



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL PROF.DR. CEMİL TAŞÇIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

MULTİPL SKLEROZ' DA NSE VE S100B
ATAK BİYOBELİRTECİ MİDİR?

Dr. Büşra ER DAYAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL PROF.DR. CEMİL TAŞÇIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

MULTİPL SKLEROZ' DA NSE VE S100B
ATAK BİYOBELİRTECİ MİDİR?

Dr. Büşra ER DAYAN

Tez Danışmanı: Başasis. Uzm. Dr. Elif ÜNAL

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Nöroloji alanında uzman olmak istediğime karar verdiğimde tıp fakültesinin 3.sınıftaydım. Daha o zamandan Nöroloji hekimi olmaya karar vermiş ve rutin eğitim programım dışında ek deneyim yaşamak adına sevgili hocam Prof. Dr. Baki Göksan ile ilk nöroloji dünyasının kapısını aralamıştım. Bütün fakülte sürecinde gördüklerim, intörlükte ve ilk zorunlu hizmet atamamın tecrübeleri bu kararımı desteklemişti. Türkiye’ de bir dalda uzman olabilmek için o dala olan ilginizin, çabanızın, bilimselliğinizin pek de bir önemi yok. Maalesef ki akranlarınızın o bölüme ne kadar ilgi duyduğu önemli. Sınav başarısı ile istediği ya da istediğini sanıp vazgeçerek istifa etmek zorunda kalan ya da istemediği halde tekrar sınava çalışma imkanı olmayıp istemediği dalda eğitimini sürdüren pek çok arkadaşım oldu. Bu başarı beni şanslı hissettirmenin yanında ve idealimi gerçekleştirebilmemizin hazzını da bana yaşıyor. 5 yıllık asistan eğitimi süresinde yeterli ya da yetersiz hissettiğim çok zaman oldu şüphesiz. Fakat hiçbirisinde yalnız değildim. Eski adıyla Okmeydanı eğitim araştırma hastanesinde klinik şefinizle acilde hasta görmek pek kulağa gerçekçi veya mümkün gelmese de bir “Okmeydanlı” bunu anlayacaktır. Tez yazmanın ise uzmanlık eğitimi tamamlamış olduğunuzu gösteren bir simge olması bizleri “uzman” olmanın dayanılmaz sorumluluğuna hazırlıyor. Bu işi sevmek ve tüm sorumluluklarına hazır olmak imkansız olsa da yalnız olmadığınızı bilmek her zaman yeterli hissettirecektir.

Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği ve onun eşsiz klinik şefi olan Prof. Dr. Serap ÜÇLER’ e tüm emek, çaba ve özverisine ek olarak beni baş ağrısı popülasyonu ile tanıştıran uyku hastalıklarına olan saplantımı kırdığı için ayrıyeten bir şükranla,

Engin bilgi görgü ve deneyimlerinden yararlandığım, renkli zevkleri ve kaliteli yaşam tarzına sahip örnek aldığım sevgili hocam Doç. Dr. Demet KINAY’ a,

Hekimliğin temellerinde içimize işleyen dokunuşları ile bizlere çok şey öğretmiş, öğrenmemiz için de yol göstermiş, ‘Kliniğimizin sigortası’ ünvanıyla saygıdeğer hocam Uzm. Dr. Cihat ÖRKEN’ e minnetle,

Akademik statüsünden bağımsız olarak bir abla gibi her zaman yanımda olan, aynı zamanda tez danışmanlığımı yapmış pratik, zeki, sorun çözer, çok saygıdeğer, mükemmel insan Uzm. Dr. Elif ÜNAL’ a,

Kliniğimizin her birinden ayrı ayrı çok şey öğrendiğim çok saygıdeğer, emektar nörolojisever uzmanları ve hepsini çok sevdiğim birbirinden renkli tüm asistan arkadaşlarıma,

Bu tezin yazım süreci benim hayatımın büyük bir dönüm noktasına denk geldi. Özellikle bu yüzden bu süreçte yanımda olan biricik dostlarım Uzm. Dr. Ezgi EMRE, Uzm. Dr. Pınar GÜNEY, biricik ablam Çiğdem KARAKAYIŞ’ a ve tabiki son olarak hak ve emekleri asla ödenmeyecek olan Aileme,

SONSUZ TEŞEKKÜRLERİMİ SUNUYORUM...

Büşra ER (İSTANBUL-2023)

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vi
1-GİRİŞ.....	1
2-GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 MULTİPL SKLEROZ	3
2.1.1 Tanım ve Tarihçe.....	3
2.1.2 Epidemiyoloji.....	3
2.1.3 Etyoloji.....	4
2.1.4 İmmünopatogenez.....	5
2.1.5 Patogenez.....	6
2.1.6 MS Klinik Bulguları ve Alt Tipleri.....	8
2.1.7 Tanı ve Ayırıcı Tanı.....	18
2.1.8.Prognoz ve Yardımcı Tanı Yöntemleri.....	21
2.1.9.Tedavi	22
2.2. Biyobelirteçler.....	26
2.2.1. S100B.....	30
2.2.2. NSE.....	34
2.2.3. CRP.....	35
2.2.4. ESH.....	36
3.GEREÇ VE YÖNTEM	40
4.BULGULAR	43
4.1. Katılımcıların Özellikleri.....	43
4.2.Atak Ve Atak Dışı Biyobelirteç Düzeylerinin Diğer Değişkenlerle İlişkisi.....	47
5.TARTIŞMA	60
6. SONUÇ	71
7. KAYNAKLAR	72

KISALTMALAR

ACTH: Adrenokortikotropin hormon

BOS: Beyin omurilik sıvısı

CRP: C Reaktif Protein

EDSS: Expanded disability status scale

ESH: Eritrosit Sedimantasyon Hızı

İVMP: İntravenöz metilprednizolon

KİS: Klinik izole sendrom

MBP: Miyelin basic protein

MHC: Major histocompatibility complex

MOG: Miyelin oligodensrosit glikoprotein

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MS: Multipl skleroz

NSE: Nöron Spesifik Enolaz

OKB: Oligoklonal bant

OCT: Optik koherens tomografi

PLP: Miyelin proteolipid protein

PPMS: Primer Progresif MS

RİS: Radyolojik izole sendrom

RRMS: Relapsing remiting MS

SPMS: Sekonder progresif MS

VEP: Visually evoked potential

TABLO LİSTESİ

Tablo.1: S100B düzeyinde artışa neden olabilen patolojik durumlar

Tablo 2: Olgulara ilişkin demografik özelliklerin dağılımları

Tablo 3: MS klinik özelliklerinin dağılımları

Tablo 4: MS alt tiplerine göre yaş ve cinsiyet değerlendirilmesi

Tablo 5: MS alt tiplerine ve MS başlangıç tanılarına göre MS başlangıç yaşı değerlendirilmesi

Tablo 6: Cinsiyete ve MS alt tiplerine göre VKİ değerlendirilmesi

Tablo 7: Parametrelerin atak ve atak dışı dönemlerdeki değişimlerinin değerlendirilmesi

Tablo 8: MS alt tiplerine göre atak ve atak dışı dönemlerdeki çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

Tablo 9: Cinsiyete göre atak ve atak dışı dönemlerdeki çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

Tablo 10: Yaşa göre atak ve atak dışı dönemlerdeki çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

Tablo 11: VKİ düzeyine göre atak ve atak dışı dönemlerdeki çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

Tablo 12: EDSS farkı ile yaş, MS başlangıç yaşı ve VKİ korelasyonu

Tablo 13: MS alt tiplerine ve MS başlangıç tanılarına göre MS başlangıç yaşı değerlendirilmesi

Tablo 14: VKİ düzeyi ile atak dışı EDSS ve EDSS fark değerlerinin korelasyonu

Tablo 15: MS atak tipine göre atak ve atak dışı dönemlerdeki çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

Tablo 16: RRMS grubunda MS atak kliniği alt tipine göre atak ve atak dışı dönemlerdeki çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

Tablo 17: İlaçlara göre atak ve atak dışı dönemlerdeki çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil.1: MS' in klinik fenotipik sınıflandırması

Şekil.2: EDSS ölçeği ve özürlülük düzeyleri

Şekil.3: Revize McDonald 2017 kriterleri

Şekil.4: MS' te atipik klinik belirtiler

Şekil.5: MS Ayırıcı Tanısı

Şekil.6: MS patogeneğinde incelenen BOS biyobelirteçleri

Şekil.7: S100B'nin aşırı aktivasyonu sonucu proinflamasyonun artması ve nörodejenerasyon gelişimi- Urvashi Langeh ve Shamsheer Singh' den

Şekil.8: MS ve inflamasyon ve çevresel faktörler

Şekil.9: Obezitede multipl sklerozu teşvik ettiği öne sürülen ana mekanizmaların şematik gösterimi

Şekil.10: MS Alt Tipleri

Şekil.11: MS Atak Tipi

Şekil.12: MS Başlangıç Kliniği

Şekil.13: Parametrelerin atak ve atak dışı dönemlerdeki değişimleri

ÖZET

MULTİPL SKLEROZ' DA NSE VE S100B

ATAK BİYOBELİRTECİ MİDİR?

Amaç: Multipl skleroz(MS); otoimmün, demiyelinizan karakterde santral sinir sistemi hastalığıdır. MS hastalarının atak sırasında vücut fonksiyonlarını sürdürememesi genç erişkinlerde depresyona ve artmış suisid riskine neden olmakta iken atak sonrası sekel bıraktığında ise fonksiyonelliği yok edip iş gücünün azalmasına neden olmaktadır. Bizim tez çalışmamızın amacı MS hastalarının atak sırasında serum NSE, S100B düzeylerinin ölçülmesi ve bu değerlerin atak tanısında biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini araştırmaktır.

Gereç ve yöntem: Çalışmamıza, 18-65 yaş arasında 40 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik verileri, vücut kitle indeksleri, MS başlangıç ve atak semptomları, MS başlangıç yaşları, kullandıkları ilaçlar kaydedilmiş, atak ve remisyon fazındaki EDSS skorları, serum NSE, S100B, CRP ve ESH değerleri gruplar arası karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Olgularımızın 11'i (%27.5) erkek, 29'u (%72.5) kadındır. Olguların atak dönemindeki S100B değerleri, atak dışı dönemden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0.002$; $p<0.05$). Atak ve atak dışı dönemlerdeki NSE, CRP ve sedimentasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). PPMS grubunda; atak dönemindeki S100B, NSE, CRP ve sedimentasyon değerleri değerlerine göre atak dışı dönemde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). RRMS grubunda; atak dönemindeki S100B değerlerine göre atak dışı dönemde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0.010$; $p<0.05$).

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarına göre serum S100B düzeyinin ölçülmesi MS' te atak biyobelirteci olarak yararlı olabilir. S100B artışına diğer belirteçlerimizin eşlik etmemesi diğer patolojik olayların ve psödo-atak durumlarını dışlayarak MS atak kliniğini desteklediği düşünülebilir.

Anahtar kelimeler: MS, S100B, NSE, CRP, ESH

ABSTRACT

ARE NSE AND S100B ATTACK BIOMARKERS OF MULTIPLE SCLEROSIS?

Aim: Multiple sclerosis (MS); is an autoimmune, demyelinating central nervous system disease. The inability of MS patients to maintain their bodily functions during an attack causes depression and an increased risk of suicide in young adults. The aim of our thesis study is to measure serum NSE, S100B levels in the diagnosis of relapse in MS patients and to investigate the usability of these values as a biomarker during relapse.

Materials and methods: Forty patients aged 18-65 years, who did not have any neurological disease or any other disease that could impair the serum level of our markers, or use of drugs were included in our study. Demographic data of the patients, body mass indexes, MS onset and relapse symptoms, MS onset age, medications they used, EDSS scores in relapse and remission phases, serum NSE, S100B, CRP and ESR values were compared.

Results: 11 (27.5%) of our cases were male and 29 (72.5%) were female. The S100B values of the cases during the attack period were statistically significantly higher than the non-attack period ($p:0.002$; $p<0.05$). There was no statistically significant difference between NSE, CRP and ESR values in the attack and non-attack periods ($p>0.05$). In the PPMS group, according to the values of S100B, NSE, CRP and ESR values during the attack period, the change observed in the non-attack period was not found statistically significant ($p>0.05$). In the RRMS group, the decrease in the non-attack period compared to the S100B values in the attack period is statistically significant ($p:0.010$; $p<0.05$).

Conclusion: According to the results of our study, serum S100B level may be useful as an attack biomarker in MS. The absence of our other markers accompanying the increase in S100B can be thought to support the MS attack clinic by excluding other pathological events and pseudo-attack situations.

Keywords: MS, S100B, NSE, CRP, ESR

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl skleroz(MS); genetik ve çevresel risk faktörlerinin bir araya gelmesi ile oluşan multifaktöryel otoimmün demiyelinizan özelliği belirgin, heterojen kliniğe sahip, orta yaş kadınları sıklıkla tutan bir santral sinir sistemi hastalığıdır. MS' in görülme sıklığı bölgelere göre değişmekle birlikte, ortalama 30/100.000 prevelans ve 2.5/100.000 insidans göstermekte olup genç erişkinlerde travmadan sonra en sık özürllülüğe yol açtığı bilinen hastalıktır(1). MS özürllülük gelişimi ve mortalite düzeyleri, 1.259 MS' li hastanın incelendiği çok merkezli bir çalışma ile belirlenmiş, 15 yıllık takip sonunda; hastaların %66' ı EDSS 3 veya üzeri, %41' i EDSS 6 veya üzeri, %11'i EDSS 8 veya üzeri düzeylere, %5'i ise EDSS 10 düzeyine eriştiği gözlenmiştir(2).

Birleşmiş Milletler' in 2022 yılı verilerine göre dünyada 2.5 milyon kişinin MS tanısı almış olduğu, Türkiye' de ise bu sayının 42.500 olduğu görülmektedir. Bu hastaların yaklaşık 17.000' inin yardımcı cihaz gerektiren özürllülüğe eriştiğini görmekteyiz(3)(1).

MS' in etyolojisi net olmamakla birlikte çevresel etkinin genetik yatkınlıkla birleşimi otoimmün bir zeminde demiyelinizasyon, oligodendrosit hasarı ve akson kaybına yol açarak hastalarda sekel bıraktığı bilinmektedir(4). Günden güne kötüleşen coğrafi şartlar (güneş ışığı maruziyetinin az olması, savaşlar ve göçler), erken erişkinlikteki obezitenin artışı, yetersiz D vitamini üretimi, özellikle pandemi döneminde belirginleşen otoimmüniteyi tetikleyebilecek atipik viral enfeksiyonların artışı MS' li birey sayısını artırmakta, özellikle akraba evliliğinin sık gözleendiği ülkelerde genetik aktarım ile ileriki nesillerde de bu hastalığın görülme sıklığının artacağı öngörülebilmektedir(5). İş gücü kaybının yanı sıra bakıma muhtaç hastaların sayısının artışı, hem morbidite ve mortalite için risk teşkil etmekte hem de sağlık sisteminde kronik yük oluşturmaktadır. Sekel bırakan orta yaşı tutan MS gibi hastalıkları tanımak, prognozunu engellemek, atak esnasındaki ve sonrasındaki kalıcı özürllülüğü minimuma indirmek önem arz etmektedir.

Günümüzde MS' in kür tedavisi bulunmamaktadır. Hastalığın prognozuna etkili birkaç ilaç ve atak esnasında kullanılan yüksek doz steroid elimizdeki en güçlü silahlarımızdır. Bu ilaçların yan etkileri göz önüne alındığında hem hastayı hem de hekimi çaresiz hissettiren özellikle gebelik, emzirme ya da çocuk sahibi olmak isteme gibi insan olmanın en temel hakları karşısında ilaç kesimi ya da seçiminde hekimler olarak zorlanmaktayız.

Ağır ve komplike MS ataklarında tedavi için hastane yatışı gerekli olup, çoğu klinik İVMP uygulamasının yan etkileri sebebiyle ağır olmayan atakları da hastane yatışı yaparak uygulamayı tercih etmektedir. Çoğu hasta düzenli olarak takibe gelmeyip, sürekli farklı farklı hastanelere başvuruda bulunmakta, bu durum eski muayene bulgusu bilinmeyen hastaların sekel bulgularıyla yeni gelişen bulgularının ayırımında hekimin nörolojik muayenesi yetersiz kalmaktadır.

Yardımcı tetkiklerden kontrastlı MRG, bu durumlarda en sık başvuru tetkik olup, hızlı ve ucuz olmadığı gibi uygulanabilirliği de acil şartlarda pek mümkün olmamaktadır. Kontrast madde yan etkisi dışında gebelere ve emzirenlere, kronik böbrek yetmezliği olan hastalara kontrast verilmesi önerilmemekte, bu durumlarda kontrastsız alınan MRG, optik nörit benzeri klinik var ise VEP tetkiki bize yardımcı olmakta, fakat bu tetkikler atak varlığını gösteren biyobelirteç ihtiyacını halen tam olarak karşılayamamaktadır.

Biz de bu çalışmada özellikle atak teşhisini güçlendirecek, atak-psödoatak ayırımını sağlayacak, nörolojik muayeneye ek olarak kullanılabilecek pratik, güncel ve fonksiyonel biyobelirteçler bulmayı hedefledik. Ekim 2020- Ekim 2021 tarihleri arasında Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniğine başvurup klinik muayene ile atak döneminde bulunduğu tespit edilen MS tanılı toplam 40 hasta çalışmaya dahil edilmiş, atak esnasında tedavi öncesi dönemde ve aynı hastaların remisyon zamanlarında serum NSE, S100B, CRP, ESH değerleri ile EDSS ölçümleri, demografik ve klinik bilgileri karşılaştırılmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.MULTİPL SKLEROZ

2.1.1.TANIM VE TARİHÇE

Multipl skleroz (MS); genç erişkinleri tutan, kadınlarda erkeklere nazaran daha sık gözlenen, heterojen klinik, radyolojik bulgularla prezente bir merkezi sinir sistemi hastalığıdır. İnflamatuvar, demiyelinizan ve nörodejeneratif özellikleri bir arada barındıran hastalığın, seyri de heterojen özellikler göstermektedir.

Multipl skleroz ile ilgili muhtemel en eski kayıt 1395 yılında Hollanda'nın Schidam kentinde yaşamış Azize Lidwina vakasıdır. MS' in neden olduğu patolojik beyin hasarını ilk kez 1838'de Carswell göstermiş; 1866 yılında Vulpian yayınladığı serilerde ilk kez “ sclerose en plaque disseminee” tanımını kullanmıştır(6). Evlin Kabat, 1948 yılında hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS) oligoklonal immünglobulinlerin arttığını göstermiş ve fizyopatolojide inflamasyonun önemine dikkat çekmiştir (6)(7). 1965 yılında Schumacher, hastalığın ilk tanı kriterlerini belirlemiştir ve 1980' li yıllarda immunsupresif tedaviler gündeme gelmiştir(8).

2.1.2 EPİDEMİYOLOJİ

MS' in prevalansı dünyada; kişilerin yaşadığı yerin iklimsel özelliklerine, kişinin sosyoekonomik durumuna ve genetik yatkınlığa göre bölgesel olarak farklılıklar göstermektedir. 1991 yılında Kurtzke bu farklılığı baz alarak coğrafi bir sınıflama yapmıştır. Bu hastalığın 10.000'de 30'un üzerinde görüldüğü bölgeler yüksek, 30 ile 5 arasında görüldüğü bölgeler orta, 5' in altında görüldüğü bölgeler düşük prevalanslı bölgeler olarak sınıflandırılmıştır. Bu sınıflamaya göre Asya ve güney Amerika düşük, Avrupa ve Amerika'nın güney kısımları orta, kuzey kesimleri ise yüksek prevalanslı bölgeler olarak belirtilmişlerdir(9).

Yüksek prevalans bölgesinden düşük prevalanslı bir bölgeye göç eden insanlarda, riskin çok değişmediği görülmüştür. Fakat bu sonuç göç edilen yaşa göre değişkenlik göstermektedir. Ergenlikten sonra göç edilmiş ise yaşamın ileri yıllarında risk değişmemekle beraber, ergenlikten önce göç edilirse kişi göç ettiği yerin ortalama riskini taşımaktadır(10).

Amerika Birleşik Devletleri'nde prevelans 500.000 civarında iken, yıllık insidans yaklaşık 10.000 civarında saptanmıştır(11). Türkiye'de ise ulusal çapta geniş bir epidemiyolojik çalışma yapılmamış olup daha çok iller bazında ya da daha küçük lokal çalışmalar mevcuttur. 2006 yılında İstanbul'un Maltepe ilçesinde MS prevalansının oranı 101,4/100.000, 2011 yılında yayınlanan, İstanbul ile aynı enlemde yer alan Kandıra, Geyve ve Erbaa ilçelerindeki prevalans değerleri 50-60/100.000 bulunmuştur(12,13). Fakat dünya genelinde bakıldığında Türkiye'nin orta prevelans sıklığında olduğu tahmin edilmektedir.

2.1.3.ETYOLOJİ

MS hastalığının etyolojisi henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir(14). Ailesel MS vakaları ve epidemiyolojik çalışmalar MS hastalarının akrabalarında hastalık riskinin arttığını göstermektedir. Ailesinde MS hastalığı bulunan bir bireyin hastalığa yakalanma riski %3' tür. İkiz çalışmalarında; monozigotlarda %30, aynı cinsiyetten dizigot ikizlerde ise %2,6 konkordans saptanmıştır. Bu oran ikiz olmayan kardeşlerdeki hastalık izlenme oranlarına yakındır. Mono ve dizigot ikizler arasındaki bu fark genetik bir temelin olduğunu göstermektedir(15). Genom çalışmaları sonucunda insan lökosit antijeni (HLA) alt tiplerinden HLA- DRB1*15:01 /HLA-DQB1*06:02 haplotipleri, en güçlü genetik risk ile ilişkilendirilmiştir. Daha yakın zamanlarda ise, interlökin-2 reseptör alfa geni (IL2RA) ve interlökin-7 reseptör alfa geni (IL7RA) alelleri de kalıtsal risk faktörleri olarak tanımlanmıştır(16)

Kompleks bir hastalık olarak tanımlanabilen MS' in etiyolojisi araştırılırken genetik varyantların yanı sıra yaşam tarzı ve birçok çevresel faktörün, hastalık riskinin artmasında önemli katkıları olduğu izlenmiştir.

Organik solventlere ve sigara dumanına maruz kalma, EBV (Epstein-Barr virüsü), HHV-6(Human Herpes Virüs-6), VZV (varisella zoster virüs) enfeksiyonları, adölesan dönemde obezite, güneş ışığından mahrum kalma, düşük vitamin D düzeyi ve gece vardiyasında çalışma MS riskini arttırdığı kanıtlanmış yaşam tarzı ve çevresel faktörlerdendir. Kahve ve alkol tüketimi, CMV (sitomegalovirus) enfeksiyonunun serolojik pozitifliğinin ise potansiyel olarak MS riskini azaltabileceği yönünde çalışmalar mevcuttur (17). Sigaranın sadece solunum yolu enfeksiyonlarını artırarak MS etyopatogenezinde rol almadığı, aynı zamanda bilinmeyen bir mekanizma

üzerinden RRMS formundan sekonder progresif MS formuna dönüşümü hızlandırdığını destekleyen çalışmalar da mevcuttur(18). Gebelikte gördüğümüz atak sıklığındaki azalma ise yüksek düzeydeki östrojenin T helper 2 (Th2) oluşum yolağını arttırarak anti-inflamatuar etki sağlaması ile açıklanabilmektedir(18)(19).

Çevresel faktörlerin keşfinde; hastalığın coğrafi dağılımındaki farklılık dikkati çekmiş ve yapılan araştırmalarla başlıca etkenin bölgesel ultraviyole (UV) ışınları seviyelerindeki farklılıkların neden olduğu düşünülmüştür. UV ışınlarının T helper 1 aracılı otoimmün hastalıklarda koruyucu rolü olduğu gösterilmiş, çocuk ve erken ergenlik döneminde daha fazla güneşe maruz kalma ve daha yüksek aktinik hasar, multipl skleroz riskinde azalma ile ilişkili saptanmıştır. UV ışınları ile aktiveleşen D vitamini, etki mekanizması tam olarak bilinmese de yapılan çalışmalar MS' in tedavisi ve progresyonun önlenmesinde etkin olduğunu göstermiştir(20). Kanada'da Banwell ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada akut demiyelinizan sendrom tanısı almış 302 çocuğun üç yıllık takibinde D vitamini düşük olan çocuklarda MS' in ortaya çıkma riskinin anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir(21).

2.1.4.İMMÜNOGENEZ

MS' in immünogenezi hakkındaki hipotezlerin çoğu, miyelin protein bileşenlerine karşı immünizasyon sonucu oluşturulan 1933' te yapılan deneysel otoimmün ensefalomyelit(DOE) çalışmalarından türetilmiştir.

Miyelin basic protein (MBP), miyelin oligodendrosit glikoprotein(MOG), proteolipid protein(PLP), miyelin associated glikoprotein(MAG) ve S-100 gibi miyelin kılıftaki bazı protein hedefler kullanılarak hem hücresel hem de humoral immün yanıtın geliştiği gözlemlenmiştir(22).

MS' in immünolojik mekanizmasındaki ortak görüş; akut inflamasyon ve kan-beyin bariyeri (KBB) harabiyetinin sonucu geliştiğidir. MS' te demiyelinizan plakların patolojik incelemesinde santralde izlenen kan damarları bu görüşü desteklemektedir(23).

MS' te otoimmün mekanizmalar, genetik yatkınlık zemininde çevresel tetikleyiciler ile harekete geçen antijen sunucu hücre(APC)' lerin CD4+ T lenfosit hücrelerine ilgili antijenleri sunmasıyla başlamaktadır. Bu aktivasyon pro-inflamatuar

Th ve alt tiplerinin üretimlerini arttırmasına neden olur(24). Otoreaktif T hücreleri; MSS venüllerinin endotelyal yüzeyindeki adezyon molekülleri, proteazlar ve kemokinler yardımıyla bozulmuş KBB üzerinden geçiş yaparlar (25). MSS' ne geçen aktive T lenfoistler antikor sunan hücreler(mikroglia) ile etkileşirler. MSS' de hedef antijenlerin miyelin bazik protein, proteolipid protein, miyelin ile ilişkili glikoprotein, miyelinoligodendrosit, glikoprotein ve S-100 proteinleri olduğu tahmin edilmektedir. Ve böylece ikincil makrofaj aktivasyonu gelişmiş olur. Döngünün sürekli devam etmesiyle hasarlanmış olan KBB iyice deforme olur ve inflamatuvar lezyonlar gelişir.

Antikor oluşumunda görevli B hücreleri ise progresif süreçlerde MS hastalarının meninkslerinde plazma hücreleri içeren ektopik lenfoid yapılar oluşturarak BOS' da oligoklonal bandların (OKB) bulunmasına neden olurlar(26).

Özetle Th1 ve Th17 hücreleri inflamasyonu başlatmada, Th2 hücresi ise çözmede rol alır. Atak dönemlerinde bu denge inflamasyon lehine iken remisyon dönemlerinde aleyhine işler.

2.1.5.PATOGENEZ

MS' in tanımı yapılırken inflamatuvar, demiyelinizan ve nörodejeneratif bir hastalık olduğu vurgulanır. Çünkü bu hastalığın patofizyolojisinde kan beyin bariyeri hasarı sonrası başlayan demiyelinizasyon, astrositoz, aksonal hasar ve sınırlı remiyelinizasyon döngüsünün tekrarı yer alır. Nöronal hasar, demiyelinizasyona ek aksonal hasarın da oluşması sonucunda gelişir(27)(28)(23).

MS' in temel patolojik bulgusu serebrum ve/veya medulla spinaliste bulunan plaklardır. Beynin makroskopik görünümünde, değişen derecelerde atrofi ve ventriküler dilatasyon izlenirken, medulla spinaliste MS plakları görülebilir. Patolojik incelemelerde serebral kesitlerdeki aktif plaklar sınırları net olmayan pembe-sarı renkte, eski plaklar ise kenarları belirgin kirli beyaz-gri renkte izlenmiştir. Plaklar sıklıkla periventriküler ak madde, arka fossa, beyin sapı ve medulla spinaliste lokalize olurlar ve genellikle 1-2 cm çapındadırlar(27)(23).

Yeni yapılan patolojik çalışmalar ise MS' te gri maddenin de etkilendiğini göstermiştir. Korteks ile derin gri madde yapılarında çok sayıda lezyon saptanmıştır. Bu bölgedeki plakların yapısı ak maddede görülenlerden farklı olup inflamasyonun

daha az, reaktif mikrogliozisin daha fazla olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular bugüne kadar ak madde hastalığı olarak bilinen MS' in aynı zamanda bir gri madde hastalığı olduğunu göstermiş ve yeni çalışmaları da beraberinde getirmiştir(29).

MS' in erken dönemlerinde görülen kortikal lezyonlar genellikle yüksek derecede inflamatuardır ve kognitif bozulma ile pozitif korelasyon gösterirler. En sık gözlenen kortikal demiyelinizasyon, subpial demiyelinizasyondur(30)(31).

Akut MS plağı:

Venüller etrafında yerleşimli plak çevresinde; aktive mikroglia veya makrofajlardan oluşan fagositik hücreler, lenfosit, immünglobulin ve plazma hücrelerinin bulunduğu, ödemin eşlik ettiğı yoğun inflamatuvar yanıtla karakterizedir. Miyelin yıkım ürünlerinin temizlenebilmesi için makrofajlar merkezi bölgede yoğunlaşmaktadır(22,26,32). Akut MS plaklarında bir süre sonra aksonlar etkilenmeye başlar ve kısmi remiyelinizasyon gelişir.

Aktif lezyonlar incelendiğinde hastaların dört farklı immunhistopatolojik tip gösterdikleri Lucinetti ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tespit edilmiştir.

Tip 1 makrofaj aracılı: Makrofajla ilişkili demiyelinizasyon

Tip 2 kompleman/antikor aracılı: Makrofajla ilişkili demiyelinizasyon ve aktif miyelin yıkım alanlarında gözlenen immünglobulin ve kompleman birikimi

Tip 3 distal oligodendrogliopati/apoptoz: Makrofajla ilişkili demiyelinizasyon, miyelin ilişkili glikoprotein (MAG) kaybı ve oligodendrosit apoptozu

Tip 4 primer oligodendrogliopati ve dejenerasyon: Makrofaj ilişkili demiyelinizasyon ve beraberinde plak, ak maddede oligodendrosit dejenerasyonu

Tüm MS tipleri içinde en sık gözlenen patolojik alt grup kompleman ve IgG depolanması ve inflamatuvar infiltratların olduğı tip 2'dir.

RRMS ve Sekonder progresif MS hastaları arasında tip 2 dışında tip 1 ve tip 3 de görülmektedir. Tip 4 ise sadece Primer Progresif MS ile ilişkili bulunmuştur. Bu

çalışmada şaşırtıcı olan; hastalar arasında heterojenite gözlenmesine rağmen, aynı hastadaki tüm lezyonların aynı tipte immunopatolojik patern göstermesidir (33)(34).

Kronik aktif MS plağı

Merkezi plak bölgesinde geçirilmiş olaylara ait kronik değişiklikler izlenirken, plak çevresinde ise aktif demiyelinizasyon-remiyelinizasyon aktivasyonu vardır.

Kronik sessiz MS plağı

Plakta demiyelinizasyon bulgusu yoktur. Fibriler gliosis ve demiyelinize aksonlar mevcuttur. Astrositik proliferasyon eşlik eder.

MS patolojisini özetleyecek olursak demiyelinizasyona eşlik eden aksonal hasar ve astrositik gliosis temelde kalıcı klinik özüllülüğe yol açan esas sebeptir.

2.1.6.KLİNİK ÖZELLİKLER VE SINIFLAMA

2.1.6.1.KLİNİK ÖZELLİKLER

MS' in klinik olarak karakteristik özelliğı, genellikle atak ve remisyonlarla seyretmesidir. Omurilikten serebral kortekse kadar santral sinir sisteminin herhangi bir yerinin tutulumu sonucu gelişebilecek her türü patolojinin klinik yansıması MS'de karşımıza çıkabilir. En sık görülen semptom ve bulgular görme kaybı, duysal yakınmalar, kas güçsüzlüğü, ataksi, nistagmus, mesane fonksiyon bozukluğu, yorgunluk ve kognitif tutulumlar olmakla birlikte MS için patogonomik olmasa da karakteristik olarak atfedilen bilateral internükleer oftalmopleji, Lhermitte belirtisi ve Uhthoff fenomeni gibi belirtiler dikkati çekmelidir(35).

MS' in kliniğı değerlendirilirken ortaya çıkan semptomları primer, sekonder ve tersiyer semptomlar olarak sınıflandırabiliriz. Hastalığın kendisine bağı demiyelinizasyon ile ilişkili olan duysal, motor otonomik veya visüel vb. semptomlar primer semptom olarak adlandırılırken, özüllülük sonrası gelişen kontraktür ya da kemik-eklem bozuklukları sekonder semptomlar, kronik bir hastalık olup kür sağlanamaması sebebiyle psikolojik rahatsızlıklara yol açmış veya kişinin sosyal hayatını kötü olarak etkilemişse tersiyer semptomlardan bahsedilir(36).

Duyusal belirtiler MS' in en sık görülen başlangıç semptomlarıdır ve hastalık sürecinde belli zamanlarda, hastaların çoğunda (%90) görülür(37). MS atakları ile ilgili yapılmış en geniş kapsamlı çalışmalardan biri olan Kalincik ve arkadaşlarının

2014 yılında yayınladıkları bir çalışmada, yaklaşık 15,000 hastanın 50,000 atağını değerlendirilmiş, her dört atağın üçünün monosemptomatik olduğu gösterilmiştir. En sık atak tipi duysal semptomlarla gidenler (%48) olarak saptanmıştır. Bunu sıklık sırasıyla motor güçsüzlükle (%34), beyin sapı semptomlarıyla (%22), görsel semptomlarla (%20), serebellar semptomlarla (%7), sfinkter kusurlarıyla (%3) ve kognitif disfonksiyonla (%1,4) prezente olanların izlediği ortaya konmuştur(35). Hastalığın ilerleyen zamanlarında gelişen spastisite çoğu hastada yaşam kalitesini etkileyen önemli bir sorun haline gelmektedir. Serebellar belirtiler ve sfinkter kusurları kadar yorgunluk ve kognitif bozulmalar da bazı hastalar için en önemli yakınma nedeni olabilmektedirler(38)(36).

1-Yorgunluk

Çoğu zaman hastaların bile önemsemedikleri yorgunluk MS' te sorgulanması gereken en önemli semptomların başında gelir. Tek başına atak belirtisi olabileceği gibi sosyal hayatı da fazlasıyla etkilemektedir. MS yorgunluğu sıcakta, nemli ortamlarda ve öğleden sonra kötüleşir, dinlenmekle azalabilir ya da zaman içerisinde sürekli hale gelebilir(36)(38)(37). Yapılan çalışmalarda MS' deki patolojik yorgunluk ile hastalık aktivasyonu, MRG' daki lezyon yeri veya yükü, progresif özürlülük oranı arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır(1).

2-Kognitif Bozukluklar Ve Depresyon

Yorgunluk gibi demansa kadar gitmedikçe dikkate alınmayan bir diğer semptom da kognitif bozulmalardır. Yapılan çalışmalarda MS hastalarının yaklaşık %60'ında değişik düzeylerde, erken dönem hafif MS hastalarının %50 kadarının kognitif tutulumun olduğu farkedilmiştir. Kognitif bozukluklar sürekli devam eden nöron ve akson kaybına sekonder meydana gelir. En sık görsel ve işitsel dikkat eksikliği, bilgiyi işleme hızında gecikme, yakın hafıza ve soyutlama problemleri ile karşılaşilmektedir(39). Kognitif performansın özürlülük ile ilişkisi yoktur. Ambulatuvar olup kognisyonu korunmuş bir çok hasta mevcuttur(37).

3-Psikyatrik Bozukluklar

MS hastalarında depresyon sıklığı normal popülasyona göre 2-3 kat daha fazladır ve yaşam boyu prevalansı %50 civarındadır. MS hastalarında suisid oranı 7

kat artmıştır, anksiyete, bipolar bozukluk ve psikotik epizod normal popülasyona kıyasla daha yüksek oranda karşımıza çıkar(38)(37).

4-Duyusal Semptomlar

MS' in en sık görülen başlangıç semptomlarıdır ve hastaların hemen hemen hepsi hastalık sürecinde duysal yakınma yaşarlar. MS, hem pozitif duysal semptomlara (dizestezi, allodini) hem de negatif duysal semptomlara (hipoestezi) neden olabilir. Duyusal semptomlar; uyuşmalar, karıncalanmalar, rahatsız edici duyular, yanmalar gibi başlayıp haftalar aylar sürebilir. Semptomun nerede olduğu MS lezyonunun anatomik lokalizasyonu ile ilişkilidir(38)(36).

“Oppenheim’ın kullanışsız el sendromu” MS hastalarında görülen karakteristik bir duysal bulgudur. Bu hastalarda, spinal kordun lemniskal yollarındaki demiyelinizan plağa bağlı olarak gelişen üst ekstremitelerde seçici olarak proprioseptif duyu kaybı vardır. Dokunma duyusu, motor ve serebellar muayene normaldir. Muayenede psödoatetoz görülebilir, yani hasta gözlerini kapattığında, ellerini ve parmaklarını öne uzatılmış pozisyonda gergin şekilde tutamaz. Selim bir fenomen olup genellikle kendiliğinden düzelir(40)(36).

1924 yılında Lhermitte, MS hastalarında boyunun öne doğru eğilmesi ile ortaya çıkan boyundan omuriliğe aşağıya doğru titreşim ya da elektrik şoku şeklinde hissiyat veren durumu tanımlamıştır. Lhermitte’ in adı ile anılan bu belirti medulla spinalisin servikal bölümünün posterior kolumnadaki plağın aksonu komprese etmesine bağlı gelişir ve MS hastalarının üçte birinde görülür. Mekanik bir travma sonucu geliştiğinden diğer servikal patolojilerde de görülebilir ve MS’ e patognomonik değildir(41).

5-Ağrı

MS hastalarında çeşitli sebeplere bağlı farklı klinik şekillerde ağrı paternleri karşımıza sık çıkmaktadır. Ağrı çoğu zaman kroniktir, yorgunluk gibi hemen her zaman gece daha fazladır ve sıcaklık değişikliklerinden etkilenir. Örnek olarak; spastisiteye bağlı kronik bel ağrıları, kronik konstipasyona bağlı veya ağrılı mesane spazmları ile ilişkili visseral ağrılar, trigeminal nevralji, dizestezi ve nonspesifik ağrılar verilebilir(38)(36). Optik nöropatide göz arkasındaki ağrı sıktır. Şişmiş,

inflame optik sinirin duraya yaptığı baskı sonucu ağrı bazen görme kaybindan önce ortaya çıkar (37).

Trigeminal nevrojji: MS' deki trigeminal nevrojji, beşinci sinirin nükleusundaki plağa veya beyin sapındaki liflerin etkilenmesine bağıli gelişir ve MS hastalarında rölative olarak nadir izlenmektedir (%1). Bilateral trigeminal nevrojji MS için patognomonik olarak kabul edilmektedir(36)(38)(37).

6-Motor Semptomlar

Kortikospinal ve kortikobulber traktusların tutulumuna bağıli olarak meydana gelen motor semptomlardan en sık asimetrik monoparezi görülür(8). Alt ekstremiteler üst ekstremitelere göre daha fazla tutulur. Alt ekstremitelerdeki tutulumu bağıli olarak derin tendon reflekslerinde artış, babinski delili, aşıll klonusu gibi bulgular ortaya çıkarken, spinal kordda refleks arkını kesintiye uğratan plakların varlığında ise derin tendon reflekslerinde azalma görülebilir. Üst ekstremitelerdeki tutulum ise sıklıkla distal kaslarla sınırlıdır ve hoffman delili görülebilir. Özellikle hastalığın progresif ilerlemiş evrelerinde spastik paraparezi gelişebilir ve bu durum hastalarda hareket kısıtlılığına ek olarak sfinkter ve cinsel işlev bozukluklarına yol açabilir. Spastisiteye sekonder kontraktürler ve kas atrofileri meydana gelebilir. Spastisite sürekli olabileceğı gibi fleksör ve ekstensör spazmlar şeklinde epizodik karakterde de olabilir(8).

7-Görsel Semptomlar

Optik sinir tutulumuna sekonder bulanık görme, 3,4,6.CN, MLE, PPRF tutulumu sonrası diplopi ve nistagmus sık karşılaşılan görsel tutulumlardır. Fakat yine de MS' de görsel semptomlar denilince akla ilk optik nörit(ON) gelmektedir. MS hastalarında sık görüldüğü kadar ilk prezentasyondaki yüzdesi de küçümsenemeyecek orandadır. Genelde tek gözde başlar, günler içinde maksimuma ulaşarak ayları bulan düzelme periyodu sonrasında tam ya da tama yakın iyileşme ile sonuçlanır. Her ON atağının tam körlük yapması gerekmez. Hastaların genelde tül perde arkasından bakar gibi diyerek tanımladıkları görmede bulanıklaşmaya santral, parasantral skotomlar eşlik edebilir(1).

1890 yılında Uhthoff' un tanımladığı yaz sıcağı, kaplıca ya da sıcak banyo sonrası görmenin bulanıklaşması ve kısa süre içinde düzelmesi uhthoff fenomeni

olarak nitelendirilmekte ve MS ile yüksek ilişkiliği bulunmaktadır. Optik sinir demiyelinizasyonunda görülen bir diğer fenomende Pulfrich etkisidir. Düz çizgide ilerleyen cisimler eliptik olarak hareket ediyormuş gibi algılanır. Bu da bir optik sinirde diğerine göre yavaş iletim olmasına bağlanmaktadır(1)(37).

8-Serebellar Semptomlar

Serebellar tremor, ataksi, nistagmus, dizatri, ataksi ve titubasyon MS' in sık görülen serebellar semptomlarından ve yaşam kalitesini yüksek ölçüde etkilerler(37)(38).

9-Mesane, Bağırsak, Cinsel Bozukluklar

Miksiyon bozukluğu, hastaların %80'inde görülebilir(36). Pons seviyesinin üzerindeki lezyonlar detrüsor hiperrefleksisi sonrası ani idrar yapma hissi, noktüri ve yetişememe kliniğini oluştururken; pons altı spinal lezyonlar ise detrüsor- sfinkter dissinerjisine neden olarak işemeyi başlatmada zorluk, idrar kaçırma, mesaneyi tam boşaltamama gibi kliniklerin ortaya çıkmasına sebebiyet verir. Konstipasyon ise hastaların yaklaşık yarısında bildirilmiştir. Hareketsizlik azalmış sıvı alımı ya da mesane disfonksiyonu için verilen ilaçlara sekonder gelişebilmektedir(38)(1).

Seksüel bozukluklar MS hastalarında yaygın bir şekilde (%90) görülmektedir. Erkeklerde en sık erektil disfonksiyona yol açarken, kadınlarda orgazma ulaşmada zorluk ve vajinal ıslanmada azalma görülür. Her iki cinsiyette de libido azalmasına neden olmaktadır(40)(1).

10-Diğer Belirtiler

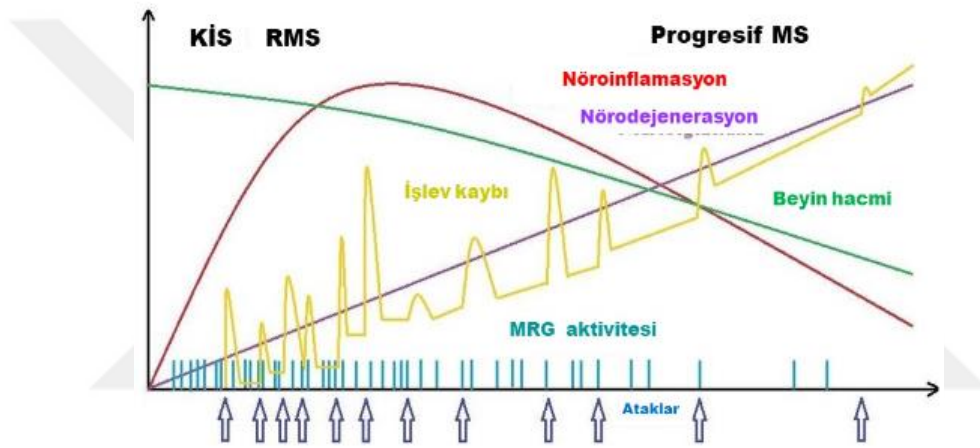
Diğer belirtiler arasında; baş ağrısı, epileptik nöbetler, konuşma bozuklukları, fasial miyokimi, vertigo, tinnitus, işitme kaybı, dizatri, disfaji, REM uyku bozuklukları sayılabilir(38)(40).

MS' te paroksizmal belirtiler kısa tekrarlayıcı stereotipik nörolojik disfonksiyon ataklarıdır. Bu ataklar birkaç saniye ile birkaç dakika sürebilir. Günde birkaç kezden 200 defaya kadar tekrarlayabilir. Spontan olabilir ya da ani uyaranlarla tetiklenebilir. Trigeminal nevralji ve tonik spazmlar en sık görülenleri olsa da disatri, diplopi, ataksi, kaşıntı, paresteziler, ağrı, glossofaringeal nevralji, hemifasyal spazm bu kategoride sayılabilir. Demiyelinizasyona uğramış sinir liflerinden kaynaklanan

anormal deşerjların efaptik yayılımı (“cross-talk”) sonrası geliştikleri düşünölmektedir(1).

2.1.6.2. SINIFLAMA

MS öncelikle klinik bir tanıdır, tanı kriterleri temelde öyküye ve muayeneye dayanmaktadır. İnflamatuar, demiyelinizan ve nörodejeneratif özellikleri bir arada barındıran hastalığın, seyri de heterojen özellikler göstermekte ve bu durum ‘MS Spektrumu’ dediğimiz çeşitliliğe yol açmaktadır. Hastalığın klinik seyri temel alınarak klinik izole sendrom (KİS), relapsing-remitting MS (RRMS) ve progresif seyirli MS (PMS) olmak üzere üç temel form belirlenmiştir(Şekil.1).



Şekil.1: MS klinik fenotipik sınıflandırma(27,42,43)

2.1.6.2.1 Klinik İzole Sendrom

Bilinen MS tanısı olmayan bir hastada, MSS’ nin fokal veya multifokal inflammatuar demiyelinizan bir olayını yansıtan semptom ve objektif bulguların olduğu, akut veya subakut gelişen, en az 24 saat süreli, düzelme olan veya olmayan, ateş ya da enfeksiyonun olmadığı; tipik MS relapsını (atak ve alevlenme) düşöndüren monofazik klinik bir epizod olarak tanımlanır. Yapılan çalışmalarda BOS ve MRG negatif ise 5 yıl içinde MS’ e dönüşüm %31, BOS ve MRG’ den biri pozitif ise %68, her ikisi de pozitif ise bu oran %85.5’e çıkmaktadır(44). KİS’ ten RRMS’ e progresyonda BOS bulguları, optik kohorens tomografi(OCT) ve vitamin D eksikliğinin sebep olabileceği gösterilse de D vitamini replasmanı bu dönüşümü engelleyememektedir(44).

KİS, monofokal veya multifokal olabilir. Tek taraflı optik nörit, fokal supratentoryal sendrom, fokal beyin sapı, serebellar sendrom veya parsiyel miyelopati

tipik prezentasyonlardır. Atipik prezentasyonlar arasında bilateral optik nörit, tam oftalmopleji, komple miyelopati, ensefalopati, baş ağrısı, bilinç değişikliği veya meningismus sayılabilir(45).

2.1.6.2.2.RRMS

Tüm MS olgularının %85 ini oluşturan bu grup, adından da anlaşılacağı gibi ataklarla seyreden ataklar arası dönemde de görece sessiz kalan formdur(45)(46).

RRMS kadınlarda, erkeklere göre 2 kat daha sık gözlenir. Ortalama 20-40 yaş aralığında başlar. Ataklar birkaç hafta içerisinde maksimuma ulaşır, sekelsiz ya da az sekel ile iyileşme dönemine geçer. Hastalığın ilk yıllarında ataklar daha sık olmasına karşın daha az sekel bırakırken ilerleyen zamanlarda progresif forma geçişi sağlayan daha az ama sekelli ataklar izlenir. Atak başlangıcından itibaren bir ay içerisinde ortaya çıkan nörolojik semptomlar aynı atağın bir parçası olarak kabul edilir(47)(45). 10 yıl içinde %50-80 oranında sekonder progresif MS' e geçiş gözlenir.

Atak: Akut veya subakut seyirli, günler ve haftalar içinde maksimum düzeye ulaşan ve devamında semptom ve bulgularda farklı düzeylerde düzelmenin olduğu nörolojik yeti kaybı ile giden süreçtir. Atak diyebilmek için nörolojik belirtinin en az 24 saat sürmesi ve iki atak arasında minimum bir aylık remisyon süresi olmalıdır. 24 saatten kısa süren ama tekrarlama sıklığı artmış tonik spazm veya nevralfiform ağrılar gibi paroksizmal olaylar da relaps olarak kabul edilmelidir(45).

MS atak tanısı konulurken psödoatağın dışlanması yanlış tanı ve tedavi uygulanmaması açısından önem arz eder. Ataklar genellikle tipik olarak 2-6 hafta sürer ve hastalığın başlarında tam olarak düzelir(36). Enfeksiyöz ya da metabolik bozukluğa bağlı olmaksızın 24 saati geçkin süreyle devam etmekte olan nörolojik defisitler akut inflamatuvar demiyelinizan süreçle uyumlu olduğu sürece atak olarak tanımlanır.

Yalancı(psödo) Atak: Metabolik ,enfeksiyöz ya da fiziksel aktivite artışı gibi dışsal etkenlerle tetiklenen ve etken ortadan kaldırılınca klinik olarak düzelen atak benzeri klinik tabloya yalancı atak denir(48)(45). Bir başka kaynakta, hastanın daha önce yaşamış olduğu atağın karakter ve anatomik olarak benzer semptomlarının enfeksiyon, uykusuzluk, açlık, mensturasyon ve yoğun stres durumlarında tetiklenerek tekrarlama veya kötüleşmesidir(37) olarak tanımlanmaktadır.

Benign MS

Ciddi sekel bırakmayan seyrek ataklar ile karakterize tamamen iyileşen ve sekel oluşturmada 10-15 yıl dahi EDSS skoru 3'ün altında olan hastalardır. Benign MS retrospektif bir tanı olup artık relapsing remitting MS' in alt grubu olarak değerlendirilir(40).

RRMS' li hastaların 20 yıl içerisinde %80'i sekonder progressif MS (SPMS) geliştirir(49). RRMS de özürlülük ile ilgili prognostik faktörlerin incelendiği bir çalışmada; değiştirilebilir faktörlerin (eski / mevcut sigara içme durumu, yüksek vücut kitle indeksi ve düşük sosyoekonomik durum) yürüme hızında bozulma, genel özürlülük ve depresyon gelişimi açısından önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir(50)(45).

2.1.6.2.3.PROGRESİF MS

2.1.6.2.3.1.Primer progresif MS (PPMS)

Atak olmaksızın sürekli kötüleşme ve özürlülükte artma ile giden kronik gidişli sinsi başlangıçlı progresif hastalık grubudur. %5-10 sıklıkla görülür. Kadın ve erkeklerde eşit oranda gözlenen hastalık ortalama 4.dekadda başlar. Medulla spinalis atrofisi ve miyelopati ön plandadır. En yaygın görülen ve baskın olan klinik tablo spastik paraparezidir. Diğer klinik bulgular serebellar bozukluk, hemipleji, beyin sapı sendromları, görme kaybı ve kognitif bozukluklardır. Bilinen mevcut tedavilere karşı dirençli olması patogenezinin farklı olabileceği teorilerini desteklemektedir(51)(32).

2.1.6.2.3.2.Sekonder Progresif MS (SPMS)

İlk atak sonrasında tam düzelme hiç gözlenmeden sürekli progresyon ve özürlülük artışı ile giden formdur. 20 yıllık takipli olguların %40'ında SPMS formuna dönüşüm olmaktadır(52). Bu dönüşüm keskin sınırlarla ve aniden olmaması sebebiyle ancak retrospektif sorgulamayla tahmini bir geçiş zamanı tespit edilebilir.

Radyolojik İzole Sendrom

Tarihçesi çok daha eskiye dayanan MRG, ancak 1993 yılında fonksiyonel görüntüleme cihazı olarak kullanılabildiği(53). Zaman içerisinde kullanım sıklığı

artan MRG sonrası MS de dahil çoğu hastalığın radyolojik özellikleri kriterler halinde belirtilmeye başlanmıştır. Tesadüfen MS kriterlerine uyan plak formasyonlarına sahip kişiler MS kliniği göstermeseler de ilk başlarda belli bir kategoriye alınamazken günümüzde RİS olarak nitelendirilmektedirler.

2009 yılında Okuda ve ark. ilk defa RİS kriterlerini yayınlamışlardır. Yine Okuda ve ark.'nın yaptığı bir retrospektif çalışmada hastaların 5 yıllık izlemlerinde bu hastaların %34'ünün MS' e dönüşmekte olduğu farkedilmiştir. Özellikle genç yaş, erkek cinsiyet, spinal kord lezyonu bulunması MS dönüşümü için risk faktörleri olarak saptanmıştır(54).

Özürlülük Ve Mortalite

Hastaların %80-85'inde MS'in ataklarla başladığı, ancak hastalık başlangıcından 9 yıl sonra RRMS hastalarının yaklaşık yarısının SPMS'e dönüştüğü bilinmektedir(32). Günümüzde hem klinik pratikte hem de çalışmalarda en sık kullanılan ölçek, Kurzke'nin tanımladığı özürlülük ölçeğinin (disability scale, DSS) geliştirilmiş, genişletilmiş bir uyarlaması olan "Extended Disability Status Scale, EDSS dir. Normal nörolojik muayenenin göstergesi olan 0'dan, 10'a yani ölüme kadar olan çeşitli dereceleri kapsamaktadır(Şekil.2).

EDSS lineer bir ölçek değildir, 4 ve üzeri skorlarda ciddi ambulasyon kaybına işaret etmektedir. Çalışmalarda da sıklıkla üç belirleyici skor kullanılır; bunlardan ilki, monoparezi veya hafif hemiparezi gibi orta düzeyde işlevsellik kaybının olduğu EDSS 3 (bazen 4 de alınabilmekte); ikincisi, yürüme için tek taraflı desteğin gerektiği EDSS 6 (bakım gerekliliği başlamıştır); üçüncüsü ise, hastaların tekerlekli sandalye bağımlı olduğu ancak üst ekstremitelerini hala etkin olarak kullanabildiği EDSS 8 (bazı çalışmalarda 7 de alınmaktadır) skorlarıdır(55).

Tarih: ____/____/____

Başlık	Açıklama
0	Normal nörolojik muayene (Bütün fonksiyonel Sistemlerde (FS) Seviye 0)
1	Özürlülük yok, bir FS' de minimal belirtiler (Seviye 1)
1,5	Özürlülük durumu olmaksızın birden fazla FS' de minimal bulgular (birden fazla FS Seviye 1)
2	Bir FS' de minimal özürlülük (Bir FS Seviye 2, diğerleri 0 veya 1)
2,5	İki FS' de minimal özürlülük (İki FS Seviye 2 diğerleri 0 veya 1)
3	Bir FS de orta derecede özürlülük (bir FS Seviye 3 diğerleri 0 veya 1) ya da üç veya dört FS' de hafif özürlülük (üç/dört FS Seviye 2, diğerleri 0 veya 1) hasta tamamen ambulatoriyar
3,5	Tam ambulatoriyar hasta, bir FS de orta derecede özürlülük (bir FS Seviye 3) ve bir veya iki FS Seviye 3 veya beş Seviye FS Seviye 2 (diğerleri 0 veya 1)
4	Tam ambulatoriyar hasta. Bir FS' de Seviye 4 (diğerleri 0 veya 1)'den oluşan göreceli şiddetli özürlülük. Hasta günün önemli bir bölümünde yardıma ihtiyaç duymaz. Geri kalan bölümünde hafif bir desteğe gereksinim duyar. Veya öncelikli basamakların limitlerini aşan daha küçük seviyelerin kombinasyonları. 500 metreden daha uzun mesafeyi yardım almadan ve dinlenmeden yürüyebilir.
4,5	Günün önemli bir bölümünde yarımsız olarak tam ambulatoriyar, geri kısmında minimal düzeyde yardıma gereksinim duyar. Nispeten şiddetli özürlülük söz konusudur. Genellikle bir FS Seviye 4 (diğerleri 0 veya 1) veya öncelikli basamakların limitlerini aşan daha küçük derecelerin kombinasyonları. Yardım almadan ve dinlenmeden 300 metre yürüyebilir.
5	Yardımsız 200 metre yürüyebilir; özürlülük tam günlük aktivitesini bozacak kadar şiddetli (özel önlem olmaksızın tam gün çalışabilme gibi). Genel olarak FS eşdeğerleri tek başına bir FS' de Seviye 5, diğerleri 0 veya 1) ya da genellikle 4. basamağın özelliklerini aşan daha küçük seviyelerin kombinasyonları.
5,5	Yardımsız veya dinlenmeksizin 100 metre yürüyebilir. Özürlülük tüm günlük aktivitelerle engel olabilecek kadar şiddetli. Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS' de tek başına bir Seviye 5, diğerleri 0 veya 1 ya da daha öncelikli basamağın limitlerini aşan daha küçük derecelerin kombinasyonları.
6	Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı veya tek tarafı sürekli yardım (koltuk değneği, baston vb.) gerekir. Genel FS eşdeğerleri birden çok FS' de 3 veya daha fazla seviye kombinasyonu.
6,5	Dinlenmeden 200 metre yürüyebilmek için sabit iki tarafı destek (koltuk değneği, baston vb.) gerekir. Genel FS eşdeğerleri ikiden çok FS' de 3 veya daha fazla seviyede bozukluk kombinasyonları.
7	Yardımla bile 5 metrenin üzerinde yürüyemez, esasen tekerlekli sandalyeye muhtaç; Standart tekerlekli sandalyeyi sürerlik ve tek başına yer değiştirir; günde 12 saatinde tekerlekli sandalyede geçirir (genel FS eşdeğerleri birden fazla FS' de Seviye 4+ kombinasyonları; (çok nadiren, tek başına piramidal Seviye 5).
7,5	Bir kaç adımdan fazlasını atamaz, tekerlekli sandalyeye bağımlı; yer değiştirmek için yardıma ihtiyacı olabilir; sandalyeyi sürerlik, fakat standart tekerlekli sandalyede tüm günün geçiremez, motorlu tekerlekli sandalyeye ihtiyacı duyabilir (genel FS eşdeğerleri birden fazla FS' de Seviye 4).
8	Esas olarak yatak veya sandalyeye bağımlı ya da tekerlekli sandalye ile hareket edebilir, fakat günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok işi kendisi görebilir; genellikle kollarını etkin kullanabilir (genel FS eşdeğerleri birçok sistemde genellikle 4+ seviyelerin kombinasyonları).
8,5	Günün büyük kısmında yatağa bağımlıdır; kolların bir miktar etkili kullanabilir. Bazı kendine bakma fonksiyonlarını devam ettirebilir. Genel FS eşdeğerleri birçok sistemde genellikle Seviye 4+ kombinasyonları.
9	Ümitsizce yatağa bağımlı; illettigini kurabilir ve yemek yiyebilir. Genel FS eşdeğerlerinin çoğu Seviye 4+ kombinasyonları).
9,5	Tamamen çaresiz yatalak; etkin illettigini kurulamaz ya da yiyemez, yutamaz. Genel FS eşdeğerleri hemen hemen hepsi Seviye 4+ kombinasyonları).
10	MS' e bağlı ölüm.

17

2.1.7 TANI VE AYIRICI TANI

2.1.7.1.TANI

MS temelde klinik bir tanıdır. Ayırıcı tanı için gerekli tetkikler yapıp, tanı için MS harici bir hastalık düşünülüyorsa, tanı kriterleri gözden geçirilmeli ve destekleyici bulguların varlığı değerlendirilmelidir. Tanıyı desteklemek için görüntüleme/ MR, beyin omurilik sıvısında (BOS) tetkiki, uyarılmış potansiyeller (VEP) gibi yardımcı tetkikler yapılabilmektedir.

1950' li yıllardan beri MS tanı kriterleri oluşturmaya çalışılmıştır. Tanı kriterleri yıllar içerisinde az ya da çok değişmiş olmakla birlikte esasında MS' in mekanda ve zamanda yayılımını gösterme temeline dayanmaktadır. Klinik olarak mekanda yayılım kriteri en az iki farklı bölgeyi etkileyen ataklarla; zamanda yayılım ise ilk atağa ek yeni bir atağın oluşu ile sağlanabilir. Son tanı kriterleri 2017 yılında yenilenmiş olup “revize McDonald 2017 kriterleri” olarak bilinmektedir(Şekil.3). 2017 revizyonunda 2010'dan farklı olarak, MRG alanda yayılım kriterlerine kortikal lezyonlar jukstakortikal lezyonların eşdeğeri olarak girmiştir. Alanda yayılım kriterlerinde; infratentorial ve spinal lezyonlar için, zamanda yayılım kriterlerinde; kontrastlanan lezyonlar için semptomatik-aseptomatik ayrımı kaldırılmıştır.

Yeni kriterlerde MAGNIMS kriterlerinde önerilmesine karşın optik sinir lezyonları kriter doldurmak için kullanılmamaktadır. Primer progresif MS için tanı kriterleri, 2017 McDonald Kriterleri'nde 2010 McDonald kriterlerine göre değişmeden kalmıştır ancak 2017 kriterlerinde semptomatik ve aseptomatik lezyonların yanı sıra kortikal ve jukstakortikal lezyonlar da kriterlerde kullanılmaktadır(37)(57). BOS' ta OKB varlığı, ikinci bir klinik olayın yerine veya MR' da zamanda yayılım yerine kullanılabilir (37). Zamanda yayılım ve mekanda yayılım için semptomatik ve aseptomatik MRG lezyonları kullanılabileceği belirtilmektedir(37).

Atak	Objektif klinik bulgulu lezyon sayısı	MS tanısı için gerekli ek veri
≥2 atak	≥2	Yok ^a
≥2 atak	1+ öyküde başka bir alanda ki lezyona ait atak ^b	Yok ^a
≥2 atak	1	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ^c ile mekanda yayılımın gösterilmesi
1 atak	≥2	Ek bir klinik atak veya MRG ^d ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB ^e varlığı
1 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ^e ile mekanda yayılımın gösterilmesi ve ek bir klinik atak veya MRG ^d ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB ^e varlığı
Sinsi progresyon	1 yıl klinik progresyon (retrospektif veya prospektif, ataktan bağımsız olarak)	Aşağıdakilerin 2'si • MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal veya infratentoryal) alanlarda ≥1 lezyon • Spinal kordda ≥2 lezyon • BOS-spesifik OKB varlığı

^a: Mekanda ve zamanda yayılımı göstermek için ek bir teste gerek yoktur. Ancak beyin MRG tüm hastalara yapılmalıdır. Tanıyı destekleyecek yetersiz klinik ve MR bulguları olanlarda, tipik KİS olmayanlarda, atipik özellikler olan hastalarda ek olarak spinal kord MRG ve BOS tetkiki yapılmalıdır. Bu tetkikler yapılmadıysa ya da negatifse MS tanısı koymadan önce dikkat edilmeli ve alternatif tanılar göz önünde bulundurulmalıdır.

^b: Atak için objektif nörolojik bulgular temelinde konulmuş klinik tanı en güveniliridir. Öyküdeki atağa ait dökümanite edilmiş objektif nörolojik bulgular yoksa, öykü enflamatuvar demyelinizan olaya ait tipik semptom ve klinik gelişim özelliklerini içermelidir. Ancak en az bir atak objektif bulgularla desteklenmelidir. Objektif kanıtların yokluğunda dikkatli olunmalıdır.

^c: MRG'de alanda yayılım; MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentoryal ve spinal kord) 4 alanın ≥2'sinde ≥1 lezyon olması.

^d: MRG'de zamanda yayılım; herhangi bir zamanda çekilen MRG'de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların aynı anda bulunması veya takip MRG'sinde ilk MRG (çekildiği zamandan bağımsız olarak) referans alındığında yeni bir T2 hiperintens lezyonun ya da kontrast tutan lezyonun olması.

^e: BOS-spesifik OKB varlığı zamanda yayılımı göstermez ama tanıda onun yerine geçer.

MS: Multipl skleroz, SSS: Santral sinir sistemi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, BOS: Beyin omurilik sıvısı, OKB: Oligoklonal band

Şekil.3:Revize edilmiş 2017 McDonald Kriterleri(37)

- Akut inme benzeri başlangıç (akut hemiparezi, akut optik nöropati)
- MS için beklenmeyecek fulminan veya hızlı progressif
- MS için atipik semptomlarla başlangıç (bilinç bozukluğu, kognitif defisit, afazi, apraksi, epileptik nöbetler, ekstrapiramidal semptomlar)
- Klinik olarak stereotipik bulgular (hep aynı SSS bölgesinden kaynaklanan ataklar)
- Progressif ve lateralize monosemptomatik seyir
- Serebellar belirtilerle başlangıç
- Uzun hastalık süresine karşın tipik MS semptomlarının eşlik etmemesi (optik nörit, duyuşal semptomlar, sfinkter bozuklukları, Lhermitte belirtisi)
- IVMP tedavisine hiç yanıt alınamaması

Şekil.4: MS için atipik klinik belirtiler

2.1.7.2.AYIRICI TANI

Ayırıcı tanı için dikkat edilmesi gereken bulgular şekil 4’ te belirtilmiştir(58).

MS ayırıcı tanı listesi şekil 5’ te gösterilmektedir(Şekil.5).

Şekil.5:MS Ayırıcı Tanısı-Türkiye Klinikleri Dergisi Multipl Skleroz Özel Sayısı(2020)’ den alınmıştır(58).

I. MS ilişkili SSS’nin idiyopatik inflamatuvar demiyelinizan hastalıkları ve MS varyantları,	III. Non- inflamatuvar vasküler hastalıklar
■ Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM)	■ CADASIL (serebral otozomal dominant subkortikal iskemik)
■ Nöromiyelitis optika spektrum hastalıkları (NMOSD)	■ Herediter hastalıklar
■ Miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) antikorlu ile ilişkili demiyelinizan hastalıklar	■ Lökodistrofiler
■ Diğer (atipik SSS’i inflamatuvar demiyelinizan hastalıkları)	■ Adrenolökodistrofi
■ Tümefaktif MS	■ Metakromatik lökodistrofi
■ Baló’nun konstriktif sklerozu	■ Globoid (Krabbe) lökodistrofi
■ Akut MS (Marburg Tip MS)	■ Erşkin başlangıçlı dominant lökodistrofi
II. MS ile karışabilecek SSS’de demiyelinizasyona neden olan diğer hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır.	■ Herediter erşkin başlangıçlı Alexander hastalığı
■ Primer /sekonder inflamatuvar vasküler hastalıklar	■ Enfeksiyöz hastalıklar
■ Primer SSS vaskülit	■ Tokoplazmoz
■ Sistemik kollajen / vasküler hastalıklar	■ Tüberküloz
■ Sistemik lupus eritematozus	■ Lyme
■ Antifosfolipid antikor sendromu	■ Progressif multifokal lokoensefalopati (PML)
■ Primer Sjögren sendromu	■ HIV
■ Behçet hastalığı	■ Granümatöz hastalıklar
■ Susac sendromu	■ Sarkoidoz
■ CLIPPERS (Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids)	IV. Neoplazik/lenfoproliferatif hastalıklar
	■ SSS tümörleri ve metastatik tümörler
	■ Primer SSS Lenfoması
	■ Paraneoplastik hastalıklar
	■ Mitokondrial hastalıklar
	■ Nutrisyonel hastalıklar,Vitamin B12 eksikliği

2.1.7.PROGNOZ

Zaman içerisinde hastalık prognozu ile ilgili iyi veya kötü prognostik veriler tespit edilmiştir. Prognoz hastalık ilerlerken hastayı ve hekimi nelerin beklediğini daha iyi anlamak ve erken önlem almak için önemlidir.

MS’ te iyi prognoz kriterleri; erken başlangıç yaşı, kadın cinsiyet, duysal semptomlarla başlangıç, ilk iki yılda atak sıklığının düşük olması, EDSS’ nin 3 olmasına kadar geçen sürenin uzun olması, atak sonrasında minimal özürllük kalması şeklinde sıralanabilir. Kötü prognoza işaret eden kriterler ise; erkek cinsiyet, ileri yaş, motor ve serebellar bulgular ile başlangıç, ilk iki yılda atak sıklığının yüksek olması, EDSS’ nin 3 olmasına kadar geçen sürenin kısa olması şeklindedir (59). MS primer olarak ölümcül bir hastalık olmamasına rağmen normal popülasyona göre ortalama yaşam beklentisi 5-10 yıl azalmıştır. Bunun en büyük sebebi ataklar sonrası kalan sekeller ve bunlara bağlı gelişen solunumsal enfeksiyöz patolojiler ile intihardır(60).

2.1.8.YARDIMCI TANI YÖNTEMLERİ

MS klinik ve radyolojik bulguların çeşitliliği nedeniyle tanısız güçlükler göstermektedir. Yüksek oranda spesifik ve duyarlı tanısız belirteç olmaması, birçok farklı hastalığın radyolojik olarak MS’ a benzer görünümler oluşturması ayırıcı tanıda yaşanan güçlüklerin temel nedenidir. Tanı sürecinde BOS’ ta OKB ve Ig G indeksi, kranial MRG bulguları, VEP, SEP gibi uyarılmış potansiyellerle optik kohorens tomografi(OCT) kullanılmaktadır(58). Öykü ve muayenenin yetmediği durumlarda bu tetkikler incelenip hasta bir bütün olarak değerlendirilmelidir.

MS için tipik MRG bulguları: MS ile ilişkili lezyonlarda artmış demir birikiminin saptanması, kortikal lezyonların gösterilmesi ve MS lezyonlarının perivenüler dağılımını belirten“santral ven işareti” dir(40). Kontrast tutulumu genellikle homojendir ama heterojen, nodüler, halka şeklinde (sıklıkla açık halka) veya tümefaktif paternler de görülebilir. Genellikle MRG’ de kontrast tutan ve tutmayan farklı yaşlarda lezyonlar bir arada görülebilir ve bu durum zamanda klinik yayılımın delilidir(30).

İntratekal Ig G sentezi BOS’ a özgü Patern 2 veya Patern 3 OKB varlığı ile veya Reiber diyagramı ile gösterilebilir(40).

VEP, öngörsel yolaklardaki hasarı anlamamıza yardımcı olan bir tetkiktir. Anormal VEP, P100 latansının uzaması veya her iki göz arsında 6 msn' den uzun fark olmasıdır. Klinik belirti olmasa bile anormal VEP, optik sinir hasarını düşündürür(1).

OCT-optik kohorens tomografi: Düşük frekanslı infrared ışık kullanılarak retina sinir lifi tabakasının kalınlığını (RNFL)ve maküla hacmini ölçmemizi sağlayan non-invaziv bir tekniktir. Retina tabakasının incelmesi, ON geçiren hastalardaki aksonal hasarlanmayı gösterir(1).

2.1.9.TEDAVİ

2.1.9.1.MS ATAK TEDAVİSİ

Psödoatak dışlandıktan sonra klinik muayene ile atak esnasında olduğu tespit edilen her hasta tedavi edilmek zorunda değildir. Hastanın günlük yaşam aktivitesini etkileyen ataklar tedavi edilmelidir. Tedavi seçiminde hekimin hedefi atak esnasında nöroinflamasyon ve demiyelinizasyonun sebep olduğu nörolojik defisiti azaltarak iyileşmeyi hızlandırmak ve ataktaki seyri iyi yöneterek kalıcı hasarı en aza indirmektedir. Hekim atak stabilizasyonu sonrası hastanın koruyucu tedaviye gereksinim duyup duymadığına karar vermeli, koruyucu ilaç başlanacaksa ilaca yönelik ön hazırlıklarını yapmalı veya gerekliyse mevcut kullanılan ilacın değişimini bir yandan planlamalıdır.

MS atak tedavisinde FDA tarafından onaylanmış 2 adet ilaç bulunmaktadır: Intravenöz metil prednizolon(IVMP) ve Adrenokortikotropikhormon(ACTH)(61). ACTH, başarılı bir şekilde çalışılan ve atak tedavisi için onaylanan ilk ajandır(62).

ACTH'nin, adrenal gland üzerindeki etkilerinin yanı sıra, merkezi ve periferik melanokortin reseptörlerinin aktivasyonu ile doğrudan antienflamatuvar ve immünomodülatör etkilere sahip olduğu gösterilmiştir(63). Glukokortikoidlerin ana etki mekanizması ise T hücre apoptozunun indüklenmesiyle meydana gelir.

Klinik çalışmalar ACTH'nin MS atak tedavisinde etkili olduğu ancak IVMP'nin, antienflamatuvar etkisinin ACTH'den daha güçlü olduğunu göstermiştir(57). Günlük pratikte IVMP 1gr/gün 3-10 gün boyunca tuzsuz-şekersiz diyet ve mide koruyucu eşliğinde uygulanır. IVMP uygulamasının bitiminde, tedavinin oral kortizon ile azaltılarak kesilmesi konusunda uygulama ile ilişkili

herhangi bir bilimsel kanıt yoktur. Genellikle oluşabilecek yan etkiler nedeniyle IVMP bitiminde bu tedavinin oral kortizon ile azaltılarak kesilmesi önerilmemektedir(57).

Kortikosteroidlere yanıt vermeyen ağır akut/atipik enflamatuvar-demyelinizan ataklarda ve hamilelikte ve NMO/NMOSD’ de plazmaferez uygulanabilir. MS ataklarının tedavisinde intravenöz immünglobülin(IVIG) kullanımının etkinliğine dair kanıta dayalı veri bulunmamaktadır(57).

2.1.9.2.HASTALIĞIN SEYRİNİ DEĞİŞTİREN TEDAVİLER

MS tedavisinde hastalık seyrini olumlu yönde değiştirebilen immünmodülatör tedavi (İMT) grubu ilaçların amacı atakları engellemek, ataklar arası süreyi uzatmak ve atak şiddetini azaltmaktır(64).

İnterferon beta’ nın (IFNB-1b, -1a) interferon reseptörlerine bağlanarak T hücre aktivasyonunu azalttığı, süpresör T hücre aktivitesini arttırdığı, MHC ekspresyonunu düzenlediği, sitokin yanıtında Th1–Th2 kaymasını kolaylaştırdığı, antijen sunan hücreler üzerindeki ko-stimülatör molekülleri düzenlediği, T hücre göçünü azalttığı bildirilmiştir(58).

Glatiramer asetat: İmmun süreçleri düzenlediği, T hücrelerini uyardığı, MSS antijenlerinin prezantasyonunu önlemek için karmaşık bir mekanizma ile MHC‘ ye bağlanmayı sağladığı, dendiritik hücreler üzerindeki etkileriyle T hücre yanıtlarında Th1’den Th2’ye kaymayı uyardığı, MSS’ ye Th2 hücrelerinin göçünü kolaylaştırdığı, MBP’ye özgül T hücre yanıtlarını inhibe ettiği, Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)’ün uyarılmasıyla doğrudan nörotrofik etkileri olduğu ve remiyelinizasyonu kolaylaştırdığı bildirilmiştir. Gebelikte risk kategorisi “C” olup, gebelik planı olan genç kadın hastalarda gebe kalıncaya kadar kullanılabilir. En önemli yan etkileri, daha çok yorgun, gergin ve uykusuzken yapılan enjeksiyonlar sonrası gelişen, saniyeler süren fenalık ve nefes darlığı hissi (Immediate post-injection reaction, IPIR) ve enjeksiyon yerlerinde lipoatrofi gelişmesidir(43).

Dimetil fumarat (DMF), Türkiye, Avrupa ve ABD’de erişkin RRMS’ te oral olarak, günde iki kez 240 mg kullanılmak üzere onay almıştır. DMF’ nin etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamakla birlikte oksidatif strese hücresel yanıtı etkileyen “nuclear factor” (eritroid-derived 2)-like aracılığı ile oluşan anti-inflamatuvar

ve sitoprotektif özellikleri olduğu bildirilir. DMF genellikle hastalar tarafından iyi tolere edilir. En sık bildirilen zıt etkiler tedavinin erken döneminde daha belirgin olan, genelde 30-60 dk süren, yüz, bazen tüm vücutta ısınma ve kızarma (flushing) ile gastrointestinal yan etkilerdir. DMF kullanımında, ayrıca progresif multifokal lökoensefalopati (PML) için potansiyel bir risk faktörü olan lenfopeni olabilir; PML riski nadir fakat fatal seyirli bir durum olduğundan dikkatli izlem gerekir(43).

Teriflunomid, MS' in inflamatuvar komponentinin pirimidin sentezi için gerekli mitokondrial enzimin (dihidroorotat dehidrogenaz) seçici inhibisyonunu yaparak, aktif T ve B lenfositlerinde bir azalmaya sebep olur. FDA tarafından gebelik risk kategorisi X olarak bildirilmiştir. Gebelik planı ya da herhangi bir nedenle kullanılmakta olan teriflunamidin kesilmesi söz konusu olduğunda, teriflunamidin vücuttan atılma süresi 2 yıl olduğu için, kolestiramin ya da aktif kömürün 11 günlük kullanımıyla vücuttan atılması sağlanır(43).

Fingolimod, ABD, Avrupa ve Türkiye'de, günde bir kez 0,5 mg olarak, en az bir hastalık sürecini kontrol eden tedavi kullanılmasına karşın yüksek hastalık aktivitesine sahip erişkin hastalar ve hızlı ilerleyen ağır MS' li hastalar için onaylıdır. Fingolimod, sfingozin 1-fosfat reseptör düzeleyicidir, otoreaktif T hücrelerinin lenf düğümlerinde kalmasını sağlayarak, MSS' ye geçişlerini önler. İlk dozu izleyen, olası, kısa süreli, geçici, çoğunlukla asemptomatik bradikardi ve atriyoventriküler blok gelişme riskinin daha sonradan kısa sürede geçen, benign bir etki olduğunu ortaya konmuştur. İlk doz sırasında, 6 saat süreyle, kan basıncı ve EKG kontrolünün, daha sonraki dönemde, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek işlevlerinin kontrol edilmesinin; başlangıçta ve 3 ay sonra oftalmolojik değerlendirme yapılmasının gerekli olduğu bildirilmiştir(43).

Natalizumab, IFN ya da glatiramer aseatat tedavilerine karşın yüksek hastalık aktivitesi gösteren ya da hızlı gelişen RRMS' i olan erişkin hastalar için, ABD, Avrupa ve Türkiye'de 4 haftada bir 300 mg i.v. kullanılmak üzere onaylıdır (2014). Natalizumab monoklonal bir antikordur ve MSS' ye göçlerini engellemek üzere bağışıklık sistemi hücreleri üzerinde bulunan adezyon moleküllerinin $\alpha 4$ -integrin komponentine bağlanır ve etki mekanizması başlıca anti-inflamatuvar özelliklerine dayanır(58). Natalizumab tedavisi ile ilgili en önemli güvenlik sorunu

PML riskidir. PML gelişmesindeki en önemli risk faktörleri anti-JCV antikor pozitifliği, önceden immunsupresan kullanımı ve uzun süre (>24 ay) natalizumab kullanmaktır. JCV antikoru negatif hastalarda etkinliği bakımından natalizumab kullanılabilir ya da geçiş yapılması tavsiye edilebilir(58).

Alemtuzumab, CD52'ye bağlanarak T ve B lenfositlerinin dolaşımından antikora bağımlı immünizasyonu ve komplemana bağlı apoptozun indüklenmesini sağlar. Alemtuzumab' ın en sık karşılaşılan yan etkileri infüzyon sonrası döküntü, baş ağrısı ve grip benzeri yan etkilerdir. Tedavi seçenekleri gözden geçirilirken alemtuzumab tedavisi sırasında ortaya çıkabilecek özellikle tiroid hastalığı, immun trombositopeni gibi sekonder otoimmun hastalıklar dikkate alınmalıdır(43).

Okrelizumab, PPMS tedavisinde onaylı tek ilaçtır. Türkiye onayı 2018 yılında olmuştur. Okrelizumab, miyelin ve akson yıkımında rol oynayan CD20 hücre yüzey proteinlerine bağlanırken, kök hücreleri ya da plazma hücrelerine bağlanmaz, bu nedenle bağışıklık sisteminin önemli işlevleri korunmuş olur. Yan etkileri başlıca üst solunum yolu infeksiyonları ve infüzyon reaksiyonlarıdır(43).

Ozanimod, selektif bir sfingozin 1-fosfat reseptör modülatörüdür. Ozanimod' un lenfositlerin lenf nodlarından çıkışını engellediği ve böylece kan dolaşımından medulla spinalis ve beyne geçen lökosit sayısını azaltarak inflamasyonu engellediği düşünülür. 0,92 mg dozunda erişkin tip RRMS, KİS ve aktif sekonder progresif multipl skleroz hastalarında kullanım onayına sahip olup, oral tablet şeklinde, günde bir defa alınmaktadır(43).

Ofatumumab, okrelizumab gibi insan anti-CD20 monoklonal antikoru olup, MS için geliştirilmiş, ayda bir kez, subkutan uygulanan bir tedavidir. Okrelizumab ile ofatumumab arasındaki tek farkın verilme yolu olduğu bildirilir(43).

Kladribin, ABD ilaç ve besin dairesi (FDA), oral kladribini 2019' da erişkin tip RRMS, aktif SPMS için onaylamıştır. Kladribin genel olarak, diğer MS tedavilerine yetersiz yanıt veren ya da tolere edemeyenlerde kullanılır. Kladribin MS'deki immun ataklarda rol alan bazı lenfosit tiplerini hedef alan bir bileşiktir. Geçici olarak, bağışıklık sisteminin hem T hem de B hücrelerinin sayısını azaltır. Kladribin 12 ay ara ile, ağız yolundan iki tedavi kürü olarak kullanılır. Güvenlik profili

bakımından KİS' li, kanserli, gebe ve gebelik planı olan, HIV pozitif olanlara, tüberküloz ve hepatit gibi aktif infeksiyonu olanlara, emziren bireylere tavsiye edilmez(43).

Siponimod, sfingozin 1-fosfat reseptör modölatörüdür. Erişkin tip RRMS, KİS, aktif SPMS' te kullanılmak üzere 2019'da FDA tarafından onaylanmış ilk ilaçtır. Türkiye' de onayı alınmamış olup bilinen en sık yan etkileri, başağrısı, hipertansiyon ve transaminazlarda yükselmedir(43).

Siklofosfamid, DNA' ya bağlanarak hücre bölünmesi ve çoğalmasını etkiler. T ve B lenfositleri etkileyerek hücrel ve humoral bağışıklık sistemini baskılar. MS tedavisinde etkinliği konusunda yeterli kanıt düzeyinde kontrollü geniş çalışmalar bulunmamakta olsa da MS' in hastalık seyrini etkilediği düşünülmektedir(58).

Metotreksat, neoplastik ve çeşitli romatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan folik asit antagonisti bir antimetabolittir. Bununla birlikte, bu kısmen güçlü olan oral immünsüpresan, MS için yaygın olarak endikasyon dışı bir tedavi olarak kullanılmıştır(58).

Azatioprin' nin etki mekanizması tam bilinmemekte olup, in vitro çalışmalarda T lenfositler üzerine etkisinin daha yüksek olduğu ancak B lenfositlerin fonksiyonlarını zayıflatarak Ig sentezini azalttığı görülmüştür. 2000 yılı öncesinde özellikle progresif seyirli hastalarda mevcut immünmodölatörlerin etkisiz kalması ile MS tedavisinde en çok kullanılan ilaçların başında gelmiştir. RRMS ve PRMS olgularında günde 2 mg/kg'a varan dozlarda kullanılmaktadır(58).

2.1.10.BİYOBELİRTEÇLER

Biyolojik belirteç ya da "biyobelirteç" tanım olarak; objektif olarak ölçülebilen ve doğal biyolojik veya patolojik süreçlerde indikatör özelliği taşıyan ya da uygulanan tedavilere ölçülebilir farmakolojik yanıtlar sunabilen özelliklere sahip moleküllerdir(65).

SSS hastalıklarında nörodejenerasyonu yansıtan biyobelirteçlerin hedefi, erken tanı konulmasını sağlayarak, erken dönemde uygulanacak tedavi etkinliğinden en yüksek faydalanımı elde etmektir. Prognostik değer taşıyan biyobelirteçler ise; hastalığın iyi ya da agresif klinik seyrinin öngörülmesi ve aynı zamanda bireysel olarak hangi tedaviden hangi hastanın fayda göreceğinin daha spesifik olarak belirlenmesi amacını taşımaktadır. SSS hastalıklarında spesifik patofizyolojik süreçleri yansıtan biyobelirteçlerin bulunması ise, hedefe özgü tedavi biçimlerinin geliştirilmesi ve tedaviye yanıt verecek hasta grubunun belirlenmesini sağlayacaktır(65).

SSS hastalıkları araştırılırken anatomik ve metabolik ilişki göz önüne alındığı zaman SSS patolojilerini en iyi yansıtan örneğin beyin omurilik sıvısı olduğu aşıkardır. Fakat BOS incelemeleri nadiren de olsa kontaminasyon sonucu enfeksiyon ya da intrakraniyal hipotansiyon gibi komplikasyon riskleri olabilen bir yöntemdir. LP' nin uygulaması zor ve komplikasyon riskinin yüksek olması tarama testlerinde kullanımını kısıtlamaktadır. Kan, idrar, gözyaşı ve tükürük gibi sıvıların inflamatuvar ya da metabolik karakterdeki eksojen etkenlere daha açık olsalar da erişimi daha kolay ve noninvaziv olmaları nedeniyle tarama testlerinde sıklıkla tercih edilmektedirler.

MS Patogenezinine Yönelik Biyobelirteçler (Şekil.6)

MS kabaca 4 temel pataogenetik evrede incelenir:

1. İnflamasyon: İmmunolojik aktivasyon/disfonksiyon, KBB hasarı
2. Demiyelinizasyon
3. Remiyelinizasyon: Rejenerasyon
4. Aksonal Dejenerasyon ve Gliosis: Nöroaksonal kayıp, Glial aktivasyon

1-İnflamasyon ile ilişkili belirteçler:

Oligoklonal bant analizleri ve IgG indeksi ölçümleri rutin klinik pratikte kullanılan inflamatuvar aktivite belirteçleridir. Ancak yeterli özgüllüğe sahip olmadıkları; yalnızca otoimmün hastalıklarda değil, enfeksiyonlarda da yüksek düzeylerde saptanabildikleri bilinmektedir.

İnterlökinler, IFN- γ , TNF- α , adezyon molekülleri, integrinler, selektinler gibi inflamasyonda rol oynayan pek çok sitokin incelenmiştir. MS' li hastalarda proinflamatuvar sitokinlerin sıklıkla yükseldiği, ayrıca MRG' de kontrast tutulumu ve hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu izlenmiştir. Ancak tanıda yeterli özgül değer

taşımadıkları ve hastalık progresyonu yansıtmada zayıf oldukları bilinmektedir(66,67).

Soluble (çözünebilen) intersellüler adezyon moleküllerinden ICAM-1'in, TNF- α ve IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinler ile MS' li hastaların BOS' larında arttığı saptanmıştır. Bazı çalışmalarda atak aktivitesi, aktif MRG lezyonlarının varlığı ve KBB hasarı ile ilişkili olduğu gözlenmiştir(68,69). Matriks metalloproteinazlar (MMP), T hücrelerin SSS' ne göçünü takiben proteolitik aktivitenin gerçekleşmesinde önemli rol üstlenirler. MMP-9'un RRMS hastalarında BOS' ta yükseldiği; ancak ataklar ve aradaki klinik durağan dönemleri ayırmada yol gösterici olmadığı bildirilmiştir(70,71).

2- Demiyelinizasyon ile ilişkili belirteçler:

Miyelin dokusunun yapı taşlarından olan miyelin bazik protein (MBP) ve onun yıkım ürünleri, MS' li hastaların %80'inde ataklar döneminde aktif demiyelinizasyon sürecinde BOS'ta artmaktadır. Çalışmalarda akut atak döneminde MBP seviyelerinin yükseldiği gösterilmiş ve demiyelinizasyonu izlemeye iyi bir belirteç olduğu öne sürülmüştür(72,73). Miyelinin önemli bileşenlerinden bir diğeri ise miyelin oligodendrosit glikoproteindir (MOG). İlerleyici MS tiplerinde hem MOG hem de bu proteine karşı gelişen antikorların yükseldiği gözlenmiştir. Anti-MOG antikorlarından; demiyelinizasyondan çok, inflamatuvar aktivitenin izleminde yararlanılmaktadır. Ancak hem MOG hem de anti-MOG antikorların MS' e özgü değer taşımadığı ve SSS' nin diğer demiyelinizan hastalıklarında da yükselebildiği bilinmektedir(72).

3- Remiyelinizasyon ile ilişkili belirteçler:

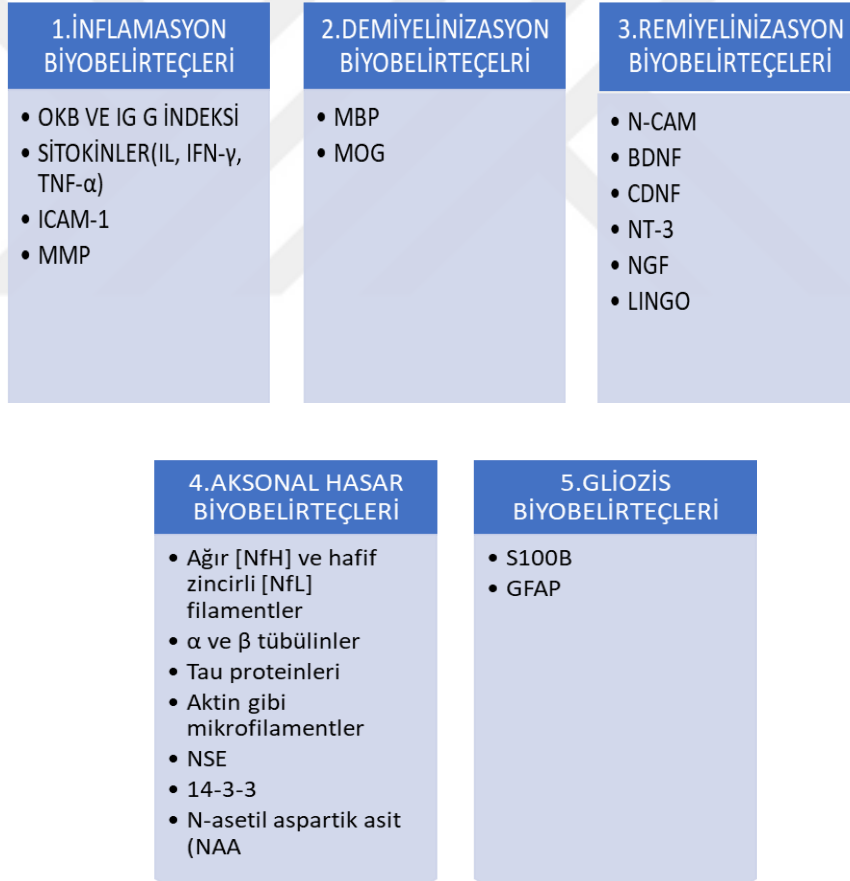
İnflamatuvar hücrelerden salınan nörotropik maddeler ile remiyelinizasyon tetiklenmektedir. Nöronal hücre adezyon molekülleri (neuronal cell adhesion molecule, N-CAM), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (brain derived neurotrophic factor, BDNF), siliyer nörotrofik faktör (ciliary neurotrophic factor, CDNF), nörotropin 3 (NT-3) ve sinir büyüme faktörü (nerve growth factor, NGF) remiyelinizasyon sürecini tetikleyen ve bu süreçte araştırılan başlıca belirteçlerdir.

Oligodendrositlerin farklılaşmasında rol oynayan LINGO-1 (leucine rich repeat and IgG domain containig NOGO receptor interacting protein 1) proteinin de remiyelinizasyon üzerindeki etkileri araştırılmaktadır(65)(74,75).

4-Aksonal hasar ve Gliosis ile ilişkili belirteçler:

Akson yapısını oluşturan nörofilamentler (ağır [NfH] ve hafif zincirli [NfL]), mikrotübül yapısını oluşturan alt birimler olan α ve β tübülünler ve onlarla ilişki içindeki tau proteinleri ve aktin gibi mikrofilamentler aksonal hasarın olası göstergeleri olarak incelenmiştir.

RRMS’ te; nöron spesifik enolaz (NSE), 14-3-3 ve N-asetil aspartik asit (NAA) düzeylerinin atak sıklığı, hastağın süresi, şiddeti ve EDSS değerleri ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur(65). Astrosit aktivasyonu ve gliosis süreçlerinde ise; S100B proteini ve glial fibriller asidik proteinin (GFAP) yükseldiği, geç dönemde gelişen geri dönüşümsüz hasar ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir (65,76,77)



Şekil. 6: MS patogenezinde incelenen BOS biyobelirteçleri(78)(65)

2.1.10.1.S100B

2.1.10.1.1.S100B' NİN MOLEKÜLER YAPISI VE ÖZELLİKLERİ

S100B, astrositlerin sentezlediği hücre içi bir glikoproteindir. S100 ailesi ilk defa 1960'larda Moore adlı bilim adamı tarafından bulunmuştur. Amonyum-sülfatta %100 çözünmeleri dolayısıyla S100 olarak adlandırılmıştır. S100 protein ailesinin şimdiye kadar 40' dan fazla üyesi saptanmıştır(79)(80).

Sentezlediği bölge ise insan DNA'sının 21. kromozomunun uzun koludur. S100 proteini α veya β alt birim konfigürasyonuna bağlı çeşitli formlarda bulunabilmektedir. β alt birimi beyne spesifiktir. S100B, beyin korteksindeki schwann ve astrosit hücrelerinin sitoplazmasında bulunan kalsiyum bağlayıcı bir proteindir.

Alt birimlere göre incelendiğinde; S100 $\alpha\alpha$ izoformu iskelet kası, kalp ve böbrekte S100 $\alpha\beta$ izoformu glial hücrelerde ve melanositlerde S100 $\beta\beta$ izoformu gliyal hücreler, schwann hücreleri, Langerhans hücrelerinde bulunmuştur. S100B primer olarak astrositler tarafından üretilir ve glialar (nöroepitelyal destek hücreleri), nöronlar, mikroglia üzerinde otokrin ve parakrin etkilere sahiptir. Salınımı 5HT1a reseptör agonistleri, glutamat, adenosin ve lizofosfatidik asit tarafından artırılmaktadır(81). Birçok nöral hücre tipinde lokalize olduğu için astrosite özgünlüğü GFAP'a göre daha azdır. Bununla birlikte, S100B birçok hücrede az miktarda bulunsada en fazla beyinde dejenere olmuş astrositlerden eksprese edilir(80).

S100B, 21. kromozomun 22.3 lokusundan kodlanır. Down Sendromlu (DS) bireylerde S100B ekspresyonu bu sebeple artar(82). S100B protein düzeylerinin arteriyel ya da venöz serumdan ölçülebileceği, S100B protein düzeyinin hemolizden etkilenmediği ve örneğin dondurulması ya da hemen santrifüj edilmesi gerekmeksizin saatlerce stabil kalabileceği belirtilmiştir (83).

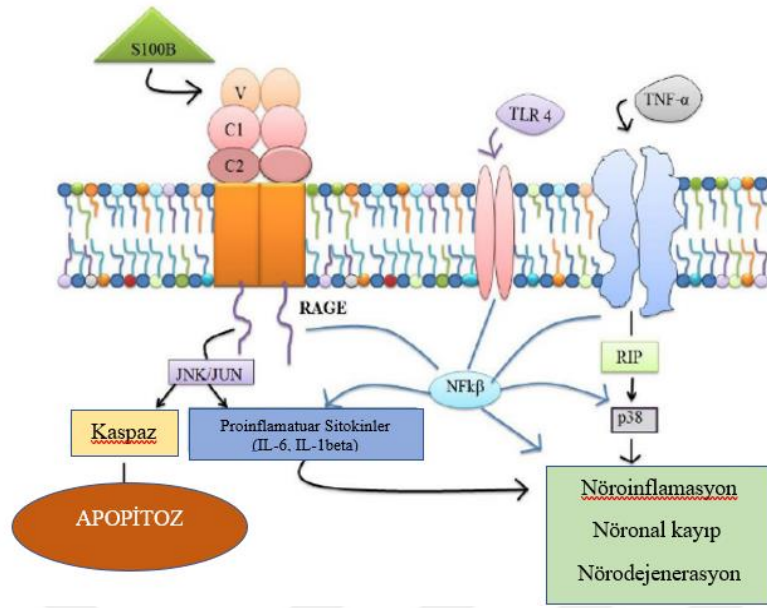
2.1.10.1.2.S100B'NİN FONKSİYONU

S100B' nin nanomolar konsantrasyonlarda nörotropik etki mikromolar konsantrasyonlarda apoptotik etkisi belirginleşmektedir(84).

Artan S100B seviyesi, enflamatuar belirteçlerin, nitrik oksitin ve eksitotoksositeye bağlı nöronal kaybın salınımını değerlendirmek için yararlıdır(85). Travmatik beyin hasarı ve iskemik serebrovasküler olay gibi akut SSS hasarlarında BOS'ta yüksek S100B seviyeleri gözlenmiş olup, travmanın klinik ağırlığı (Glaskow Koma Skalası puanı) ile görüntüleme arasında da korelasyonu mevcuttur(85). Yüksek S100B düzeyi, düşük GKS puanının habercisidir. RRMS hastalarında ise atak sırasında BOS S100B seviyesi yüksekliği ise diğer sözü geçen akut parankimal hasarlara göre daha az güvenilirdir(76)(77)(86).

S100B, MAPK yolu üzerinden NF-KB ekspresyonunu artırarak hücre içi düzenlemelerde ve çoğalmada etkili olmaktadır. Özellikle MS, Alzheimer H, Parkinson H, şizofreni ve epilepside önemli rol oynar çünkü bu proteinin yüksek ekspresyonu doğrudan astrositleri hedefler ve nöroinflamasyonu teşvik eder(85)(Şekil.7).

MS lezyonlarında S100B ve RAGE ekspresyonu üzerine yapılan bir araştırma, MS' teki aktif demiyelinizan lezyonların miyelin kaybı ve artmış proteolipid pozitif makrofajlar (PLP) seviyesi ile karakterize olduğunu ortaya koymaktadır. Beyaz cevher bölgelerinde, S100B ekspresyonu belirgin şekilde arttığı ve hücre gövdelerinde lokalize oldukları gösterildi(4). Ayrıca aktif beyaz cevher lezyonlarında RAGE ekspresyonunun belirgin bir şekilde arttığı ve makrofaj ve aktif mikroglialara lokalize olduğu gösterilerek, çift immüno Floresan etiketleme kullanılarak doğrulanmıştır. Kronik aktif demiyelinizan MS lezyonları, merkezde immün hücrelerden yoksun alanlar ve etrafındaki reaktif mikroglia/ makrofaj halkası karakteristiktir(4,87). S100B' nin ekspresyonunun bu miyelinsiz alanlar boyunca da arttığı gözlenmiştir. S100B, demiyelinizasyon ve glial reaktivite ile ilişkili olarak MS hastalarının BOS, serum ve ölüm sonrası yapılan biyopsi incelemelerinde MS plaklarında yüksek oranlarda bulunduğu tespit edilmiştir(34).



Şekil.7: S100B'nin aşırı aktivasyonu sonucu proinflamasyonun artması ve nörodejenerasyon gelişimi(85) - Urvashi Langeh ve Shamsheer Singh' den

2.1.10.1.3.S100B DEĞERLERİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Geçmişte nörolojik bozukluk hikayesi olmayan hastalarda BOS S100B proteini konsantrasyonlarında erkekler ve kadınlar arasında anlamlı fark saptanmış ve erkeklerde daha yüksek değerlerin ölçüldüğü gösterilmiştir(88–90)(Tablo 1).

Tablo 1: S100B düzeyinde artışa neden olabilen patolojik durumlar(67,68,72,86,91,92).

Minör ve majör kafa travması	Kardiyopulmoner bypass sonrası	Alzheimer hastalığı
Down sendromu	Multipl skleroz	Kardiyak arrest sonrası
Myokard infarktüsü	İntrakranial tümörler	Akut ensefalomyelit
Menenjit	Subaraknoid kanama	Depresyon
İntraserebral kanama	İskemik inme	Creutzfeldt Jakob hastalığı
Parkinson hastalığı	İntoksikasyon	Multipl myelom

S100B'nin travmatik beyin hasarları, nörodejeneratif hastalıklar, otoimmün nöropsikiyatrik hastalıklarda ve serebrovasküler patolojilerde anlamlı şekilde yükseldiği gösterilmiştir. Down Sendromu (DS), Alzheimer hastalığı (AH) ve

epilepsisi olan hastalarda S100B düzeyi yüksek saptanmıştır(93). Bir çalışmada sağlıklı kişilere göre melankolik depresyondaki hastaların BOS'unda S100B miktarlarının yüksek olduğu, diğer çalışmada da melankolik depresyondaki hastaların S100B değerlerinin venlafaksin ve imipramin ile tedavi cevabının pozitif korele olduğu fakat S100B seviyeleri, depresyon şiddeti ile ilişkilendirilememiş ve klinik iyileşme ile değişmediği tespit edilmiştir(94)(95).

S100B ve MS arasındaki ilişkinin önemi glial hücrelerin aksonal hasarlanmada oynadıkları rolün anlaşılmasıyla artmıştır. Aksonal yıkımın yalnızca inflamasyon ve demiyelinizasyon süreçlerine bağlı olmadığı, mikroglia ve astrosit gibi glial hücre yanıtlarına sekonder olarak da geliştiği gösterilmiştir. S100B proteininin, nörogenez ve astrositik proliferasyon için önemli görevler üstlenmesinin yanı sıra yüksek konsantrasyonlarda apoptoza bağlı nöron ve astrosit ölümüne yol açan nörotoksik etki gösterdiğini biliyoruz. S100B, ekstraselüler alanda gösterdiği trofik ve toksik etkinin çoğu, ileri glikasyon son ürünleri için reseptör(RAGE) moleküllerinin bağlanması ile meydana gelmektedir. Ayrıca, daha yüksek bir S100B seviyesi, NO salınımını destekleyen astrosit ve mikrogliyal aktivasyonunu tetikler(84). NO' nun , MS' in inflamatuvar lezyonlarında normalden daha yüksek konsantrasyonda bulunduğu ve ayrıca NO' nun KBB hasarı, oligodendrosit yaralanması, demiyelinizasyon ve akson dejenerasyonu gibi çeşitli patolojik süreçlerde rol aldığı görülmektedir(96). Yaralanma sırasında artan S100B seviyesi glial reaktiviteye neden olarak doku hasarını şiddetlendirebilir veya remiyelinizasyonu geciktirebilir. Yapılan bir çalışmada patolojik olarak plak içerikleri karşılaştırılmış ve aktif demiyelinizan MS lezyonları, lezyon alanında yüksek bir S100B ve RAGE ekspresyonu gösterirken, kronik aktif lezyonlar, miyelinsiz alanlarda artmış S100B seviyesi ve daha düşük RAGE ekspresyonu göstermişlerdir(97).

Barros ve ark. S100B' nin nötralizasyonunun, MS ile ilişkili patogenezi önleyebileceğini öngörerek, pentamidin ile S100B' yi etkisizleştirmeyi hedeflemiş, ex vivo modelde yaptığı bir çalışmada Pentamidin' in demiyelinizasyonu ve aksonal bozulmayı önlediğini göstermiştir(98).

MS'in in vivo hayvan modeli olan Deneysel Otoimmün Ensefalomyelit(DOE)' te, pentamidinin MS hastalığının seyrini önleyip önleyemeyeceği değerlendirilmiş,

Pentamidin verilerek DOE (EAE) ile indüklenen hayvanlar daha düşük bir hastalık klinik skoruna ulaştığı ve bu hayvanlardaki iyileşmenin daha hızlı olduğu gözlenmiştir(99).

2021-2022 yıllarında yapılan diğer çalışmaların da katkısıyla; S100B' nin pentamidin tarafından bloke edilmesi, astrosit reaktivitesini ve mikroglia proinflatuar fenotipini azaltarak oligodendrogenez bozukluğuna ve nöroinflamasyona karşı koruma sağladığı pekiştirilmiştir. Bu sonuçlar, deneysel otoimmün ensefalomyelitte nöroinflamasyonun ana itici gücü olarak S100B' nin önemini göstermekte ve S100B' yi azaltan tedavilerin progresif multipl skleroz için bir anti-inflatuar ve remiyelinizan tedavi olarak kullanıma olasılığını güçlendirmektedir(85,100).

2.1.10.2.NÖRON SPESİFİK ENOLAZ(NSE)

Nöron spesifik enolaz, santral sinir sisteminde glukoz metabolizmasında görev alan bir stoplazmik glikolitik enzim olan enolazın dimerik izoenzimidir. Sitotoksik ajanlara maruz kalmış nöronlardan NSE salınımının olduğu daha önce yapılan in vitro çalışmalarda gösterilmiş olup, artmış NSE düzeylerinin ölen nöronal hücre miktarını belirleme de iyi bir belirteç olduğu kabul görmüştür. Yine hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda iskemik ve travmatik beyin hasarında NSE düzeylerinde artış görülmüştür. NSE, eritrositlerde de az miktarda bulunur. Uzun süreli depolama kandaki seviyesini etkilemez. Eritrositlerin içinde de bulunduğundan örnek alınırken hemolizden kaçınmak gerekir(101).

2.1.10.1.NSE'NİN MOLEKÜL YAPISI VE ÖZELLİKLERİ

Enolazın üç immünolojik subünitesi vardır (α , β , γ). İki adet γ ünitesinden oluşan dimerik yapıda bir enzimdir. Enzim, 72 kDa moleküler ağırlığa sahiptir ve biyolojik yarı ömrü yaklaşık 24 saattir. Dokularda α izoenzimi en yaygın olarak bulunmaktadır. Karaciğer enolazı $\beta\beta$, kas enolazı $\alpha\alpha$ dimerlerinden oluşur. NSE nöronların stoplazmasında ve periferik santral nöroendokrin hücrelerde (APUD hücreleri) lokalizedir. Karaciğer ve kastaki çok düşük NSE düzeyleri periferik sinirlerin katkıda bulunduğu NSE düzeylerini göstermektedir. Nöronal hasar ve kan-beyin bariyerinin bütünlüğünün bozulduğu durumlarda NSE' nin serebrospinal sıvıya ve sonrasında kana karıştığı tespit edilebilir(102).

2.1.10.3.NSE FONKSİYONU VE DİĞER HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

NSE, en çok iskemi, serebral kanama ve travma sonrası gelişen hasarlar gibi vasküler patolojilerde yoğunlukla çalışılmıştır. İskemik inme geçiren hastalarda infarkt volümünün tahminini sağlar(102).

Demansa BOS NSE düzeyi ile ilgili çalışmaların sonuçları tartışmalıdır. Alzheimer hastalığı(AH) ve vasküler demansta BOS NSE' nin sağlıklı gönüllülere nazaran artmış olduğu bildirilen(85) ve böyle bir fark gözlenmediğini, hatta bir çalışmada AH' da BOS NSE' nin azaldığı bildirilmiştir(86). Bu çelişkili verilerin aksine, BOS' ta çok yüksek konsantrasyonlarda NSE saptanması, CJD' nin teşhisi için bir belirteç olarak iyice yerleşmiştir(86).

MS ile BOS NSE düzeyi arasındaki ilişkiye yönelik yapılan bir çalışmada, hem normal kontrollerle hem de MS' in alt tipleri arasında yapılan karşılaştırmada belirgin farklılık saptanmadığı bildirilmiştir(78). 1994 yılındaki bir çalışmada 21 MS hastasının serum NSE seviyesine bakılmış ve sağlıklı kontrol grubuna göre azalmış olsa da istatistiki bir fark elde edilmemişken; 2008 yılında, klinik izole sendromlu hastalarda, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında BOS ve serumdaki NSE konsantrasyonunun azaldığı, S100B seviyelerinde ise değişiklik gözlenmediği belirtilmiştir(103). NSE' nin konsantrasyonu nöronal yoğunluğu yansıttığını(104), sonuçlarının MS' in erken evresinde aksonal kayba sekonder meydana gelen azalmış nöronal metabolik aktivite ile açıklanabileceğini belirtmişlerdir(103).

2.1.10.3.C-REAKTİF PROTEİN(CRP)

Doğal immun sistemin bir komponenti olan CRP, kompleman sistemini aktive edebilir ve fagositik hücrelere bağlanabilir. CRP inflamasyon sisteminin hem humoral hem de hücrel efektörleri ile etkileşmektedir.

CRP, sistemik inflamasyonun hassas bir göstergesi ve oksidatif hasarın bir belirtecidir(105). CRP diğer proinflamatuvar etkileri inflamatuvar sitokinlerin uyarılması ve monosit doku faktörünün indüksiyonuna bağlıdır. Anti-inflamatuvar etkileri, nötrofillerin endotel hücrelerine adezyonunu ve nötrofillerde süperoksit oluşumunu engellemesi, mononükleer hücrelerde IL-1 reseptör antagonistinin sentezini uyarması gibi mekanizmalarla açıklanmaktadır(105).

CRP' nin temel işlevi, hasarlı dokudan açığa çıkan, potansiyel olarak toksik, otojen substansları tanımak, onlara bağlanmak, zehirsizleştirmek ya da kandan uzaklaştırmaktır. CRP opsonizasyon işlemi sırasında metabolize olmaktadır.

CRP düzeyleri stres, travma, enfeksiyon, inflamasyon, cerrahi sonrası, sigara içenlerde, yüksek vücut kitle indeksine sahip olanlarda ya da neoplastik proliferasyonda artış göstermektedir(105).

2021 yılında yayınlanan bir derlemede, toplamda 6 adet çalışmanın, MS hastalarında hastalık aktivitesi ile bağlantılı olarak CRP düzeylerini değerlendirdiği ve sadece 1 çalışmada relaps hastalarında CRP düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir. Bu çalışmada da CRP seviyeleri ile MRG aktivitesi ve yıllık nüks oranı gibi diğer hastalık aktivitesi ölçümleri arasında bir ilişki saptanamadığını belirtmiştir.

Yine aynı derlemede, “ Bisgaard ve arkadaşlarına göre; CRP, MS için makul bir biyobelirteç olamasa bile, yine de glukokortikoid tedavisinden fayda görebilecek gerçek nüksler ile glukokortikoidlerden kaçınılması gereken enfeksiyon kaynaklı kötüleşme (psödorelapslar) arasında ayırım yapmaya yardımcı olabilir” önerisi vurgulanmıştır(106).

2.1.10.4. ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI (ESH)

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) akut faz reaktanı olup, büyük oranda plazma fibrinojen düzeylerini yansıtmaktadır. Eritrosit sayısı, boyutu ve şeklinden, ayrıca immün globülinlerden önemli derecede etkilenen ESH yaşa bağlı olarak da artmaktadır. Bu nedenle ESH her zaman akut faz cevabını doğru olarak yansıtmayabilir. Polisitemia vera, sekonder polisitemiler, orakhucre hastalığı, herediter sferositoz, akantositoz, mikrositoz, kaşeksi, hipofibrinojemi, (dissemine intravasküler koagülasyon, masif hepatik nekroz) durumlarında ESH düşer. Anemi, makrositoz, gebelik, enfeksiyon, travma ve obezite ise ESH' nı yükseltir(105)(107).

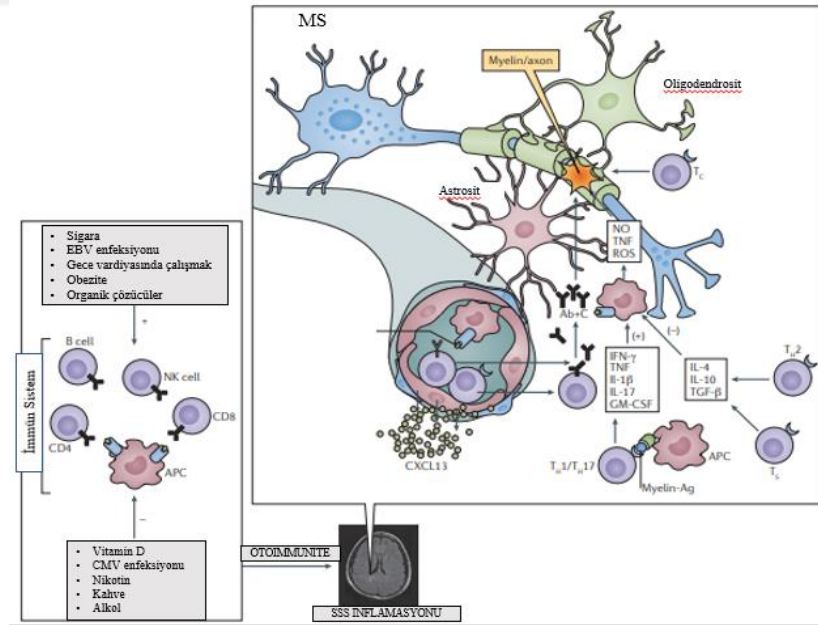
Sedimentasyon düzeyi ile ilgili Demirci ve ark.' nın 2016 yılında yayınladıkları çalışmalarında 30 atak, 70 remisyonadaki RRMS hastası ve 56 sağlıklı kontrol grubu arasında EDSS, CRP ve sedimentasyon değerlerini karşılaştırmış, atak ve atak dışı EDSS, CRP ve sedimentasyon farkı anlamsız, nötrofil/lenfosit oranı ise anlamlı sonuçlanmış. MS hastalarının sedimentasyon düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır(108).

Obezitenin, MS ve İnflamasyonla İlişkisi

Aşırı kilo ve obezite, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından sağlık için risk oluşturan anormal miktarda yağ birikimi olarak tanımlanır. Obeziteyi sınıflandırmak için vücut kitle indeksi (VKİ) kullanılır. VKİ, kişinin kilosunun (kilogram olarak) boyun (metre cinsinden) karesine bölünmesiyle elde edilir. VKİ 25 kg/m² veya fazla olan bir kişi fazla kilolu, 30 kg/m² veya üzeri olan bir kişi obez birey olarak kabul edilmektedir.

Literatürde vücut bölgesel yağlanma oranları ve MS ile ilgili Wingo ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptıkları bir çalışmada, vücut yağ birikim analizi araştırılırken hasta popülasyon ile eşit VKİ değerlerine sahip kontrol grupları ile çalışılmış, sonuç olarak erkek cinsiyette MS tanısı alanların eş VKİ değerindeki MS tanısı olmayan kontrol grubuna kıyasen özellikle kollarda belirgin yağ kitlesinin daha fazla yağsız kas kitlesinin ise daha az olduğu tespit edilmiştir(109).

Obezitenin MS gelişim riskini normal popülasyona göre 1.3 kat artırdığı bilinse de; obezite ile ilişkili adiponektin, leptin gibi hormonlarla MS gelişim riski ispatlanamamış, obezitenin tam olarak hangi mekanizmalar üzerinden MS gelişimine yol açtığı belirlenememiştir(110)(Şekil 8 ve Şekil 9).



Şekil.8: MS ve inflamasyon ve çevresel faktörler(17)- Tomas Olsson, Lisa F. Barcellos ve Lars Alfredsson’ dan alınarak Türkçe’ ye çevrilmiştir.

Obezite, düşük dereceli sistemik inflamatuvar yanıtı yol açmaktadır. Obez bireylerde rezistin, adiponektin, ghrelin, leptin ve C-reaktif protein (CRP), İnterlökin-6 (IL-6), Tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), fibrinojen gibi inflamasyon belirteçlerinin yükseldiği bilinmektedir(111). 2022 yılında yayınlanan MS ve obezite ilişkisi üzerine yazılan bir makale bu ilişkiyi 6 ana başlık altında toparlamış(112):

1.Yağ dokusundaki makrofajların ürettiği Makrofajların apoptoz inhibitörü (MAI) ve diğer çeşitli kemokinlerin yol açtığı inflamatuvar yönde immün değişim

2.MAI' nin lipolizi artırmasıyla serbest yağ asitlerinin seviyesi artar ve NLRP3-inflamasyon düzeneğini aktive ederek, MS' in indüklenmesinde yer alan TNF-a, IL-6, IFN-y ve IL-17 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını artırır.

3. Artan inflamasyon, kan-beyin bariyerinin(KBB) permeabilitesini artırarak lökosit ekstrasvazasyonuna neden olur. Hem TNF-a hem de IL-1 β , CXCL1 ve CCL2' nin ekspresyonunu indükleyerek lökosit geçişini artırır.

4. Obez insanların bağırsakları zayıf insanlara kıyasla daha fazla geçirgenlik göstermektedir. Bağırsak mikrobiyotasından gelen metabolitler kan dolaşımına girerek, Treg/Th17 hücre oranı değiştirip nöroinflamasyonu indüklerler. Obez bireylerde 25OH D Vitamini düzeyleri düşük saptanmış ve bu duruma gerekçe olarak sınırlı diyet alımı, daha az güneş ışığına maruz kalma, hızlandırılmış metabolik klirens, veya 25OH D vitamininin daha yaygın dağılımının neden olabileceği düşünülmüş.

5. Obezite, NOD reseptörü benzeri protein 3'ün (NLRP3) iltihaplanma düzeneğini ve aktivasyonunu indükleyebilir. Bu süreç öncelikle seramidlerin, yağ asitlerinin, oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoproteinlerin ve obez hastalarda üretilen kolesterol kristallerinin TLR 4' e bağlanması yoluyla ve ayrıca inflamasyon efektörlerinden pro-IL-1 β ve pro-IL-18 seviyelerinde bir artışa neden olur.

6. Son olarak, obez bireylerin adipoz dokusu, bazıları proinflamatuvar ve diğerleri antiinflamatuvar etkilere sahip olan MS de dahil olmak üzere farklı otoimmün hastalıklarla bağlantılı olan belirli tipte adipokinler üretir. Hem adipoz doku hem de immün hücre grupları, tümü MS' in indüklenmesinde yer alan TNF-a, IL-6, IFN-y ve IL-17 dahil olmak üzere birkaç proinflamatuvar sitokin salgılarlar.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 25.10.2020–20.10.2021 tarihleri arasında Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniğine hastalığın akut atak döneminde başvuran yeni tanı ya da bilinen MS tanılı 18-65 yaş arası 40 adet hasta dahil edildi. 20/10/2020 tarihi 48670771-514.10 sayılı İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik kurulundan çalışma onayı alındı.

Hastaların atak dönemlerinde oldukları nörolojik muayene ile belirlendi. Muayenelerin tamamı aynı kişi tarafından yapıldı. Akut atak sırasında hastaların "Expanded Disability Status Scale" in (Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği) (EDSS) skorları, ilk başlangıç semptomları, MS alt tipleri, kullandıkları ilaçlar, Nöron Spesifik Enolaz(NSE) ve S100B değerleri ile yine akut atak sırasında rutin olarak istenen diğer inflamasyon belirteçlerinden C-Reaktif Protein(CRP) ve eritrosit sedimantasyon hızı(ESH) değerleri kaydedildi. İlk muayene esnasında hastadan olgu rapor formunda açıkça belirtilmiş demografik bilgileri, vücut kitle indeksleri, MS tanı yılı ve kaç yıldır MS hastası oldukları, MS alt tipleri, MS başlangıç semptomları, şu anda kullandıkları MS ilaçları, ek komorbid hastalıkları ve bu hastalıklar için kullandıkları ilaçlar sorgulandı. Çalışma esnasında hastaların kullandıkları MS ilaçları; İnterferonlar, Dimetilfumarat, Teriflunamid, Glatimer Asetat 1.basamak grubu İlaçlar; Azatiopürin, Fingolimod, Okrelizumab, Metotreksat, kullanımı 1.basamak olmayan ilaçlar olarak gruplandırıldı. Yaş gruplamasında istatistiksel median yaş kıyaslamada baz alındı. Hastalarımızın MS atak kliniği kategorizasyonu, 15.000 hastanın 50.000 atağını değerlendiren Kalincik ve ark.'nın 2014 yılında yayınlamış olduğu çalışmanın verileri baz alınarak, optik nörit atağı- duysal semptomlu ataklar- motor semptomlu ataklar- beyin sapı ve spinal ataklar olacak şekilde 5 farklı kategoride değerlendirilmiştir. Atak dönemi ile kontrol dönemi arasında minimum 1 ay olması şartı ile hastalar akut atak sonrası yapılacak rutin kontrolleri sırasında tekrar muayene edildi ve EDSS skorları tekrar hesaplandı. Ataksız geçen 1.ayın sonunda yapılan kontrol muayene esnasında kan NSE, S100B, sedimantasyon ve CRP değerleri tekrarlandı. Hastaların akut atak ve atak dışı dönemlerindeki bakılan parametreleri, hastaların demografik verileri ve hastalıkların alt kategorileri ile istatistiksel olarak kendi aralarında karşılaştırılmıştır.

Çalışma için tüm katılımcılara gönüllü onam formu doldurtuldu. Kan örnekleri atak sırasında herhangi bir ek tedavi başlanmadan alındı. 8-10 saat açlık durumu aranarak CRP için 1 adet jelli tüp içerisine 8 ml, Sedimentasyon için 1 adet siyah kapaklı sodyum sitratlı ESR tüpüne 1,5 ml, NSE ve S100B için 1 adet jelli tüp içerisine 8 ml kan numunesi alınacaktır. Alınan numuneler bir saat içerisinde 3500 rpm’de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serum ve plazma ayrı ayrı ependorf tüplerine ayrılıp tüm numuneler toplanıncaya kadar -80°C’de merkez biyokimya laboratuvarında saklanmıştır. Hemolizli, ikterik ve lipemik numuneler kullanılmamıştır. Tüm grupların NSE ve S100B düzeyi insan serum matriksiyle uyumlu ELISA kiti ile ölçülmüştür. Ölçümler kit çalışma prosedürüne uygun şekilde sonuçlandırılmıştır. CRP ve sedimentasyon düzeyi Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Tıbbi Biyokimya Merkez Laboratuvarında, NSE ve S100B düzeyleri Farmasina Laboratuvarında (Farmasina Tıbbi ve Kimyevi Ürünler San. Ve Dış Tic. Ltd. Şti) çalışılmıştır.

Hasta alımı 20.10.2021’de sonlandırılmış, 20.10.2021-20.11.2021 tarihleri arasında toplanan veriler değerlendirilmiştir.

Dahil Edilme Kriterleri:

1. 18-65 yaş aralığında olmak
2. Modifiye Mc Donald kriterlerine göre kesin MS tanısı almak
3. Nöroloji kliniğine MS atak döneminde başvurmuş olmak
4. Atak hastaları için minimum 24 saat süren nörolojik defisite eşlik eden klinik belirtiler ile yeni atağın desteklenmesi
5. Atak hastalarında psödoatak kliniğinin dışlanması (enfeksiyon, stres, uykusuzluk, menstruasyon)
6. Atak hastalarında 2 atak arasında minimum 1 ay süre olması
7. Remisyon dönemindeki hastalarda son atağın üzerinden en az 1 ay geçmiş olması
8. Eşlik eden ek nörolojik ve psikiyatrik hastalığı bulunmamak
9. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamış olmak

Dahil Edilmeme Kriterleri:

1. 18 yaş altı veya 65 yaş üstü olmak

2. Bilinen başka bir nörolojik (Kompresif spinal kord sendromları, vasküler malformasyonlar, santral sinir sistemini etkileyen sistemik vaskülitler, subakut kombine dejenerasyon, motor nöron hastalığı, nörosifiliz, nörosarkoidozis vb. hastalığın bulunması) veya otoimmün hastalığın olması

3. MS tanısı ve atak tanısı için gerekli kriterleri karşılamamak

4. Down sendromlu olmak

5. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamamak

6. Ağır kafa travması öyküsü olması

7. Beyin tümörü olması

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 programı kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilks testleri ile değerlendirilmiş ve parametrelerin normal dağılım göstermediği saptanmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (minimum, maksimum, ortalama, standart sapma, medyan, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Dunn's test kullanıldı. Parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Çıkar Çatışması

Çalışmamızda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR

Olguların yaşları 18 ile 65 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 35.48 yıl iken, MS başlangıç yaşları 16 ile 65 arasında değişmekte olup, ortalaması 31.40, medyan yaş 28.5'tir(Tablo 2).

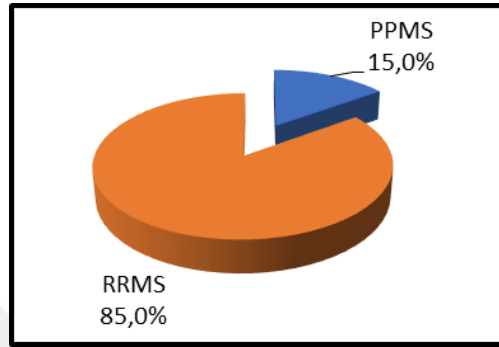
Olgularımızın 11'i (%27.5) erkek, 29'u (%72.5) kadındır. Boyları 1.51 m ile 1.87 m arasında değişmekte olup, ortalaması 1.66 m'dir. Kiloları 49 kg ile 100 kg arasında değişmekte olup, ortalaması 69.68 kg'dır. VKİ düzeyleri 17.78 kg/m² ile 37.22 kg/m² arasında değişmekte olup, ortalaması 25.48 kg/m²'dir. %47.5'i normal kilolu, %32.5'i kilolu ve %20'si obezdir.

Tablo 2: Olgulara ilişkin demografik özelliklerin dağılımları

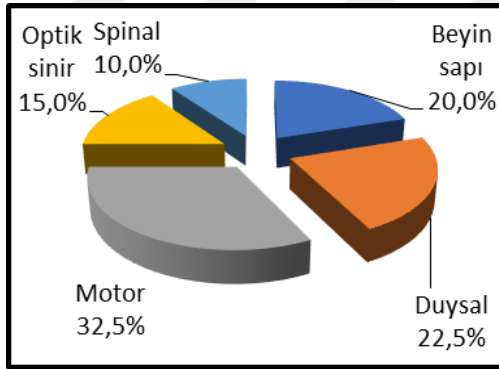
	Min-Max	Ort±SS
Yaş	18-65	35,48±12,31
Boy	1,51-1,87	1,66±0,08
Kilo	49-100	69,68±12,07
VKİ	17,78-37,22	25,48±4,87
Cinsiyet n-%	0-21	3,9±5,7
Erkek	11	%27,5
Kadın	29	%72,5
Yaş n-%		
≤35	20	50
>35	20	50
VKİ n-%		
Normal kilolu	19	47,5
Kilolu	13	32,5
Obez	8	20,0

Olguların MS süreleri 0 ile 21 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması 3.9±5.7 yıl, medyan süre 1 yıldır.

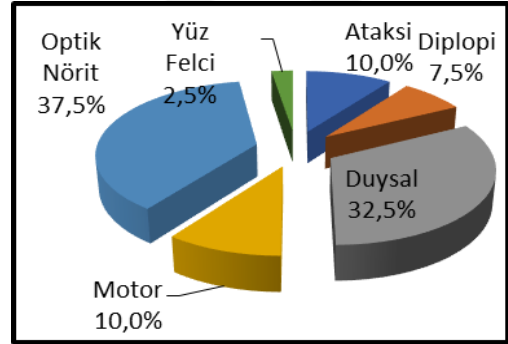
MS alt tipleri olguların %85'inde RRMS iken, %15'inde PPMS' dir(Şekil.10). Olguların %32.5'inde MS atak tipi motor iken, %22.5'inde duysal, %20'sinde beyin sapı, %15'inde optik sinir ve %10'unda spinaldir(Şekil.11). Hastaların MS başlangıç klinikleri %37.5'inin optik nörit, %32.5'inin duysal, %10'unun ataksi, %10'unun motor, %7.5'inin diplopi ve %2.5'inin yüz felcidir(Tablo 3)(Şekil.12).



Şekil.10:MS Alt Tipleri



Şekil.11:MS Atak Tipi



Şekil.12:MS Başlangıç Kliniği

Olguların %57.5' i 1.basamak ilaç kullanıyorken, %22.5'i 1.basamak olmayan ilaçlar kullanmakta, %20'si ise ilaç kullanmamaktadır. Olguların %25' inin ek hastalığı vardır. Ek hastalığı olan 10 olgunun 4' ünde hipotiroidi, 3' ünde astım ve diğer 3' ünde hipertansiyon hastalıkları mevcuttur.

Tablo 3: MS klinik özelliklerinin dağılımları

		Min-Max	Ort±SS (medyan)
MS süresi (yıl)		0-21	3,9±5,7 (1)
MS başlangıç yaşı		16-65	31,40±11,90 (28,5)
		n	%
MS başlangıç kliniği	Ataksi	4	10
	Diplopi	3	7,5
	Duysal	13	32,5
	Motor	4	10
	Optik Nörit	15	37,5
	Yüz Felci	1	2,5
MS alt tip	PPMS	6	15
	RRMS	34	85
MS Atak Tipi	Beyin sapı	8	20,0
	Duysal	9	22,5
	Motor	13	32,5
	Optik sinir	6	15,0
	Spinal	4	10,0
MS İlaç grupları	1.basamak	23	57,5
	1.basamak dışı	9	22,5
	İlaç kullanmayan	8	20,0
Ek hastalık varlığı	Var	10	25
	Yok	30	75
Ek hastalıklar (n=10)	Astım	3	30
	Hipotiroidi	4	40
	Hipertansiyon	3	30
	Diğer	3	30

PPMS grubundaki olguların yaş ortalaması, RRMS grubundaki olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.032; p<0.05).

MS alt tipleri arasında cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.039; p<0.05). RRMS grubunda kadın oranı yüksekken (%79.4), PPMS grubunda erkek oranı (%66.7) yüksek saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4: MS alt tiplerine göre yaş ve cinsiyet değerlendirilmesi

	RRMS	PPMS	p
Yaş Ort±SS	33,68±11,59 (33)	45,67±12,22 (45,5)	¹ 0,032*
Cinsiyet n (%)			
Erkek	7 (%20,6)	4 (%66,7)	² 0,039*
Kadın	27 (%79,4)	2 (%33,3)	
¹ Mann Whitney U Test		² Fisher's Exact Test	*p<0.05

PPMS grubundaki olguların MS başlangıç yaşı ortalaması, RRMS grubundaki olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.016; p<0.05) (Tablo 5).

MS başlangıç tanıları arasında MS başlangıç yaşı ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 5: MS alt tiplerine ve MS başlangıç tanılarına göre MS başlangıç yaşı değerlendirilmesi

		MS Başlangıç Yaşı	
		Ort±SS (medyan)	p
MS Alt Tipi	RRMS	29,50±11,00 (27,5)	¹ 0,016*
	PPMS	42,17±11,89 (38,5)	
MS Başlangıç Kliniği	Ataksi	34,75±6,40 (34,5)	² 0,057
	Diplopi	17,0±1,0 (17)	
	Duysal	34,92±12,55 (34)	
	Motor	39,25±20,29 (38,5)	
	Optik Nörit	27,93±8,44 (28)	

¹Mann Whitney U Test

²Kruskal Wallis Test

*p<0.05

NOT: Yüz felci sadece 1 olguda olduğu için karşılaştırma dışında bırakılmıştır.

Cinsiyetler arasında VKİ dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 6).

MS alt tipleri arasında VKİ dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 6: Cinsiyete ve MS alt tiplerine göre VKİ değerlendirilmesi

		VKİ			p
		Normal	Kilolu	Obez	
		Kilolu			
Cinsiyet	Erkek	5 (%45,5)	6 (%54,5)	0 (%0)	0,075
	Kadın	14 (%48,3)	7 (%24,1)	8 (%27,6)	
MS Alt	RRMS	17 (%50)	9 (%26,5)	8 (%23,5)	0,184
Tipleri	PPMS	2 (%33,3)	4 (%66,7)	0 (%0)	

Fisher Freeman Halton Exact Test

4.2.ATAK VE ATAK DIŞI BİYOBELİRTEÇ DÜZEYLERİNİN DİĞER DEĞİŞKENLERLE İLİŞKİSİ

Tablo 7: Parametrelerin atak ve atak dışı dönemlerdeki değişimlerinin değerlendirilmesi

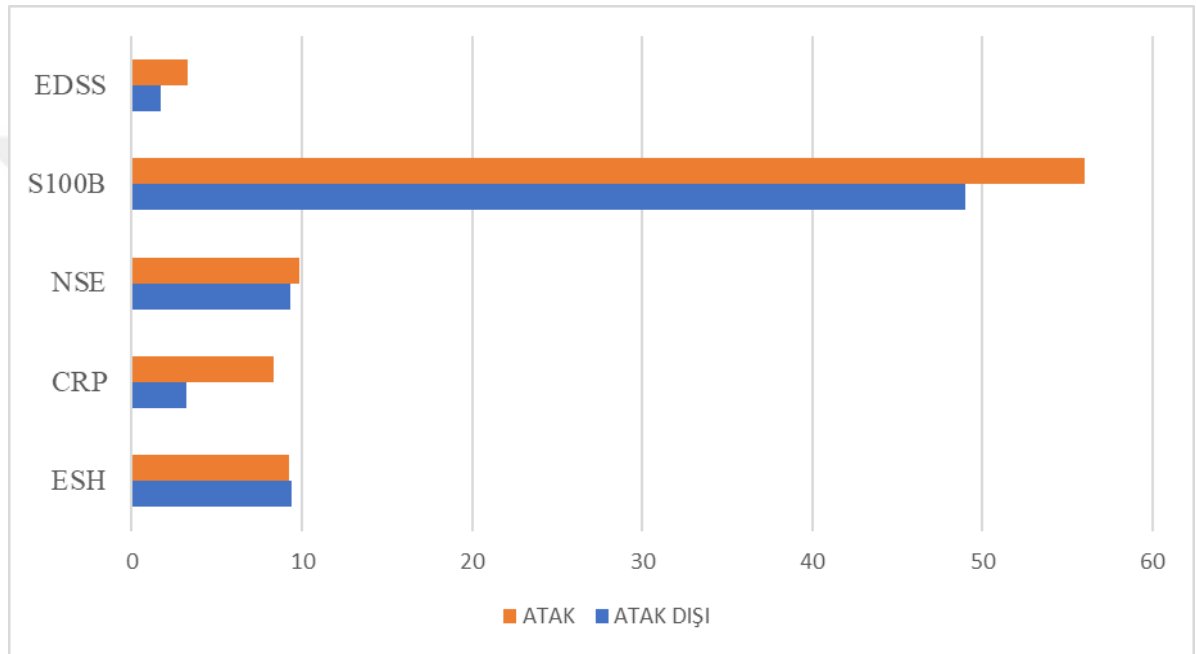
	Atak	Atak Dışı	p
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
EDSS	3,3±1,42 (3)	1,7±1,91 (1)	0,000*
NSE	9,84±10,31 (4,5)	9,33±11,19 (5)	0,391
S100B	56,33±53,6 (31,6)	49,07±52,45 (27)	0,002*
CRP	8,31±34,52 (1,4)	3,24±6,99 (1,6)	0,696
Sedimentasyon	9,25±10,09 (6)	9,4±9,84 (5)	0,795

Wilcoxon sign test

**p<0.05*

Olguların atak dönemindeki EDSS skorları, atak dışı dönemden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0.000$; $p<0.05$)(Tablo 7).

Olguların atak dönemindeki S100B değerleri, atak dışı dönemden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0.002$; $p<0.05$). Atak ve atak dışı dönemlerdeki NSE, CRP ve sedimantasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$)(Şekil.13).



Şekil.13: Parametrelerin Atak Ve Atak Dışı Dönemlerdeki Değişimleri

4.2.1. MS Klinik Alt Tipine Göre atak ve atak dışı dönemlerdeki çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

PPMS alt tipindeki atak ve atak dışı dönemlerdeki EDSS skorları, RRMS alt tipinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0.001$; $p<0.05$) (Tablo 8).

PPMS grubunda; atak dönemindeki EDSS skoruna göre atak dışı dönemde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

RRMS grubunda; atak dönemindeki EDSS skoruna göre atak dışı dönemde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0.001$; $p<0.05$).

Tablo 8: MS alt tiplerine göre atak ve atak dışı dönemlerdeki çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

		PPMS	RRMS	¹ p
		Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
EDSS	Atak	5,25±1,33 (5,5)	2,96±1,14 (3)	0,001*
	Atak dışı	4,83±1,37 (4,25)	1,15±1,39 (1)	0,001*
	² p	0,180	0,001*	
NSE	Atak	13,05±10,22 (9,56)	9,27±10,37 (4,48)	0,185
	Atak dışı	10,58±8,1 (7,55)	9,11±11,73 (4,85)	0,289
	² p	0,917	0,335	
S100B	Atak	81,13±61,94 (55,71)	51,95±51,79 (30,08)	0,103
	Atak dışı	56,03±37,87 (47,6)	47,85±54,98 (25,95)	0,140
	² p	0,075	0,010*	
CRP	Atak	39,83±88,31 (5,57)	2,74±3,76 (1,18)	0,218
	Atak dışı	9,32±17,31 (2,79)	2,17±2,09 (1,55)	0,394
	² p	0,463	0,936	
Sedimentasyon	Atak	11,33±10,84 (8)	8,88±10,08 (6)	0,515
	Atak dışı	11,83±10,15 (9)	8,97±9,88 (5)	0,321
	² p	0,752	0,696	

¹Mann Whitney U Test

²Wilcoxon sign test

* $p<0.05$

PPMS grubunda; atak dönemindeki S100B, NSE, CRP ve sedimentasyon değerleri değerlerine göre atak dışı dönemde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

RRMS grubunda; atak dönemindeki S100B değerlerine göre atak dışı dönemde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0.010$; $p<0.05$). Fakat atak dönemindeki NSE, CRP ve sedimentasyon değerlerine göre atak dışı dönemde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

PPMS ve RRMS alt tipleri arasında atak ve atak dışı dönemlerdeki S100B, NSE, CRP ve sedimentasyon değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

4.2.2. Cinsiyete göre atak ve atak dışı dönemlerdeki çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

Kadınlarda ve Erkeklerde atak dönemindeki EDSS skoruna göre atak dışı dönemde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0.011$; $p<0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9: Cinsiyete göre atak ve atak dışı dönemlerdeki çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

		Erkek	Kadın	¹ p
		Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
EDSS	Atak	3,55±1,56 (3,5)	3,21±1,39 (3)	0,257
	Atak dışı	1,68±2,24 (0)	1,71±1,82 (2)	0,706
	² p	0,011*	0,001*	
NSE	Atak	13,77±14,71 (4,9)	8,34±7,9 (4,5)	0,388
	Atak dışı	14,84±16,07 (5,1)	7,24±8,11 (4,9)	0,458
	² p	0,328	0,113	
S100B	Atak	79,21±75,25 (33,6)	47,65±41,18 (31,1)	0,356
	Atak dışı	73,11±71,07 (31,9)	39,96±41,41 (27)	0,440
	² p	0,091	0,013*	
CRP	Atak	21,91±65,73 (1,6)	3,14±4,03 (1,2)	0,904
	Atak dışı	6,12±12,78 (2,2)	2,15±2,26 (1,5)	0,155
	² p	0,445	0,230	
Sedimentasyon	Atak	7,09±9,39 (2)	10,07±10,39 (7)	0,068
	Atak dışı	8,73±8,03 (7)	9,66±10,57 (5)	0,879
	² p	0,400	0,432	

¹Mann Whitney U Test

²Wilcoxon sign test

* $p<0.05$

Kadın ve erkekler arasında; atak ve atak dışı dönemlerdeki EDSS, S100B, NSE, CRP ve sedimentasyon değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Kadınlarda; atak dönemindeki S100B değerlerine göre atak dışı dönemde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı iken ($p:0.010$; $p<0.05$), erkeklerde bu fark anlamsız saptanmıştır ($p>0.05$). Diğer belirteçlerin değişimi ile cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

4.2.3. Yaşa göre atak ve atak dışı dönemlerdeki çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

Yaş grupları arasında atak ve atak dışı dönemlerdeki EDSS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 10).

35 yaş ve altındaki kişilerin atak ve atak dışı dönemlerdeki S100B ve NSE düzeyleri, 35 yaş üstü kişilerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0.001-0.010$; $p<0.05$). 35 yaş ve altı grubun atak ve atak dışı değerleri karşılaştırıldığında; EDSS değişimi ve S100B değerleri istatistiksel olarak anlamlı ($p:0.011$; $p<0.05$) bulunmuşken; NSE, CRP ve sedimentasyon değerlerinde görülen değişim anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

35 yaş üstündeki kişilerin atak ve atak dışı dönemlerdeki CRP ve sedimentasyon düzeyleri, 35 yaş ve altındaki kişilerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0.003-0.007$; $p<0.05$). 35 yaş üstü grubun atak ve atak dışı değerleri karşılaştırıldığında; EDSS değişimi istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) bulunmuşken; S100B, NSE, CRP ve sedimentasyon değerlerinde görülen değişim anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 10: Yaşa göre atak ve atak dışı dönemlerdeki çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

		≤35	>35	¹ p
		Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
EDSS	Atak	3,2±1,45 (3,3)	3,4±1,43 (3)	0,785
	Atak dışı	1,53±1,8 (1)	1,88±2,05 (1,5)	0,583
	² p	0,001*	0,001*	
NSE	Atak	14,2±12,62 (8,7)	5,47±4,33 (4,2)	0,002*
	Atak dışı	13,2±14,07 (6,8)	5,46±5,24 (3,7)	0,001*
	² p	0,455	0,507	
S100B	Atak	78,15±63,65 (47,1)	34,52±29,06 (25)	0,001*
	Atak dışı	67,57±65,74 (38,1)	30,57±24,56 (24,9)	0,010*
	² p	0,008*	0,073	
CRP	Atak	2,18±4,02 (0,9)	14,43±48,48 (2,6)	0,003*
	Atak dışı	1,71±2,39 (1,1)	4,77±9,46 (2,9)	0,007*
	² p	0,940	0,546	
Sedimentasyon	Atak	6±4,95 (4)	12,5±12,74 (9,5)	0,039*
	Atak dışı	6,2±7,25 (3)	12,6±11,17 (9,5)	0,002*
	² p	0,635	1,000	
¹ Mann Whitney U Test		² Wilcoxon sign test		*p<0.05

4.2.4. VKİ düzeyine göre atak ve atak dışı dönemlerdeki çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

Normal kilolu kişilerin hem atak hem de atak dışı dönemindeki CRP düzeyleri, Kilolu ve Obez kişilerden anlamlı şekilde düşüktür (p<0.05). Kilolu ve obez kişiler arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05) (Tablo 11).

Obez grup hariç, Normal kiloda ve kilolu kişilerde; atak dönemindeki S100B değerine göre atak dışı dönemde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0.033; p<0.05).

Tablo 11: VKİ düzeyine göre atak ve atak dışı dönemlerdeki çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

		Normal Kilolu	Kilolu	Obez	¹ p
		Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
EDSS	Atak	3,24±1,44 (3,5)	3,69±1,6 (3)	2,81±1 (2,5)	0,440
	Atak dışı	1,55±1,85 (1)	2,12±2,35 (1)	1,38±1,3 (1,5)	0,779
	² p	0,001*	0,005*	0,010*	
NSE	Atak	11,41±10,87 (4,5)	10,16±11,84 (6,3)	5,57±4,51 (4,1)	0,245
	Atak dışı	10,27±10,91 (5,3)	10,36±14,37 (4,9)	5,44±3,99 (4,1)	0,266
	² p	0,717	0,507	0,499	
S100B	Atak	65,81±54,16 (40)	57,45±64,08 (30,1)	32,02±22,43 (23)	0,114
	Atak dışı	56,27±57,97 (35,4)	50,48±56,97 (27,1)	29,7±23,38 (24,6)	0,337
	² p	0,033*	0,028*	0,401	
CRP	Atak	1,43±2,37 (0,8)	20,16±60,12 (2,5)	5,38±5,46 (3,8)	0,001*
	Atak dışı	1,2±1,11 (0,9)	5,74±11,71 (2,7)	4,03±3,18 (3,3)	0,002*
	² p	0,778	0,433	0,779	
Sedimantasyon	Atak	5,58±4,31 (4)	11,46±8,48 (11)	14,38±17,91 (8,5)	0,069
	Atak dışı	6,42±6,54 (4)	10,62±8,71 (8)	14,5±15,59 (9,5)	0,133
	² p	0,897	0,504	0,833	

¹Kruskal Wallis Test

²Wilcoxon sign test

*p<0.05

Tablo 12: EDSS farkı ile yaş, MS başlangıç yaşı ve VKİ korelasyonu

	EDSS Farkı	
	r	p
Yaş	0,206	0,203
MS Başlangıç yaşı	0,276	0,085
VKİ	0,070	0,668

Spearman's rho korelasyon testi

Yaş, MS başlangıç yaşı ve VKİ düzeyi ile EDSS fark değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 12).

Tablo 13: MS alt tiplerine ve MS başlangıç tanılarına göre MS başlangıç yaşı değerlendirilmesi

		EDSS Fark	
		Ort±SS (medyan)	p
MS Alt Tipi	RRMS	1,81±1,09 (1,5)	¹ 0,002*
	PPMS	0,42±0,66 (0)	
Cinsiyet	Erkek	1,86±1,70 (1)	¹ 0,811
	Kadın	1,50±0,87 (1,5)	
VKİ	Normal Kilolu	1,68±1,12 (1,5)	² 0,853
	Kilolu	1,58±1,48 (1)	
	Obez	1,44±0,50 (1,25)	

¹Mann Whitney U Test

²Kruskal Wallis Test * $p<0.05$

RRMS tanılı olgularda atak dönemine göre atak dışı dönemdeki EDSS düşüş miktarı, PPMS tanılı olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0.002$; $p<0.05$) (Tablo 13).

Erkekler ile kadınlar arasında atak dönemine göre atak dışı dönemdeki EDSS düşüş miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

VKİ grupları arasında atak dönemine göre atak dışı dönemdeki EDSS düşüş miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 14: VKİ düzeyi ile atak dışı EDSS ve EDSS fark değerlerinin korelasyonu

	VKİ	
	r	p
Atak dışı EDSS	0,072	0,658
EDSS Fark	0,070	0,668

Spearman's rho korelasyon testi

VKİ kategorizasyonuna göre, hastaların atak dışı EDSS düzeyleri ve atak-remisyon arasındaki EDSS değişimi ile karşılaştırılmış her iki durum için de istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 14).

VKİ alt gruplarının tümünde ve gruplar arasında yapılan karşılaştırmada; atak ve atak dışı dönemlerdeki S100B, NSE ve sedimantasyon değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

4.2.5. Atak Alt Tipine Göre atak ve atak dışı dönemlerdeki çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

MS atak tipi alt grupları arasında; atak ve atak dışı dönemlerdeki EDSS skorları, NSE, S100B, CRP ve sedimantasyon değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Beyin sapı, duysal, motor ve optik nöritle atak geçiren hastaların; atak dönemindeki EDSS skoruna göre atak dışı dönemde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

Spinal atak grubunda EDSS, S100B, NSE, CRP ve sedimantasyon değişim değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (tablo 15).

Tablo 15: MS atak tipine göre atak ve atak dışı dönemlerdeki çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

		Beyin	Duysal	Motor	Optik	Spinal	¹ p
		Sapı			Nörit		
		Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
EDS S	Atak	3,5±1,39 (3,3)	2,11±0,82 (2)	3,88±1,26 (3,5)	3,25±1,25 (3,3)	3,75±2,22 (3)	0,02 7*
	Atak	1,69±1,94 (1)	0,78±1,09 (0)	2,27±2,03 (2)	1,5±1,52 (1,5)	2,25±3,3 (1)	0,50 7
	dışı						
	² p	0,012*	0,007*	0,003*	0,042*	0,109	
NSE	Atak	10,73±10,0 2 (5,4)	11,58±11,0 7 (5,4)	6,57±4,89 (4,5)	11,77±16,8 6 (5)	11,83±13,4 7 (5,9)	0,97 7
	Atak	11,3±14,04 (4,9)	9,97±9,34 (5,8)	6,21±5,31 (4,7)	13,11±19,8 3 (6,2)	8,45±9,15 (4)	0,88 7
	dışı						
	² p	0,674	0,767	0,388	0,345	0,068	
S100 B	Atak	64,34±57,1 1 (37,6)	65,79±50,8 (34,5)	38,31±34,2 (27,6)	67,5±84,18 (36,8)	60,87±65,1 6 (32,8)	0,50 8
	Atak	54,86±68,6 4 (22,3)	57,47±54,0 1 (36,4)	33,99±27,6 9 (27,5)	60,3±76,1 (31,3)	50,79±52,1 9 (26,5)	0,75 5
	dışı						
	² p	0,123	0,214	0,152	0,116	0,273	
CRP	Atak	30,1±76,81 (1,7)	4,95±6,03 (1,9)	2,15±1,99 (1,7)	1,6±1,74 (1)	2,35±2,14 (1,5)	0,89 0
	Atak	2,47±2,06 (2,7)	2,81±3,23 (1,5)	5,04±11,95 (1,4)	1,41±1,06 (1,1)	2,63±0,77 (2,7)	0,74 5
	dışı						
	² p	0,310	0,594	0,861	0,917	0,715	
Sedi mant asyo n	Atak	12,5±9,72 (8,5)	9,33±7,14 (7)	9,62±14,42 (5)	5,67±5,01 (3)	6,75±5,62 (6)	0,44 0
	Atak	6,13±3,52 (5,5)	10,11±9,48 (5)	12,77±14,4 2 (7)	5,67±2,5 (5)	9±6,48 (8,5)	0,95 2
	dışı						
	² p	0,058	0,933	0,563	0,750	0,465	

¹Kruskal Wallis Test

²Wilcoxon sign test

*p<0.05

Tablo 16: RRMS grubunda MS atak kliniği alt tipine göre atak ve atak dışı dönemlerdeki çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

		Beyin	Duysal	Motor	Optik	Spinal	¹ p
		Sapı			Nörit		
RRM	S	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
EDS	Atak	2,83±0,68	2,11±0,82	3,73±1,19	3,1±1,34	2,67±0,58	0,03
		(3)	(2)	(3,5)	(2,5)	(3)	0*
	Atak	0,83±1,33	0,78±1,09	1,82±1,78		0,67±1,15	0,50
	dışı	(0)	(0)	(2)	1±1 (1)	(0)	4
	² p	0,027*	0,007*	0,003*	0,042*	0,109	
NSE	Atak	7,54±7,82	11,58±11,0	5,34±1,92	13,43±18,3	13,26±16,1	0,98
		(4,4)	7 (5,4)	(4,5)	(6,6)	2 (4,2)	3
	Atak	10,49±16,3	9,97±9,34	4,89±1,51	14,71±21,7	9,92±10,61	0,70
	dışı	5 (4,2)	(5,8)	(4,7)	3 (7,2)	(4)	1
	² p	0,463	0,767	0,285	0,500	0,109	
S100	Atak	45,78±43,7	65,79±50,8	29,64±11,7	74,29±92,2	67,41±78,1	0,37
		9 (28,5)	(34,5)	8 (27,6)	6 (40)	8 (24,3)	9
B	Atak	51,55±80,8	57,47±54,0	26,03±6,86	67,55±82,7	58,71±60,9	0,28
	dışı	8 (21)	1 (36,4)	(25,5)	4 (35,4)	(26)	9
	² p	0,345	0,214	0,131	0,225	0,593	
CRP	Atak	3,34±3,91	4,95±6,03	1,43±0,98	1,82±1,84	1,3±0,48	0,85
		(1,7)	(1,9)	(1,1)	(1)	(1,2)	7
	Atak	2,5±1,99	2,81±3,23	1,72±1,6	1,46±1,17	2,38±0,72	0,66
	dışı	(2,7)	(1,5)	(1)	(1,1)	(2,4)	4
	² p	0,893	0,594	0,929	0,500	0,109	
Sedi	Atak	9,67±6,74	9,33±7,14	10,36±15,6	6,4±5,22	4,67±4,62	0,63
		(7)	(7)	7 (4)	(4)	(2)	1
mant	Atak	6±3,03	10,11±9,48	11,73±14,6	5,8±2,77	6,67±5,51	0,99
	dışı	(5,5)	(5)	7 (4)	(5)	(4)	9
	² p	0,207	0,933	0,953	0,892	0,593	

¹Kruskal Wallis Test

²Wilcoxon sign test

*p<0.05

RRMS grubunun atak kliniği alt grupları arasında; atak ve atak dışı dönemlerdeki EDSS skorları, NSE, S100B, CRP ve sedimantasyon değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 16).

4.2.6.İlaç Gruplarına göre atak ve atak dışı dönemlerdeki çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

İlaç grupları arasında atak ve atak dışı dönemlerdeki EDSS, S100B, NSE, CRP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamışken ($p>0.05$), 1.basamak dışı ilaç kullanan kişilerde; atak dönemindeki sedimantasyon değerlerine göre atak dışı dönemde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0.033$; $p<0.05$) (Tablo 17).

İlaç grupları arasında atak dönemindeki S100B değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.018$; $p<0.05$). İlaç kullanmayan kişilerin atak dönemindeki S100B değerleri, 1.basamak ilaç kullanan ($p:0.041$) ve 1.basamak olmayan ilaç kullanan ($p:0.025$) kişilerden anlamlı şekilde düşüktür ($p<0.05$). Diğer ilaç grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Atak dışı dönemlerdeki S100B değerleri açısından ilaç grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

NSE değerleri açısından 1.basamak dışı ilaç kullanan kişilerin atak dönemindeki NSE değerleri, ilaç kullanmayan kişilerden anlamlı şekilde daha yüksek gözlenmiştir ($p:0.043$; $p<0.05$). Diğer ilaç grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

İlaç grupları arasında atak dışı dönemlerdeki S100B, NSE, CRP ve sedimantasyon değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 17: İlaçlara göre atak ve atak dışı dönemlerdeki çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

		1.basamak MS ilaçları	1.basamak dışı MS ilaçları	İlaç Kullanmayan	¹ p
		Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
EDSS	Atak		4,11±1,62		
		2,93±1,18 (3)	(3,5)	3,44±1,61 (3)	0,152
	Atak dışı	1,3±1,52 (1)	3±2,19 (3)	1,38±2,2 (0)	0,072
	² p	0,001*	0,018*	0,011*	
NSE	Atak		12,58±9,59		
		10,59±11,83 (4,6)	(7,6)	4,59±2,14 (3,9)	0,047*
	Atak dışı	9,55±11,9 (4,8)	(5,6)	4,34±1,55 (4,3)	0,070
	² p	0,196	0,779	0,575	
S100B	Atak		74,54±58,83		
		59,87±57,5 (33,6)	(41,3)	25,66±10,88 (21,6)	0,018*
	Atak dışı	50,41±54,42 (27,5)	(31,6)	25,47±11,12 (22,4)	0,140
	² p	0,003*	0,260	0,889	
CRP	Atak		27,67±72,18		
		2,28±3,56 (0,9)	(3,1)	3,85±4,4 (2)	0,086
	Atak dışı	3,96±9,14 (1,4)	(2,2)	2,35±1,68 (2,1)	0,900
	² p	0,224	0,066	0,612	
Sedimentasyon	Atak		16,22±17,16		
		6,48±5,41 (4)	(10)	9,38±7,17 (7)	0,090
	Atak dışı	8,04±7,41 (5)	6±5,27 (2)	17,13±15,71 (9,5)	0,058
	² p	0,480	0,033*	0,401	

¹Kruskal Wallis Test

²Wilcoxon sign test

*p<0.05

5. TARTIŞMA

MS genç erişkinlerin travma dışı en sık özürllük nedenidir(45). Çevresel faktörlerin doğal sebeplerle değişimi ve genetik etmenlerin birlikteliğiyle MS gibi otoimmün hastalıkların görülme sıklığını artırmaktadır(113). RRMS’ te atak sırasında vücut fonksiyonlarını sürdürememe genç erişkinlerde depresyona ve artmış suisid riskine, sekel bıraktığında ise fonksiyonelliği kalıcı olarak yok edip iş gücünün azalmasına neden olmaktadır(37). Biz bu çalışmada özellikle atak teşhisini güçlendirecek, atak-psödoatak ayrımını sağlayacak, nörolojik muayeneye ek olarak kullanılabilir pratik, güncel ve fonksiyonel biyobelirteçler bulmayı hedefledik. Ekim 2020- Ekim 2021 tarihleri arasında Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniğine başvuran klinik muayene ile atak döneminde bulunduğu tespit edilen MS tanılı toplam 40 hasta çalışmaya dahil edilmiş, atak esnasında tedavi öncesi dönemde ve aynı hastaların remisyon zamanlarında serum NSE, S100B, CRP, ESH değerleri ile EDSS ölçümleri, demografik ve klinik bilgileri karşılaştırılmıştır.

Olgularımızın yaş ortalamaları 35.48 olarak saptanmış, PPMS grubundaki olguların MS başlangıç yaş ortalaması(42.17 yıl) ise RRMS grubundaki olgulardan(29.5 yıl) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ileri bulunmuştur. PPMS ve RRMS alt tiplerinin MS başlangıç yaşları literatürle uyumlu izlenmiştir(1). Literatür örneklerine bakıldığında; Lyon’ un çalışmasında PPMS başlangıç yaşı 37.3, Thompsen ve arkadaşlarının çalışmasında 43.6, Leibowitch ve arkadaşlarının çalışmasında ise 40 yaş olarak ortalamalar bildirilmiş(32)(51) ve örneklemimizin yaş ortalamaları ile örtüşmüştür.

Cinsiyet dağılım oranında; RRMS grubunda kadın oranı yüksekken (%79.4), PPMS grubunda erkek oranı (%66.7) yüksek saptanmıştır. Progresif seyreden formlarda literatürde cinsiyet baskınlığı olmayıp(32), PPMS grubumuzdaki genel bilgidен farklılığa kişi sayısının az olması neden olmuş olabilir.

VKİ dağılımları; cinsiyet ve MS alt tipleri ile karşılaştırılmış, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu konuda yapılan çalışmalara bakıldığında; cinsiyet ve VKİ arasında karşılaştırmaya rastlanmamış olup, demografik olarak belirtilen rakamlardan 2019 yılında yayınlanan bir çalışmada VKİ ortalamaları erkeklerde 28.5, kadınlarda 28.9, tüm grupta 28.8 bulunmuş(50), 2016 yılında yayınlanan bir başka çalışmada ise erkeklerde 28.1, kadınlarda 26.9, tüm grupta ortalama 27.3 bulunmuştur(114). Hastalarımızın VKİ alt grup dağılım oranları, literatürdeki 2083 RRMS hastası ile yapılan geniş kapsamlı bir çalışmadakine benzer dağılım göstermiştir(50).

MS başlangıç semptomları değerlendirildiğinde; optik nörit ve duysal yakınmalarla başlangıç literatüre göre daha sık iken, motor semptomlarla başlangıç daha az sıklıkta tespit edilmiştir(57). Bu farklılığın örneklem sayısının azlığı sebebiyle olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda MS başlangıç semptomları ile MS başlangıç yaşı arasında istatistiki olarak ilişki kurulamamıştır fakat literatürdeki verilere göre yorumlanacak olursa; çalışmamızdaki diplopi ve optik nörit gibi klinik başlangıçlar daha erken yaş ortalamasına sahipken, motor tutulumlu klinik başlangıç literatürle uyumlu şekilde en ileri yaş ortalamasına sahipti. 2020 yılında yayınlanan bir çalışmada hastalık başlangıç yaşına göre, toplamda 2627 MS hastasının başlangıç semptomları sınıflandırılmış ve erken başlangıçlı(10-18 yaş) MS grubunda görsel semptomlar ve beyin sapı tutulumunun yüksek oranda, erişkin başlangıçlı(19-50 yaş) MS grubunda duysal semptomla başlangıcın yüksek oranda, geç başlangıçlı(51+ yaş) MS grubunda ise motor tutulumla başlangıcın yüksek oranda olduğu bildirilmiştir(115). Bizim olgularımız da literatürdekine benzer dağılım göstermiş fakat başlangıç yaşları sayı azlığı sebebiyle bu çalışmadaki gibi alt gruplara ayıramamıştır.

Atak belirtileri açısından grubumuz incelendiğinde; RRMS grubunda, motor belirtiler ilk sırada yer alırken, duysal belirtilerle optik nörit bu sırayı takip etmiştir. RRMS’ te yapılan bir çalışmada en sık atak bulgularını beyinsapı/ serebellum, spinal kord tutulumu ve optik nörit grubunda gözlemlemişler, hemisferik ataklar görece daha az saptanmıştır(116). Bizim bulgularımız literatürden farklı olarak motor grup ağırlıktaydı. Çalışmanın Covid-19 salgın döneminde yapılmış olması ve örneklem sayımızın kısıtlı olması bu farklılığa neden olmuş olabilir. PPMS grubunda ise yine motor belirtiler ve beyin sapı tutulumları klinik başvuruda dikkati çekmektedir. PPMS hastalarında motor belirtilerin ağırlıklı olarak klinik tablodan sorumlu olduğu bilinen bir bilgi olup bulgumuz literatür ile uyumlu gözlenmiştir(1).

Motor grubunun atak esnasındaki EDSS skoru, duysal gruptan anlamlı şekilde yüksek bulunmuş olması EDSS skorlamasının temelde özürlülük üzerine kurulması ve duysal belirtilerin görece subjektif olmasından kaynaklanmıştır. Diğer atak tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Beyin sapı, duysal, motor ve optik nöritle atak geçiren hastaların; atak dönemindeki EDSS skoruna göre atak dışı dönemde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı iken, spinal atak grubuna dahil ettiğimiz inkontinans ve miyelit kliniğindeki hastaların atak sonrası EDSS farkı anlamsız sonuç vermiştir. Bu durum öncelikle spinal ataklı grupta görece az hasta olmasının yanında bu grupta PPMS’ li hastaların varlığı ile sekel oranının yüksek olmasının yol açtığı düşünülmüştür. PPMS grubunda; atak dönemindeki EDSS skoruna göre atak dışı dönemde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamsız bulunması bu düşüncemizi desteklemektedir.

Cinsiyetler arası; atak ve atak dışı dönemlerdeki EDSS, S100B, NSE, CRP ve sedimantasyon değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Koch ve ark.’ nın 2007 yılında yayınlanan 64 MS hastasının dahil edildiği bir çalışmada, cinsiyet ile serum NSE, S100B düzeyleri arasında ilişki saptanmadığı(117) yine 2016’ da 324 MS hastasının BOS S100B değerleri incelendiğinde kadın ve erkek cinsiyet arasında anlamlı farklılık saptanmadığı belirtilmiştir(118). Bulgumuz literatür ile uyumlu gözlenmiştir.

Baktığımız biyobelirteçlerin serum seviyelerini etkileyebilecek en önemli değişkenlerden birisi de yaştır. Çalışma grubumuzun medyan yaş değeri olan 36 yaş, sınır değer olarak belirlenmiş ve kıyaslamalar bu değere göre yapılmıştır. Nihayetinde ileri yaşta gençlere göre EDSS artışı gözlenmemiş, serum NSE ve S100B azalmış, serum CRP ve sedimantasyon değerleri artmış ve tüm bu farklılıklar anlamlı olarak nitelendirilmiştir.

Literatürde de bu biyobelirteçlerin yaş ile ilişkisi incelenmiş ve pek çok çalışma yayınlanmıştır. NSE ve S100B ile ilgili Van Engelen ve ark. 1992’ de retrospektif olarak (0-92) yaş aralığında bulunan yaklaşık 1000’ e yakın hastanın BOS S100B ve NSE seviyelerini yaş ilişkisi açısından incelemiş; bu çalışmanın sonucunda, yaşa bağlı S100B ve NSE’ de yaklaşık %1’ lik bir artış olabileceğini bu belirteçlerin yaştan etkilenebileceğini , kadın ile erkek cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık olmadığını saptamışlardır(88). Akabinde; bu çalışmadaki bazı hastaların nörodejeneratif hastalıklara sahip oldukları, yaşlanmaya bağlı doğal süreçte BOS üretimi, emilimi bozulmakta(119)(120), miyelin harabiyeti ve hücre ölümü sonrası BOS’ a geçen proteinlerin temizlenememesi bu çalışmanın ek çalışmalara ihtiyacı olduğunu göstermiştir. Van Passel ve ark.’ nin yaptıkları bir başka çalışmada akut nörolojik problemleri olmayan 61 çocuğun bu sefer serum S-100B seviyelerini yaşa bağlı karşılaştırmış ve yaş ile belirgin azalma(121) olduğunu göstermişlerdir. Serum NSE ve GFAP düzeylerini çocuklarda yaşa bağlı referans değerleri bulamadıkları için karşılaştıramamışlar, 1997, 2000ve 2007 yıllarında yayınlanan 3 farklı çalışmada ya yetişkinlerde NSE ve S100B düzeylerinin yaşa bağlı değişkenlik göstermediği belirtilmiştir(86)(122)(123)(117). 2016 yılında 324 MS hastasının BOS S100B değerleri incelendiğinde yaşa göre S100B’ nin pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (118).

Sedimantasyon düzeyi ile ilgili bilgilerimiz çok daha eskiye dayanmaktadır. Yaşa göre düzeltme formülü uygulanarak sınır değerlerden bağımsız olarak kişi özelinde değerlendirilmesi gereken bir belirteç olduğu bilinmektedir. Her türlü enfeksiyon, sistemik inflamasyon, travma durumlarında serum seviyesi yükselmektedir. Literatürdeki bir çalışmada, MS hastalarının serum sedimantasyon düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır(108).

CRP, yaş ile bir miktar yükselmektedir. Sağlıklı genç bireylerde serum CRP düzeyi ortalama 1 mg/L' dir ve yaşlanma ile CRP' nin normal kişilerdeki ortalama değeri 2.0 mg/L' ye çıkar. CRP kadınlarda erkeklerden biraz daha yüksektir fakat yaş ve cinsiyet değişikliği dahil sağlıklı bireylerin %90' ında CRP < 3.0 mg/L olarak saptanır(124). Bizim çalışmamızda da CRP nin yaş ile arttığı gözlenmiştir.

Atak ve atak dışı biyobelirteç düzeylerinin diğer değişkenlerle ilişkisi

Çalışmamızın dizaynında her ne kadar objektif hale getirilmeye çalışılsa da MS atak tanısı anamnez ve nörolojik muayene ile yani subjektif olarak konulmaktadır. Olguların atak dönemindeki EDSS skorları, atak dışı dönemden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmış olması, beklenen bir sonuç olmakla birlikte biyobelirteçlerin güvenliğini de test etmek için çalışmamızda yer almıştır.

Tüm olguların atak dönemindeki EDSS skorları, atak dışı dönemden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. RRMS grubunda; atak dönemindeki EDSS skoruna göre atak dışı dönemde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı iken, PPMS grubunda anlamlı bir fark saptanmamış bu durum PPMS' in sekellerle iyileşmesine ve progresif seyretmesine bağlanmıştır. Literatürde 2018 yılında yapılan bir çalışmada bu durum belirtilerek, PPMS alt tipindeki atak ve atak dışı dönemlerdeki EDSS skorları, RRMS alt tipinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır(109).

MS patofizyolojisi hem inflamasyon hem de nörodejenerasyon tarafından yönlendirilir. İnflamatuvar demiyelinizan lezyonlar, erken hastalık fazının ve tekrarlayan-düzelen hastalık seyrinin ayırt edici özelliği iken, yaygın inflamatuvar değişiklikler ve nörodejenerasyon progresif MS' de, özellikle PPMS' de daha belirgindir(125)- NSE ve S100B nöroaksonal hasar ve gliosis süreçlerinde yükselmesi beklenir.

Olguların atak dönemindeki NSE, CRP ve sedimentasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilememişken; S100B değerleri, atak dışı dönemden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

CRP ve MS ilişkisine yönelik literatürde anlamlı ve anlamsız sonuçlanmış pek çok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardaki CRP düzeyini etkileyen kilo, vücut yapısı, ek inflamatuvar hastalıklar, enfektif bulgular, sigara, ilaç kullanımı, yaş, cinsiyet gibi pek çok değişken kontrol/standardize edilemediğinden çıkan sonuçlar da bu değişkenlere bağlı sonuçlanmıştır(106). Demirci ve ark.'nın 2016' da yayınladıkları bir çalışmada ise atak ve atak dışı RRMS' te bakılan CRP değerlerinde fark gözlenmediği belirtilmiştir(108). 2021 yılında yayınlanan bir derlemede, toplamda 6 adet çalışmanın, MS hastalarında hastalık aktivitesi ile bağlantılı olarak CRP düzeylerini değerlendirdiği ve sadece 1 çalışmada relaps hastalarında CRP düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir. Fakat bu çalışmada da CRP seviyeleri ile MRG aktivitesi ve yıllık nüks oranı gibi diğer hastalık aktivitesi ölçümleri arasında bir ilişki saptanamadığını belirtmiştir(106)(126).

Sedimentasyon düzeyinin MS ilişkisi ile ilgili Demirci ve ark.'nın 2016 yılında yayınladıkları çalışmalarında 30 atak, 70 remisyonadaki RRMS hastası ve 56 sağlıklı kontrol grubu arasında EDSS, CRP ve sedimentasyon değerlerini karşılaştırmış, atak ve atak dışı EDSS, CRP ve sedimentasyon farkı anlamsız, nötrofil/lenfosit oranı ise anlamlı sonuçlanmıştır. MS hastalarının sedimentasyon düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır(108). 2022 yılında yayınlanan bir makalede 40 atak ve ataktakilerden farklı 40 remisyon fazındaki MS hastasında atak zamanındaki kontrastlı kranial ve servikal MRG bulguları, serum prokalsitonin, yüksek duyarlıklı CRP(hc-CRP) ve ESH düzeyleri ile kıyaslanmıştır. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Atak esnasında belirtilen bulgular optik nörit/ beyinsapı ve serebellum/ piramidal tutulum/ duysal olarak 4 başlık altında toplanmış; alt grup olarak bakıldığında hc-CRP beyin sapı grubunda en yüksek, piramidal grupta en düşük seviyelerde gözlenmiştir. ESH için altgruplarda anlamlı farklılık elde edilememiş fakat kontrast tutan lezyon sayısı ile ESH düzeyleri istatistiksel olarak korelasyon göstermiştir(127). Bizim çalışmamızda MRG alınmadığı için böyle bir kıyaslama yapılmamıştır.

NSE ile MS ilişkisine yönelik 1994 yılında yapılmış bir çalışmada 21 MS hastasının serum NSE seviyesine bakılmış ve sağlıklı kontrol grubuna göre azalmış

olsa da istatistiki bir fark elde edilmemişken; 2008 yılında, klinik izole sendromlu hastalarda, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında BOS ve serumdaki NSE konsantrasyonunun azaldığı, S100B seviyelerinde ise değişiklik gözlenmediği belirtilmiştir(103). NSE' nin konsantrasyonu nöronal yoğunluğu yansıttığını(104), sonuçlarının MS' in erken evresinde aksonal kayba sekonder meydana gelen azalmış nöronal metabolik aktivite ile açıklanabileceğini belirtmişlerdir(103). Bizim hastalarımızın NSE seviyelerinde azalma tespit edilmemiştir.

S100B ve MS ile ilgili 1985 yılında yapılan bir çalışmada, atak esnasında BOS' ta bakılan S100 ve MBP düzeyleri remisyon fazına nazaran yüksek saptanmıştır(128). Missler ve ark.' nın 1997' de yaptığı bir çalışmada 6 akut atak ve 11 remisyon evresindeki MS hastasını 120 sağlıklı gönüllü ile kıyaslamış, akut atak esnasındaki serum S100 seviyesini hem remisyondakiler hem de sağlıklı gönüllülerden yüksek düzeyde bulduklarını belirtmişlerdir(122). 2011 yılında yayınlanan bir çalışmada ise 37 atak esnasındaki MS hastasının BOS değeri ile 10 gönüllü kontrol grubunun BOS değerindeki S100B ve NSE düzeyleri anlamlı derecede yüksek saptanmış(129). 2011 yılında Bartosik ve Psujek' in yaptıkları çalışmada ise; RRMS hastalarının hem serum hem BOS S100B seviyelerini, sağlıklı kontrol grubundan yüksek düzeyde olduğunu belirtmişlerdir(130). 2016' da 300 MS hastası ile atak ve remisyon karşılaştırması yapan bir çalışma, BOS S100B değerlerinin atak ve remisyon fazları arasında anlamlı farklılık göstermediğini ifade etmişlerdir(118). Literatürde bahsedilen çalışmaların bazıları bizim çalışmamızla uyumlu iken bazıları çelişmektedir. Maalesef ki bu durum yaş, cinsiyet, obezite durumu, ilaç kullanımı, hemoliz, minör travmalar, numunelerin alınış şekli ve bekleme süresi gibi pek çok sebeple biyobelirteçlerin seviyesi değişebilmekte, net bir sonuç elde edilmesini kısıtlamaktadır.

Bu sonuç çok farklı açılardan değerlendirilebilir. Örneğin; CRP ve ESH periferik inflamasyon belirteçleri olup önceki çalışmalarda MS' li hastalarda sağlıklı kontrollere göre yüksek oranda gözlemlendikleri biliniyorken(106)(127), MS grubunun atak şüphesi halinde CRP ve ESH yüksek ise ilk akla psödoatak durumu gelmektedir. Altta yatan enfeksiyon ve periferik inflamasyon durumunun varlığı gözden geçirilerek hastalar tedavi edilmektedir. Bu belirteçlerin artmamış olması süreçte karşılaşılabilecek psödo atakların dışlanmış olabileceğini düşündürmüştü, hastaların “atak” teşhisini güçlendirmiştir.

Belki de MS ataklarında sadece tek bir belirteç aramak yerine; periferik inflamasyonu gösteren bu belirteçlerin artmaması, S100B gibi santral inflamatuvar belirteçlerin ise yüksek olması ve S100B' nin travma ya da nöronal gövde hasarı sebebiyle yükselmediğinden emin olmak için de NSE' nin artmaması gerektiğini düşünebilir, klinik şüphemizi birkaç belirteci aynı anda değerlendirerek güçlendirebiliriz. 2021 yılında yayınlanan bir derlemede, toplamda 6 adet çalışmanın, MS hastalarında hastalık aktivitesi ile bağlantılı olarak CRP düzeylerini değerlendirdiği ve sadece 1 çalışmada relaps hastalarında CRP düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir. Fakat bu çalışmada da CRP seviyeleri ile MRG aktivitesi ve yıllık nüks oranı gibi diğer hastalık aktivitesi ölçümleri arasında bir ilişki saptanamadığını belirtmiştir. Yine aynı derleme, “ Bisgaard ve arkadaşlarına göre; CRP, MS için makul bir biyobelirteç olamasa bile, yine de glukokortikoid tedavisinden fayda görebilecek gerçek nüksler ile glukokortikoidlerden kaçınılması gereken enfeksiyon kaynaklı kötüleşme (psödorelapslar) arasında ayırım yapmaya yardımcı olabilir” önerisini vurgulamıştır(106)(126).

RRMS & PPMS Karşılaştırması:

RRMS grubunda; atak dönemindeki S100B değerlerine göre atak dışı dönemde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı iken NSE, CRP ve sedimentasyon değerlerinin değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. PPMS grubunda ise biyobelirteçler anlamlı değişiklik göstermemiştir.

PPMS ve RRMS alt tipleri arasında atak ve atak dışı dönemlerdeki S100B, NSE, CRP ve sedimentasyon değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.

Petzold ve ark.' nın yaptığı bir çalışmada RRMS hastalarında BOS' tan bakılan S100B değerleri, diğer MS tipleri ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır(77). 2008 ve 2016' da yapılan çalışmalarda ise KIS ve RRMS grupları arasında S100B düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır(103)(118). 2007' deki çalışmada serum NSE en düşük PPMS grubunda en yüksek RRMS

grubunda saptanmış fakat PPMS ile RRMS grupları arası anlamlı farklılık elde edilemediği belirtilmiştir(117).

NSE' nin literatürde PPMS grubunda düşük RRMS grubunda daha yüksek saptanması; kronik progresyonun olduğu, alevlenmenin hafif ya da hiç olmadığı klinik gidişli MS gruplarında nöron rezervinin azalması ya da belirtecin salınımını tetikleyecek faktörlerin uyarım şiddetinin yetersiz olması yol açmış olabilir. RRMS atak alevlenmesinde stabil bir regresyon sürecinden aktiflenmiş bir kaskadın başlamış olması belki de hücreleri daha fazla uyararak inflamasyon belirteci olarak da kullanılabileceğini düşündürmektedir.

RRMS grubunun atak kliniği alt grupları arasında; atak ve atak dışı dönemlerdeki EDSS skorları, NSE, S100B, CRP ve sedimantasyon değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu konudaki literatür verileri kısıtlı olsa da 2016' daki çalışma bizim verilerimizle uyumlu gözlenmiştir. KIS grubunun atak bulguları optik nörit/ beyin sapı/ spinal/ piramidal olarak 4 gruba ayrıldığında S100B değerleri açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiş olduğu bildirilmiştir(118).

EDSS Farkının Değerlendirmesi:

Çalışmamız prospektif hasta takibini içermediği için hastalarda progresyon takibi yapılmamıştır. Çalışmamızda EDSS ölçeği nörolojik muayene bulgularının değerlendirilmesi için kullanılmıştır. EDSS' nin, progresyonu ve özürlülüğü belirlemede kullanıldığı bilinmektedir fakat atak ve remisyon arasındaki EDSS değişiminin MS atak dönemi ile ilişkisine baktığımızda;

Çalışmamızda yaş, cinsiyet, MS başlangıç yaşı ve VKİ düzeyi ile EDSS fark değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulamadık. Bu konuda literatüre bakıldığında ise 2008 yılında Rejdak ve ark.'nın yaptığı çalışmanın bizim verilerimizle benzerlik taşıdığı gözlemlendi. RRMS' li hastaların atakta ve ataktan 6-8 hafta sonra remisyonunda iken bakılan EDSS, BOS S100B ve ferritin değerleri karşılaştırılmış, BOS S100B düzeyi atak esnasında remisyon fazına göre anlamlı artış gösterirken, EDSS düşüşü ile anlamlılık bulunmamış(131).

İlaç Gruplarının Biyobelirteçlerle İlişkisi:

İlaç grupları arasında atak ve atak dışı dönemlerdeki EDSS, S100B, NSE, CRP değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

İlaç kullanmayan kişilerin atak dönemindeki S100B değerleri, 1.basamak ilaç kullanan ve 1.basamak dışı ilaç kullanan kişilerden anlamlı şekilde düşüktür. NSE değerleri açısından 1.basamak dışı ilaç kullanan kişilerin atak dönemindeki NSE değerleri, ilaç kullanmayan kişilerden anlamlı şekilde daha yüksek gözlenmiştir.

Literatüre bakıldığında; 64 MS hastasından sadece 8 hastanın INF-B kullanmakta olup, diğerleri ilaç almamakta iken serum NSE, S100B ile bu ilacı kullanan ve kullanmayanlar arasında yapılan karşılaştırmada farklılık gözlenmemiştir(117). Bartosik- Psujek' in yaptıkları çalışmada ise hem serum hem BOS S100B seviyeleri karşılaştırılmış, sağlıklı kontrole göre MS hastalarında anlamlı yüksek saptanmışken aynı grubun mitoksantrone tedavisi ile 2 yıl sonra bakılan serum S100B seviyelerinde tedavi sonrası öncesine göre anlamlı derecede azalma tespit edilmiş fakat bu değişim EDSS düzeyi ile korelasyon göstermemiş olduğu belirtilmiştir(130) Yine 2015 de yapılan başka bir çalışmada immün modülatör tedavi alan 204 hasta ile kullanmayan 146 hastanın serum NSE düzeyleri kıyaslanmış ve anlamlı farklılık saptanmış. EDSS skoru 6' nın üzeri ve altı olarak yapılan kıyaslamada anlamlı fark elde edilmemiş, fakat yine PPMS ile RRMS arasında serum NSE düzeyinde anlamlı farklılık saptanmış(125).

Obezitenin Sonuçlar İle İlişkisi

Normal kilolu kişilerin hem atak hem de atak dışı dönemindeki CRP düzeyleri, kilolu ve obez kişilerden anlamlı şekilde düşüktür. Kilolu ve obez kişiler arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Literatürde bu bilgiyi destekleyen pek çok çalışma ve derleme mevcuttur(132)(133). 1999 yılında yayınlanan bir makalede yapılan çalışmalarda aşırı kiloluluk ve obezitenin CRP değerlerini yükselttiği görülmüştür(133)(132). Aynı çalışmanın verileri yaş kısıtlaması yapılarak, 17 ila 39 yaşları arasındaki genç yetişkinler arasında yapılan değerlendirmede bile VKİ yüksekliği, yüksek CRP konsantrasyonları ile ilişkili saptanmış. Bu bulgular, aşırı kilolu ve obez kişilerde düşük dereceli sistemik bir enflamasyonun sebat ettiğini

düşündürmüştür(133). Onat ve arkadaşları yaptıkları araştırmalarda abdominal obezitenin serumdaki CRP ve insülin düzeyini arttırdığını saptamışlardır(134).

Obez grup hariç, normal kiloda ve kilolu kişilerde; atak dönemindeki S100B değerine göre atak dışı dönemde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Obez bireylerde gelişen bu anlamsız düşüş yağ dokusundan salınan S100B nin sürekli kanda var olduğunu ve inflamasyonu sürdürdüğünü düşündürmektedir. S100B, toll benzeri reseptör 4 ve/veya gelişmiş glikasyon son ürünleri ligasyonu için reseptör aracılığıyla obeziteyi teşvik eden makrofaj bazlı inflamasyonun patofizyolojisinde yer almıştır. S100B' nin serum seviyeleri, insülin direnci/tip 2 diyabet, metabolik risk skoru ve yağ hücresi boyutu ile ilişkilidir. Yine de, salgılanan S100B' nin kahverengi adipoz dokudaki sempatik lifler üzerinde nörotrofik etkiler gösterdiği ve bunun beyaz adipoz dokuya göre daha geniş sempatik innervasyonuna katkıda bulunduğu görülmektedir(135).

Obezite ve özürllük:

VKİ kategorizasyonuna göre, hastaların atak dışı EDSS düzeyleri ve atak-remisyon arasındaki EDSS değişimi ile karşılaştırılmış her iki durum için de istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Yeni yayınlanan bir çalışma ise hastalığın başlangıcındaki obezite varlığının, başlangıçta ve 2, 4 ve 6 yıllık takipte daha yüksek özürllük ile ilişkili olduğunu keşfetmişlerdir(114). Bu durum obezite ve MS ilişkisinin önemini hala koruduğunu ve değiştirilebilir risk faktörlerine dikkat edilmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Siokas ve ark. yaptıkları bir çalışmanın doğrusal veri analizi sonuçlarında, VKİ' nin RRMS başlangıç yaşı ile korele olduğunu ortaya koymuşlar, daha spesifik olarak her 1 VKİ birimlik artışın başlangıç yaşında 0.255 yıl azalttığını keşfetmişlerdir(136). Bizim çalışmamızın verilerinde ise kadınlar ve erkekler arasında VKİ dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Hasta sayılarının VKİ' lerini eşitlemeye ve kıyaslamaya uygun olmaması karşılaştırmamızı kısıtlamıştır. 2016' da yapılan bir çalışmada ise EDSS kadınlarda VKİ ile artarken, erkeklerde ters yönde gözlendiği, yaş ile VKİ arasında korelasyon saptanmadığı ve 891 MS hastasının RRMS/ SPMS alt kümesi için de bu bağlamın geçerli olduğu belirtilmiştir(137).

Yine aynı çalışmada yaşa göre VKİ artışı sağlıklı gönüllülerde gözlenmekte iken MS hastalarında böyle bir artış gözlenmediği fark edilmiş, MS hastalarının yaşa göre VKİ'lerinin sağlıklı gönüllülere göre zaten daha yüksek saptanmış olduğu belirtilmiştir(137). Aslında, MS hastalarında da genel popülasyondan bekleneceği gibi yaşa bağlı vücut kitle indeksleri arttığı fakat bu artışın küçük bir boylamsal artış gösterdiği, hastalık aktivite şiddeti ile kadın cinsiyet arasında anlamlı korelasyon mevcutken erkeklerde bu benzerlik gözlenmemesi kadındaki yağ doku oranının proinflatuar etkisi ile ilgili olabileceği düşünüldüğü belirtilmiştir(137). Biz de çalışmamızda bu bağlamı hedef almış yaş, cinsiyet, MS başlangıç yaşı, EDSS değişimi verilerini VKİ ile karşılaştırdık. Anlamlı sonuç elde edilememesini aynı hastaların kesitsel değerlerinin birbirleri ile karşılaştırılmasına bağlı geliştiğini, hasta sayısının artırılarak hastaların yıllarca kilo ve EDSS takibinin yapılması sonrası değerlendirmenin daha sağlıklı bir bağlamı ortaya çıkaracağı düşünülmüştür.

Çalışmamızın kısıtlılıklarını özellikle hasta sayısının az olması oluşturmuştur. Bu sebepten atak klinikleri ve MS başlangıç klinikleri ile ilişkilendirme kısıtlı yapılabilmiş, ilaç kullanımları gruplandırılarak değerlendirmeye alınabilmektedir. Hastaların sigara kullanımı sorgulanmamış inflamasyon belirteçleri ve MS üzerindeki etkisi değerlendirilememiştir. Hastaların vitamin D düzeyleri çalışmada kapsanmamış bu da obezite ile ilişkiyi tartışmada kısıtlılık oluşturmuştur.

6.SONUÇ

Çalışmamızın en önemli sonucu RRMS grubunda S100B' nin atak biyobelirteci olarak kullanılabileceğidir. S100B artışına diğer belirteçlerimizin eşlik etmemesi diğer patolojik olayların ve psödo-atak durumlarını dışlayarak MS atak kliniğini destekliyor olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Bu çıkarımın daha kapsamlı ve büyük örneklem sayısına sahip çalışmalarla değerlendirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. claire s. riley, çev: sıla usar incirli. Demiyelinizan ve enflamatuvar hastalıklar. In: MERRITT NÖROLOJİ 13TÜRKÇE BASKI. 13th ed. 2020. p. 593–615.
2. Kantarci O, Siva A, Eraksoy M, Karabudak R, Sütlaş N, Ağaoğlu J, et al. Survival and predictors of disability in Turkish MS patients. Turkish Multiple Sclerosis Study Group (TUMSSG). Neurology [Internet]. 1998 [cited 2022 Dec 14];51(3):765–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9748024/>
3. World Population Prospects - Population Division - United Nations [Internet]. [cited 2022 Dec 13]. Available from: <https://population.un.org/wpp/>
4. Correale J, Farez MF. The Role of Astrocytes in Multiple Sclerosis Progression. Front Neurol [Internet]. 2015 [cited 2022 Dec 16];6(Aug). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26347709/>
5. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. Eur J Neurol. 2019 Jan 1;26(1):27–40.
6. Murray TJ. The history of multiple sclerosis: the changing frame of the disease over the centuries. J Neurol Sci [Internet]. 2009;277(SUPPL. 1):S3–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-510X\(09\)70003-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-510X(09)70003-6)
7. Orrell Richard W. Multiple sclerosis: the history of a disease. J R Soc Med. 2005;98(10):42–5902-42–5902.
8. Miller A, Lublin F, Coyle PK. Multiple Sclerosis in Clinical Practice [Internet]. 2003rd ed. Multiple Sclerosis in Clinical Practice. CRC Press; 2003 [cited 2021 Sep 26]. 103–29 p. Available from: <https://www.taylorfrancis.com/books/mono/10.1201/9780367804442/multiple-sclerosis-clinical-practice-aaron-miller-fred-lublin-patricia-coyle>
9. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. Lancet Neurol [Internet]. 2010;9(5):520–32. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70064-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70064-8)
10. Bendszus M. Inflammatory Diseases of the Brain. In: Hähnel S, editor. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009 [cited 2021 Sep 25]. p. 3–18. (Medical Radiology). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-76660-5>
11. J H, S T, DS Y. Epidemiology of Multiple Sclerosis. Neurol Clin [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2021 Sep 25];34(4):919–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27720001/>
12. Türk Börü Ü, Taşdemir M, Güler N, Dilaver Ayık E, Kumaş A, Yildirim S, et al. Prevalence

- of multiple sclerosis: Door-to-door survey in three rural areas of coastal black sea regions of Turkey. *Neuroepidemiology*. 2011 Dec;37(3–4):231–5.
13. Börü ÜT, Alp R, Sur H, Gül L. Prevalence of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, Istanbul, Turkey. *Neuroepidemiology* [Internet]. 2006 Jul [cited 2022 Dec 14];27(1):17–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16770082/>
 14. H L. Pathophysiology of inflammation and tissue injury in multiple sclerosis: what are the targets for therapy. *J Neurol Sci* [Internet]. 2011 Jul 15 [cited 2021 Sep 25];306(1–2):167–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20719338/>
 15. CJ W, GC E. Susceptibility to multiple sclerosis: interplay between genes and environment. *Curr Opin Neurol* [Internet]. 2000 [cited 2021 Sep 25];13(3):241–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10871246/>
 16. Consortium TIMSG. Risk Alleles for Multiple Sclerosis Identified by a Genomewide Study. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa073493> [Internet]. 2009 Oct 9 [cited 2021 Sep 25];357(9):851–62. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa073493>
 17. T O, LF B, L A. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2017 Dec 28 [cited 2021 Sep 25];13(1):26–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27934854/>
 18. MA H, MJ O, A A. Cigarette smoking and incidence of multiple sclerosis. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2001 Jul 1 [cited 2021 Sep 25];154(1):69–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11427406/>
 19. Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci* 2001 222 [Internet]. 2001 [cited 2021 Sep 25];22(2):117–39. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s100720170011>
 20. IA van der M, AL P, T D, L B, R S, BV T, et al. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *BMJ* [Internet]. 2003 Aug 9 [cited 2021 Sep 25];327(7410):316. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12907484/>
 21. B B, A B-O, DL A, D S, S N, M M, et al. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol* [Internet]. 2011 May [cited 2021 Sep 25];10(5):436–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21459044/>
 22. Gold R, Linington C, Lassmann H. Understanding pathogenesis and therapy of multiple sclerosis via animal models: 70 Years of merits and culprits in experimental autoimmune encephalomyelitis research. *Brain*. 2006;129(8):1953–71.
 23. H L. Mechanisms of inflammation induced tissue injury in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*

- [Internet]. 2008 Nov 15 [cited 2021 Sep 25];274(1–2):45–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18495163/>
24. Hernández-Pedro NY, Espinosa-Ramirez G, De La Cruz VP, Pineda B, Sotelo J. Initial immunopathogenesis of multiple sclerosis: Innate immune response. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013.
 25. Minagar A, Jy W, Jimenez JJ, Alexander JS. Multiple sclerosis as a vascular disease. *Neurol Res*. 2006;28(3):230–5.
 26. Kale N. DT. Multipl sklerozun immunopatogenezi, nöroinflamasyon, demyelinizasyon, remyelinizasyon, nörodejenerasyon ve aksonal kayıp. *Türkiye Klin*. 2020;Multipl Sk:1–4.
 27. M E. Multipl Skleroz ve diğer myelin hastalıkları. In: *Nöroloji Temel Kitabı* (1 baskı). istanbul; 2013. p. 1111–41.
 28. BD T, PK S. Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* [Internet]. 2009 Mar [cited 2021 Sep 25];8(3):280–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19233038/>
 29. Derfuss T, Linington C, Hohlfeld R, Meinl E. Axo-glial antigens as targets in multiple sclerosis: implications for axonal and grey matter injury. *J Mol Med (Berl)*. 2010 Aug;88(8):753–61.
 30. Geurts JJG, Barkhof F. Grey matter pathology in multiple sclerosis. *Rev Neurol Argentina*. 2009;1(2):161.
 31. Tillema J-M, Weigand SD, Mandrekar J, Shu Y, Lucchinetti CF, Pirko I, et al. In vivo Detection of Connectivity Between Cortical and White Matter Lesions in Early MS. *Mult Scler* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2021 Sep 26];23(7):973. Available from: </pmc/articles/PMC5344755/>
 32. DH M, SM L. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol* [Internet]. 2007 [cited 2021 Oct 3];6(10):903–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17884680/>
 33. Navikas V, Link H. Review: cytokines and the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neurosci Res*. 1996 Aug;45(4):322–33.
 34. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*. 2000 Jun;47(6):707–17.
 35. Kalincik T, Buzzard K, Jokubaitis V, Trojano M, Duquette P, Izquierdo G, et al. Risk of relapse phenotype recurrence in multiple sclerosis. *Mult Scler* [Internet]. 2014 Oct 19 [cited 2022 Dec 18];20(11):1511–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24777276/>

36. Thompson AJ, Baranzini S, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple Sclerosis. *Lancet*. 391:: 1622-36.
37. Boz C. DT. Multipl skleroz tanısı; Semptomatoloji ve güncel tanı kriterleri. *Türkiye Klin*. 2020;(Multipl Skleroz):5–12.
38. Hunter SF. Overview and diagnosis of multiple sclerosis. *Am J Manag Care*. 2016;22(6):s141–50.
39. Foong J, A.Ron M. Neuropsychiatry: Cognition and Mood Disorders. In: W. Ian McDonald, Noseworthy JH, editors. *Multiple Sclerosis 2*. 2003. p. 115–24.
40. Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL, Bradley WG. Bradley's neurology in clinical practice-Türkçe. 5th Editio. Tan E ÖS, editor. ANKARA; 2016. 1583–1613 p.
41. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162–73.
42. Håkansson I. Biomarkers and Disease Activity in Multiple Sclerosis: A cohort study on patients with clinically isolated syndrome and relapsing remitting multiple sclerosis.
43. Öge AE, Baykan B, Bilgiç B. itf nöroloji ders kitabı [Internet]. 2020 [cited 2022 Dec 10]. Available from: <http://www.itfnoroloji.org/ekitap.htm>
44. Kuhle J, Disanto G, Dobson R, Adiutori R, Bianchi L, Topping J, et al. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study. *Mult Scler*. 2015;21(8):1013–24.
45. Arduç Akçay A, Altıntaş A, Duman T. Multipl skleroz spektrumu. *Türkiye Klin*. 2020;1(Multipl Skleroz):48–56.
46. Vukusic S, Confavreux C. Prognostic factors for progression of disability in the secondary progressive phase of multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2003;206(2):135–7.
47. W. Ian McDonald, FRCP, Alistair Compston F, Gilles Edan M, Goodkin D, Hans-Peter Hartung M, Fred D. Lublin M, Henry F. McFarland, MD, Donald W. Paty M, 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.
48. Zeydan B, Kantarci OH. Progressive Forms of Multiple Sclerosis: Distinct Entity or Age-Dependent Phenomena. *Neurol Clin*. 2018 Feb 1;36(1):163–71.
49. R G, JS W, MP A, G C. Evolving expectations around early management of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* [Internet]. 2010 [cited 2021 Oct 3];3(6):351–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21179596/>

50. FBS B, NR T, DS C. Prognostic factors of disability in relapsing remitting multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord [Internet]. 2019 May 1 [cited 2021 Oct 3];30:9–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30711764/>
51. AJ T, CH P, DH M, WI M, B B, X FMM, et al. Primary progressive multiple sclerosis. Brain [Internet]. 1997 [cited 2021 Oct 3];120 (Pt 6)(6):1085–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9217691/>
52. Sand IK, Krieger S, Farrell C, Miller AE. Diagnostic uncertainty during the transition to secondary progressive multiple sclerosis: <http://dx.doi.org/10.1177/1352458514521517> [Internet]. 2014 Feb 3 [cited 2021 Oct 3];20(12):1654–7. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458514521517?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
53. Oyar O. Magnetik Rezonans Görüntüleme (Mrg)’Nin Klinik Uygulamaları Ve Endikasyonları. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg. 2008;5(2):31–40.
54. Okuda DT, Mowry EM, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, Hauser SL, et al. Incidental mri anomalies suggestive of multiple sclerosis: The radiologically isolated syndrome. Neurology. 2009;73(20):1714.
55. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology [Internet]. 1983 [cited 2022 Dec 19];33(11):1444–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6685237/>
56. Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği [Internet]. [cited 2022 Dec 19]. Available from: <https://www.fronline.com/genisletilmis-ozurluluk-durumu-olcegi/>
57. Türkiye multipl skleroz çalışma grubu. Multipl Skleroz Tani ve Tedavi Kılavuzu. 2018. 9–25 p.
58. Duman T. Türkiye Klinikleri Nöroloji. Türkiye Klin. 2020;NÖROLOJİ Ö(MULTIPL SKLEROZ):100–54.
59. Ekmekci Ö. DT. Multipl skleroz; prognoz ve belirteçler. Türkiye Klin. 2020;Multipl Sk(1):41–7.
60. Freedman M, Dosemeci M, Alavanja MCR. Mortality from multiple sclerosis and exposure to residential and occupational solar radiation: a case-control study based on death certificates. Occup Env Med. 2000;57:418–21.
61. Miller DM, Weinstock-Guttman B, Béthoux F, Lee J-C, Beck G, Block V, et al. A meta-analysis of methylprednisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations. Mult Scler [Internet]. 2000 Aug [cited 2022 Dec 9];6(4):267–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10962547/>

62. Miller H, Newell DJ, Ridley A. Multiple sclerosis. Treatment of acute exacerbations with corticotrophin (A.C.T.H.). *Lancet* (London, England) [Internet]. 1961 Nov 18 [cited 2022 Dec 9];2(7212):1120–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14474011/>
63. Arnason BG, Berkovich R, Catania A, Lisak RP, Zaidi M. Mechanisms of action of adrenocorticotrophic hormone and other melanocortins relevant to the clinical management of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* [Internet]. 2013 [cited 2022 Dec 9];19(2):130–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23034287/>
64. Corboy JR, Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Comment on 2018 American Academy of Neurology guidelines on disease-modifying therapies in MS. *Neurology* [Internet]. 2018 Jun 12 [cited 2022 Dec 9];90(24):1105. Available from: <https://mayoclinic.pure.elsevier.com/en/publications/comment-on-2018-american-academy-of-neurology-guidelines-on-disea>
65. Ziemann U, Wahl M, Hattingen E, Tumani H. Development of biomarkers for multiple sclerosis as a neurodegenerative disorder. *Prog Neurobiol* [Internet]. 2011 Dec [cited 2022 Dec 11];95(4):670–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21524682/>
66. Engelhardt B, Ransohoff RM. The ins and outs of T-lymphocyte trafficking to the CNS: anatomical sites and molecular mechanisms. *Trends Immunol* [Internet]. 2005 Sep [cited 2022 Dec 16];26(9):485–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16039904/>
67. Bielekova B, Martin R. Development of biomarkers in multiple sclerosis. *Brain* [Internet]. 2004 [cited 2022 Dec 16];127(Pt 7):1463–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15180926/>
68. Giovannoni G. Multiple sclerosis cerebrospinal fluid biomarkers. *Dis Markers* [Internet]. 2006 [cited 2022 Dec 16];22(4):187–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17124340/>
69. Rieckmann P, Altenhofen B, Riegel A, Baudewig J, Felgenhauer K. Soluble adhesion molecules (sVCAM-1 and sICAM-1) in cerebrospinal fluid and serum correlate with MRI activity in multiple sclerosis. *Ann Neurol* [Internet]. 1997 [cited 2022 Dec 16];41(3):326–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9066353/>
70. Rosenberg GA. Matrix metalloproteinases and neuroinflammation in multiple sclerosis. *Neuroscientist* [Internet]. 2002 Dec [cited 2022 Dec 16];8(6):586–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12467380/>
71. Sellebjerg F, Sørensen TL. Chemokines and matrix metalloproteinase-9 in leukocyte recruitment to the central nervous system. *Brain Res Bull* [Internet]. 2003 Aug 15 [cited 2022 Dec 16];61(3):347–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12909304/>

72. Avsar T, Korkmaz D, Tütüncü M, Demirci NO, Saip S, Kamasak M, et al. Protein biomarkers for multiple sclerosis: semi-quantitative analysis of cerebrospinal fluid candidate protein biomarkers in different forms of multiple sclerosis. *Mult Scler* [Internet]. 2012 [cited 2022 Dec 16];18(8):1081–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22252467/>
73. Madeddu R, Farace C, Tolu P, Solinas G, Asara Y, Sotgiu MA, et al. Cytoskeletal proteins in the cerebrospinal fluid as biomarker of multiple sclerosis. *Neurol Sci* [Internet]. 2013 Feb [cited 2022 Dec 16];34(2):181–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22362332/>
74. Mi S, Blake Pepinsky R, Cadavid D. Blocking LINGO-1 as a therapy to promote CNS repair: from concept to the clinic. *CNS Drugs* [Internet]. 2013 Jul [cited 2022 Dec 16];27(7):493–503. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23681979/>
75. Brettschneider J, Petzold A, Junker A, Tumani H. Axonal damage markers in the cerebrospinal fluid of patients with clinically isolated syndrome improve predicting conversion to definite multiple sclerosis. *Mult Scler* [Internet]. 2006 Apr [cited 2022 Dec 16];12(2):143–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16629417/>
76. Rejdak K, Petzold A, Kocki T, Kurzepa J, Grieb P, Turski WA, et al. Astrocytic activation in relation to inflammatory markers during clinical exacerbation of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neural Transm*. 2007 Aug;114(8):1011–5.
77. Petzold A, Eikelenboom MJ, Gveric D, Keir G, Chapman M, Lazeron RHC, et al. Markers for different glial cell responses in multiple sclerosis: clinical and pathological correlations. *Brain* [Internet]. 2002 [cited 2022 Dec 16];125(Pt 7):1462–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12076997/>
78. Tumani H, Teunissen C, Süßmuth S, Otto M, Ludolph AC, Brettschneider J. Cerebrospinal fluid biomarkers of neurodegeneration in chronic neurological diseases. *Expert Rev Mol Diagn*. 2008 Jul;8(4):479–94.
79. Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W. The S100 protein family: history, function, and expression. *Brain Res Bull* [Internet]. 1995 [cited 2022 Dec 10];37(4):417–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7620916/>
80. Lam AGM, Koppal T, Akama KT, Guo L, Craft JM, Samy B, et al. Mechanism of glial activation by S100B: involvement of the transcription factor NFκB. *Neurobiol Aging*. 2001 Sep 1;22(5):765–72.
81. Pinto SS, Gottfried C, Mendez A, Gonçalves D, Karl J, Gonçalves CA, et al. Immunocontent and secretion of S100B in astrocyte cultures from different brain regions in relation to morphology. *FEBS Lett* [Internet]. 2000 Dec 15 [cited 2022 Dec 11];486(3):203–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11119704/>

82. Kaczor-Urbanowicz KE, Martin Carreras-Presas C, Aro K, Tu M, Garcia-Godoy F, Wong DTW. Saliva diagnostics - Current views and directions. *Exp Biol Med* (Maywood) [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2022 Dec 10];242(5):459–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27903834/>
83. Wild D, Davies C. Immunoassay fundamentals. Wild D, editor. *Immunoassay Handbook: Theory and Applications of Ligand Binding, ELISA and Related Techniques* [Internet]. 2013 [cited 2022 Dec 10];1-26 pp. Available from: <https://www.perlego.com/book/1827207/the-immunoassay-handbook-theory-and-applications-of-ligand-binding-elisa-and-related-techniques-pdf>
84. Barateiro A, Afonso V, Santos G, Cerqueira JJ, Brites D, van Horssen J, et al. S100B as a Potential Biomarker and Therapeutic Target in Multiple Sclerosis. *Mol Neurobiol* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2022 Dec 16];53(6):3976–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26184632/>
85. Langeh U, Singh S. Targeting S100B Protein as a Surrogate Biomarker and its Role in Various Neurological Disorders. *Curr Neuropharmacol* [Internet]. 2021 Aug 9 [cited 2022 Dec 16];19(2):265. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/348033985/>
86. Lamers KJB, Vos P, Verbeek MM, Rosmalen F, Van Geel WJA, Van Engelen BGM. Protein S-100B, neuron-specific enolase (NSE), myelin basic protein (MBP) and glial fibrillary acidic protein (GFAP) in cerebrospinal fluid (CSF) and blood of neurological patients. *Brain Res Bull* [Internet]. 2003 Aug 15 [cited 2022 Dec 17];61(3):261–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12909296/>
87. Axelsson M, Malmeström C, Nilsson S, Haghighi S, Rosengren L, Lycke J. Glial fibrillary acidic protein: a potential biomarker for progression in multiple sclerosis. *J Neurol* [Internet]. 2011 May [cited 2022 Dec 16];258(5):882–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21197541/>
88. Van Engelen BGM, Lamers KJB, Gabreels FJM, Wevers RA, Van Geel WJA, Borm GF. Age-related changes of neuron-specific enolase, S-100 protein, and myelin basic protein concentrations in cerebrospinal fluid. *Clin Chem*. 1992;38(6):813–6.
89. Age- and sex-related changes of S-100 protein concentrations in cerebrospinal fluid and serum in patients with no previous history of neurological disorder - PubMed [Internet]. [cited 2022 Dec 17]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9068602/>
90. Shaaban Ali M, Harmer M, Vaughan R. Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. *Br J Anaesth* [Internet]. 2000 [cited 2022 Dec 10];85(2):287–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10992840/>
91. Tumani H, Teunissen C, Süssmuth S, Otto M, Ludolph AC, Bretschneider J. Cerebrospinal fluid biomarkers of neurodegeneration in chronic neurological diseases. *Expert Rev Mol*

- Diagn [Internet]. 2008 Jul [cited 2022 Dec 16];8(4):479–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18598229/>
92. Yilmaz S. Serum NO, S100B, NSE concentrations in migraine and their relationship. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Dec 16];82(Pt A):32–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33317735/>
 93. Sen J, Belli A. S100B in neuropathologic states: the CRP of the brain? *J Neurosci Res* [Internet]. 2007 May 15 [cited 2022 Dec 16];85(7):1373–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17348038/>
 94. Ambrée O, Bergink V, Grosse L, Alferink J, Drexhage HA, Rothermundt M, et al. S100B Serum Levels Predict Treatment Response in Patients with Melancholic Depression. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2016 May 19 [cited 2022 Dec 16];19(3):1–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26815471/>
 95. Rothermundt M, Arolt V, Wiesmann M, Missler U, Peters M, Rudolf S, et al. S-100B is increased in melancholic but not in non-melancholic major depression. *J Affect Disord*. 2001 Sep 1;66(1):89–93.
 96. Smith KJ, Lassmann H. The role of nitric oxide in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* [Internet]. 2002 Apr 1 [cited 2022 Dec 16];1(4):232–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12849456/>
 97. O'connell KE, Mok T, Sweeney B, Ryan AM, Dev KK. The use of cytokine signature patterns: separating drug naïve, interferon and natalizumab-treated multiple sclerosis patients. *Autoimmunity* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2022 Dec 16];47(8):505–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24974887/>
 98. Barros C, Pascoal P, Santos G, Barateiro A, Freitas R, Brites D, et al. Inhibition of S100B prevents ex vivo demyelination and improves EAE clinical score. *Free Radic Biol Med*. 2018 May 20;120:S153.
 99. Guerrero BL, Sicotte NL. Microglia in Multiple Sclerosis: Friend or Foe? *Front Immunol* [Internet]. 2020 Mar 20 [cited 2022 Dec 16];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32265902/>
 100. Barros C, Barateiro A, Neto A, Soromenho B, Basto AP, Mateus JM, et al. S100B inhibition protects from chronic experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Commun* [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 16];4(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35620168/>
 101. Kamtchum-Tatuene J, Jickling GC. BLOOD BIOMARKERS FOR STROKE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT. *Neuromolecular Med* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2022 Dec 17];21(4):344. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32265902/>

102. CUNNINGHAM RT, YOUNG IS, WINDER J, O’KANE MJ, McKINSTRY S, JOHNSTON CF, et al. Serum neurone specific enolase (NSE) levels as an indicator of neuronal damage in patients with cerebral infarction. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 1991 [cited 2022 Dec 17];21(5):497–500. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1752289/>
103. Hein (née Maier) K, Köhler A, Diem R, Sättler MB, Demmer I, Lange P, et al. Biological markers for axonal degeneration in CSF and blood of patients with the first event indicative for multiple sclerosis. *Neurosci Lett*. 2008 May 2;436(1):72–6.
104. Pollak D, Cairns N, Lubec G. Cytoskeleton derangement in brain of patients with Down syndrome, Alzheimer’s disease and Pick’s disease. *J Neural Transm Suppl* [Internet]. 2003 [cited 2022 Dec 25];(67):149–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15068247/>
105. Yücel E. C-Reaktif Protein (CRP) ve Diğer Akut Faz Proteinlerinin Klinik Kullanımı. *Türkiye Tıp Derg*. 2020;11(1):42–52.
106. Olsson A, Gustavsen S, Gisselø Lauridsen K, Chenoufi Hasselbalch I, Sellebjerg F, Bach Søndergaard H, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and CRP as biomarkers in multiple sclerosis: A systematic review. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2022 Dec 17];143(6):577–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33591593/>
107. Kutlu DNO, Gülcan DH, Yakıncı DC, Yoloğlu DS. Çocukluk Çağı Basit Obezitesinde Eritrosit Sedimentasyon Hızı. *Turgut Özal Tıp Merk Derg* [Internet]. 1998 Feb 1 [cited 2022 Dec 25];5(1). Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/totm/issue/13146/158529>
108. Demirci S, Demirci S, Kutluhan S, Koyuncuoglu HR, Yurekli VA. The clinical significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in multiple sclerosis. *Int J Neurosci* [Internet]. 2016 Aug 2 [cited 2022 Dec 20];126(8):700–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26000934/>
109. Wingo BC, Young HJ, Motl RW. Body composition differences between adults with multiple sclerosis and BMI-matched controls without MS. *Disabil Health J* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2022 Dec 13];11(2):243. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3063728/>
110. Harroud A, Manousaki D, Butler-Laporte G, Mitchell RE, Davey Smith G, Richards JB, et al. The relative contributions of obesity, vitamin D, leptin, and adiponectin to multiple sclerosis risk: A Mendelian randomization mediation analysis. *Mult Scler* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 Dec 13];27(13):1994–2000. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33605807/>
111. Uneş IT, Bayraktar F, Solmaz D, Ellidokuz H, Sisman AR, Yuksel F, et al. The levels of soluble CD40 ligand and C-reactive protein in normal weight, overweight and obese people. *Clin Med Res* [Internet]. 2010 Jul [cited 2022 Dec 17];8(2):89–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20660932/>

112. Correale J, Marrodan M. Multiple sclerosis and obesity: The role of adipokines. *Front Immunol* [Internet]. 2022 Nov 15 [cited 2022 Dec 25];13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36457996/>
113. Kalincik T. Multiple sclerosis relapses: Epidemiology, outcomes and management. A systematic review. *Neuroepidemiology*. 2015;44(4):199–214.
114. Lutfullin I, Eveslage M, Bittner S, Antony G, Flaskamp M, Luessi F, et al. Original research: Association of obesity with disease outcome in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2022 Dec 24];94(1):57. Available from: </pmc/articles/PMC9763191/>
115. Mirmosayyeb O, Brand S, Barzegar M, Afshari-Safavi A, Nehzat N, Shaygannejad V, et al. Clinical Characteristics and Disability Progression of Early- and Late-Onset Multiple Sclerosis Compared to Adult-Onset Multiple Sclerosis. *J Clin Med* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Dec 24];9(5):1326. Available from: </pmc/articles/PMC7290335/>
116. Tsantes E, Leone MA, Curti E, Cantello R, Vecchio D, Granella F. Location of first attack predicts the site of subsequent relapses in multiple sclerosis. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2022 Dec 29];74:175–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32107149/>
117. Koch M, Mostert J, Heersema D, Teelken A, De Keyser J. Plasma S100beta and NSE levels and progression in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* [Internet]. 2007 Jan 31 [cited 2022 Dec 19];252(2):154–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17187827/>
118. Mañé-Martínez MA, Olsson B, Bau L, Matas E, Cobo-Calvo Á, Andreasson U, et al. Glial and neuronal markers in cerebrospinal fluid in different types of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* [Internet]. 2016 Oct 15 [cited 2022 Dec 16];299:112–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27725108/>
119. May C, Kaye JA, Atack JR, Schapiro MB, Friedland RP, Rapoport SI. Cerebrospinal fluid production is reduced in healthy aging. *Neurology* [Internet]. 1990 [cited 2022 Dec 19];40(3 Pt 1):500–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2314595/>
120. Takeda S, Matsuzawa T. Brain atrophy during aging: a quantitative study using computed tomography. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 1984 [cited 2022 Dec 19];32(7):520–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6736517/>
121. Van Passel R, Schlooz WA, Lamers KJ, Lemmens WA, Rotteveel JJ. S100B protein, glia and Gilles de la Tourette syndrome. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2001 [cited 2022 Dec 19];5(1):15–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11277359/>
122. Missler U, Wandinger KP, Wiesmann M, Kaps M, Wessel K. Acute exacerbation of multiple

- sclerosis increases plasma levels of S-100 protein. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 1997 [cited 2022 Dec 16];96(3):142–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9300065/>
123. Herrmann M, Vos P, Wunderlich MT, De Bruijn CHMM, Lamers KJB. Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke: A comparative analysis of serum concentrations of protein S-100B and glial fibrillary acidic protein. *Stroke* [Internet]. 2000 [cited 2022 Dec 19];31(11):2670–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11062293/>
 124. YÜCEL AE. C-Reaktif Protein (CRP) ve Diğer Akut Faz Proteinlerinin Klinik Kullanımı [Internet]. *Türkiye Tıp Dergisi*. 2004 [cited 2022 Dec 25]. p. 44–52. Available from: http://ichastaliklaridergisi.org/managete/fu_folder/2004-01/2004-11-1-042-052.pdf
 125. Koch MW, George S, Wall W, Yong VW, Metz LM. Serum NSE level and disability progression in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* [Internet]. 2015 [cited 2022 Dec 16];350(1–2):46–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25686504/>
 126. Bisgaard AK, Pihl-Jensen G, Frederiksen JL. The neutrophil-to-lymphocyte ratio as disease activity marker in multiple sclerosis and optic neuritis. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2022 Dec 20];18:213–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29141813/>
 127. Nazeri M, Bazrafshan H, Abolhasani Foroughi A. Serum inflammatory markers in patients with multiple sclerosis and their association with clinical manifestations and MRI findings. *Acta Neurol Belg* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2022 Dec 25];122(5):1187–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33837496/>
 128. Massaro AR, Michetti F, Laudisio A, Bergonzi P. Myelin basic protein and S-100 antigen in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis in the acute phase. *Ital J Neurol Sci* [Internet]. 1985 Mar [cited 2022 Dec 16];6(1):53–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2581917/>
 129. Mitosek-Szewczyk K, Gordon-Krajcer W, Flis D, Stelmasiak Z. Original article
Some markers of neuronal damage in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients in relapse. *Folia Neuropathol*. 2011;49(3):191–6.
 130. Bartosik-Psujek H, Psujek M, Jaworski J, Stelmasiak Z. Total tau and S100b proteins in different types of multiple sclerosis and during immunosuppressive treatment with mitoxantrone. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2011 Apr [cited 2022 Dec 16];123(4):252–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20597867/>
 131. Rejdak K, Petzold A, Stelmasiak Z, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid brain specific proteins in relation to nitric oxide metabolites during relapse of multiple sclerosis. *Mult Scler* [Internet]. 2008 Jan [cited 2022 Dec 16];14(1):59–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17893112/>

132. Bozdemir AE, Barutcuoglu B, Dereli D, Kabaroglu C, Habif S, Bayindir O. C-reactive protein and neopterin levels in healthy non-obese adults. Clin Chem Lab Med [Internet]. 2006 Mar 1 [cited 2022 Dec 24];44(3):317–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16519605/>
133. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. JAMA [Internet]. 1999 Dec 8 [cited 2022 Dec 24];282(22):2131–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10591334/>
134. ONAT A, UYSAL Ö, YILDIRIM B, BAŞAR Ö, ERER B, SANŞOY V, et al. Yetişkinlerimizin 10 yıllık takibinde obezite göstergeleri artışta: Beden kitle indeksi erkeklerde koroner olayların bağımsız öngördürücüsü. Türk Kardiyol Derneği Arşivi [Internet]. 2001 [cited 2022 Dec 25];29(7):430–6. Available from: <http://search.yayin/detay/15876>
135. Riuzzi F, Chiappalupi S, Arcuri C, Giambanco I, Sorci G, Donato R. S100 proteins in obesity: liaisons dangereuses. Cell Mol Life Sci [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Dec 25];77(1):129–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31363816/>
136. Siokas V, Katsiardanis K, Aloizou AM, Bakirtzis C, Liampas I, Koutlas E, et al. Impact of Body Mass Index on the Age of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Onset: A Retrospective Study. Neurol Int [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Dec 24];13(4):517–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34698268/>
137. Bove R, Musallam A, Xia Z, Baruch N, Messina S, Healy BC, et al. Longitudinal BMI trajectories in multiple sclerosis: Sex differences in association with disease severity. Mult Scler Relat Disord [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2022 Dec 24];8:136–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27456889/>