. Normal

1. idrara başlamada hafif derecede duraklama (aciliyet), idrara sıkışma hissi ya da idrar retansiyonu

2. Orta derecede idrar duraklaması (aciliyet), idrara sıkışma, barsak veya mesanede retansiyon ya da nadir idrar kaçırma

3. Sık idrar kaçırma

4. Neredeyse devamlı olarak kalıcı kateterizasyon gereği

5. Mesane fonksiyonunun kaybı

6. Mesane ve barsak fonksiyonunun kaybı

9. Bilinmeyen

Görsel (ya da Optik) Fonksiyonlar

0. Normal

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

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

Serebral (ya da Mental) Fonksiyonlar

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

Diğer Fonksiyonlar

0. Yok
1. MS' e atfedilebilecek diğer nörolojik bulgular (ayrıntılıdırınız)
9. Bilinmeyen

EDSS (EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE)

GENİŞLETİLMİŞ ÖZÜRLÜLÜK DURUMU DERECESİ

- **0.0** : Normal Nörolojik inceleme (fonksiyonel sistemlerin [FS] tümünde 0 derece)
- **1.0** : Özürlülük yok, birden fazla FS'de minimal bulgu (derece 1.)
- **2.0** : Bir FS'de minimal özürlülük (bir FS 2. Basamak; diğerleri 0 ya da 1).
- **2.5** : İki FS'de minimal özürlülük (iki FS 2. Derece, diğerleri 0 ya da 1)
- **3.0** : Bir FS'de orta derecede özürlülük (bir FS 3. derece, diğerleri 0 ya da 1); ya da 3 veya 4 FS'de hafif özürlülük (3/4 FS 2. Derece, diğerleri 0 ya da 1), tam

ambulator hasta.

- **3.5** : Tam ambulator hasta, ancak bir FS'de orta derecede özürllülük (bir adet 3. derece) ve bir ya da iki FS 2. derece; veya beş FS 2. derecede (diğerleri 0 ya da 1)

- **4.0** : Yardımsız tam ambulator hasta, bir FS'de 4. derece ağır özürllülük (diğerleri 0 veya 1) olmasına karşın hasta günün önemli bir bölümünde yardıma ihtiyaç duymaz. Geri kalan bölümünde hafif bir desteğe gereksinim duyar. Veya önceki basamakların limitlerini aşan daha küçük derecelerin kombinasyonları. 500 metreden daha uzun bir mesafeyi yardım almadan ve dinlenmeden yürüyebilir.

- **4.5** : Günün çoğuna yakın bir bölümünde yardımsız tam ambulator hasta, tam gün çalışabilir, bunun dışında aktivitesinin tam olmasında bazı kısıtlılıklar olabilir veya minimal yardıma ihtiyaç duyabilir, göreceli olarak bir FS'de 4. derece görece olarak ağır özürllülük (diğerleri 0 veya 1), ya da önceki basamakların sınırlarını asacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ya da dinlenmeden 300 metre yürüyebilir.

- **5.0** : Yardımsız ya da dinlenmeden yaklaşık 200 metre yürüyebilir; özürllülüğü günlük aktivitelerini tam olarak yürütmesine engel olacak kadar ağırdır (özel koşul olmaksızın tam gün çalışmak gibi). (Genel olarak FS eşdeğeri tek basına bir FS de derece 5, diğerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini asan kombinasyonları)

- **5.5** : Yardımsız ya da dinlenmeksizin yaklaşık 100 metre yürüyebilir; özürllülük günlük aktiviteleri engelleyecek kadar ağırdır. (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS de tek basına 5. derece, diğerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini aşan kombinasyonları)

- **6.0** : Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı ya da tek taraflı sabit destek (koltuk değneği, baston vb.) gerekir. (FS eşdeğerleri ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)

- **6.5** : Dinlenmeden 20 metre yürüyebilmek için sabit iki taraflı destek (koltuk değneği, baston v.b.) gerekir. (FS eşdeğerleri ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)

- **7.0** : Yardımla bile 5 metrenin ötesinde yürüyemez, esas olarak tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekleri kendisi çevirir ve kendisi tekerlekli sandalyeye geçebilir; yaklaşık günde 12 saat ya da daha fazla tekerlekli sandalyede geçirebilir.

(Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS'de 4. derece ya da daha fazla; nadiren piramidal 5. derece)

- **7.5** : Birkaç adımdan fazlasını atamaz; tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekli sandalyeye geçişte yardım gerekebilir; tekerlekli sandalyeyi kendisi çevirir ancak standart tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalye gerekebilir. (Genel olarak FS eşdeğerleri 4. Derece bozukluk içeren birden fazla FS)

- **8.0** : Esas olarak yatağa ya da sandalyeye bağımlı, ya da tekerlekli sandalyede ambule olabilir, günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok işini kendisi görebilir. (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir)

- **8,5** : Günün çoğunda yatağa bağımlıdır; kolunu/kollarını bir dereceye kadar etkili olarak kullanabilir; bazı işlerini kendisi görebilir. (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir)

- **9.0** : Ümitsizce yatağa bağlı hasta; iletişim kurabilir ve yiyebilir. (FS eşdeğerleri çoğu 4. derece ve üstünde olan kombinasyonlar)

- **9.5** : Tümüyle ümitsiz, yatağa bağlı hasta; etkin iletişim kuramaz ya da yutma-yeme bozulmuştur. (FS eşdeğerleri neredeyse tümü 4. derece üstünde olan kombinasyonlardır)

- **10.0** : MS'e bağlı ölüm

EK 4 - ANKET

- 1- Cinsiyetiniz
- 2- Yaşınız
- 3- Doğum yeriniz?
- 4- Kaç yıllık MS hastasıısınız?
- 5- Kaç atak geçirdiniz?
- 6- Şu anda immün modölatör tedavi alıyor musunuz?
- 7- Daha önce başka bir immün modölatör tedavi aldınız mı?
- 8- Şu anda hangi şehirde yaşıyorsunuz?
- 9- Düzenli beslenir misiniz?
- 10- Hergün en az yarım saat kadar güneş ışınlarına maruz kalır mısınız?
- 11- Daha önce steroid (Kotrizon] tedavisi aldınız mı?
- 12-Kaç defa?
- 13- Ne şekilde?
- 14- Daha önce D vitamini tedavisi aldınız mı?
- 15- Başka bir otoimmün (Tiroid, Romatizmal) hastalığınız var mı?
- 16- Şu anda sigara kullanıyor musunuz?
- 17- Daha önce kullanıp bıraktıysanız ne kadar kullandınız ve ne zaman bıraktınız?
- 18- Devamlı kullandığınız ilaç var mı? Nedir?

**EK 5 - ALANSAL VE ZAMANSAL YAYILIM İLE İLGİLİ MRG
KRİTERLERİ (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 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 (ilk klinik olay ile ilişkili alanda değilse) Veya İlk klinik olayda çekilen referans MRG'den en az 30 gün sonra çekilen MRG'de, referans MRG ile kıyaslandığında, yeni T2 lezyonun gösterilmesi
Swanton 2007 Yeni Kriter	• ≥ 2 karakteristik lokalizasyonda ≥ 1 lezyon (Periventriküler,juxtacortikal, posterior fossa, spinal kord) • Beyin sapı ve spinal kord sendromundakiler hariç semptomatik bölgedeki tüm lezyonlar	Bazal görüntülemenin zamanına bakılmaksızın takip MRG de yeni T2 lezyonu

**EK 6 - MULTİPLE SKLEROZ TANI KRİTERLERİ
(2010 MCDONALD GÖZDEN GEÇİRİLMİŞ)**

Klinik (Ataklar)	Nesnel lezyonlar	Tanı için ek gerekenler
≥ 2	≥ 2	Ek inceleme gerekmez, MS ile uyumludur
≥ 2	1	Mekanda yayılım: MRG ile SSS'de 4 bölgenin (periventriküler, jukstakortikal, infratentoryal, spinal kord) en az ikisinde 1 ya da daha fazla T2 lezyonu ya da yeni bir klinik atak
1	≥ 2	Zamanda yayılım: Eş zamanlı yapılan MRG'de her zaman asemptomatik kontrast tutan yada tutmayan lezyonların varlığı ya da takip eden ve farklı zamanlarda yapılan MRG'lerde yeni bir T2 lezyonu ve/veya kontrastlanan lezyon(lar) yada 2. klinik atak
1	1	Mekanda yayılım: MRG ile SSS'de 4 bölgenin (periventriküler, jukstakortikal, infratentoryal, spinal kord) en az ikisinde 1 ya da daha fazla T2 lezyonu yada yeni bir klinik atak Zamanda yayılım: Eş zamanlı yapılan MRG'de her zaman asemptomatik kontrast tutan yada tutmayan lezyonların varlığı ya da takip eden ve farklı zamanlarda yapılan MRG'lerde yeni bir T2 lezyonu ve/veya kontrastlanan lezyon(lar) ya da 2. klinik atak
(primer progresif) 0	≥ 1	1 yıldan beri hastalık progresyonu ve aşağıdakilerden en ikisinin varlığı 1) MRG'de SSS üç bölgesinin(periventriküler, jukstakortikal, infratentoryal) en az ikisinde ≥ 1 T2 lezyonu 2) Pozitif spinal kord MRG (en az iki fokal T2 lezyonu) 3) Pozitif BOS