



T.C

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKULTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**MULTİPLE SKLEROZDA DİĞER ROMATOLOJİK
OTOANTİKORLARIN PREVALANSI VE HLA B 51
POZİTİFLİĞİNİN PREVALANSININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. KHALİDA MAMMADOVA

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA-2022



T.C

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKULTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**MULTİPLE SKLEROZDA DİĞER ROMATOLOJİK
OTOANTİKORLARIN PREVALANSI VE HLA B 51
POZİTİFLİĞİNİN PREVALANSININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. KHALİDA MAMMADOVA

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. FERAH KIZILAY

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir.”

ANTALYA-2022

TEŞEKKÜR

5 yıl önce ilk defa tanıştığım bana sarılarak ‘hoş geldin’ diyen, iyi bir hekim olma yolunda örnek olan, tecrübelerini içtenlikle paylaşan, tezim boyunca yardımlarını ve fikirlerini esirgemeyen değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Ferah Kızılay’a;

Eğitimim boyunca bana destek olmuş, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım sevgili hocalarıma, uzmanlarıma;

Hastanede bir ekip gibi hissetmemi sağlayan birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma;

Bana iyi bir rol model olan, desteklerini ve manevi güçlerini her zaman her konuda hissettiğim babama, anneme, her cümlesini örnek aldığım, tıp kariyerimin Türkiye’de devam etmesinde önemli rol oynayan ablam Nergiz Memmedova’ya, ablalarım Aygün ve Çiçek Memmedovaya; kardeşim Semaye Memmedovaya, hayatıma neşe katan sevgili yeğenlerime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.....	iv
Şekiller Dizini.....	vi
Çizelgeler Dizini.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. MULTİPL SKLEROZUN TARİHÇESİ.....	2
2.2. PATOFİZYOLOJİ.....	2
2.3. EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.4. ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ.....	3
2.5. MS'İN KLİNİK FENOTİPLERİ.....	6
2.6. MS'TE KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR.....	8
2.7. TANIDA YARDIMCI TETKİKLER.....	9
2.8. TEDAVİ YAKLAŞIMLARI.....	12
2.9. MULTİPLE SKLEROZ VE DİĞER OTOİMMUN HASTALIKLAR.....	17
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	22
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	22
5. BULGULAR.....	23
6. TARTIŞMA.....	33
7. SONUÇLAR.....	37
8. ÖZET.....	41
9. ABSTRACT.....	42
10. KAYNAKLAR.....	43

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini

MS: Multipl Skleroz

SSS: Santral Sinir Sistemi

EBV: Epstein-Barr virüsü

MHC: Majör Histokompatibilite Kompleksi

EDSS: Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği

HHV 6: Human herpes virüsü 6

RRMS: Relapsing Remitting Multiple Skleroz

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

KİS: Klinik izole sendrom

RİS: Radyolojik İzole Sendrom

PPMS: Primer Progresif Multiple Skleroz

SPMS: Sekonder Progresif Multiple Skleroz

PRMS: Progresif Relapsing Multiple Skleroz

BOS: Beyin omurilik sıvısı

OKB: Oligoklonal band

IgG: İmunoglobulin G

MAGNIMS : Magnetic Resonance Imaging in MS

OCT : Optik koherens tomografi

UP: Uyarılmış potansiyel

VEP: Görsel uyarılmış potansiyel

SEP: Somatosensoriyel uyarılmış potansiyel

BAEP : Beyinsapı uyarılmış potansiyelleri

MEP: Motor uyarılmış potansiyeller

GA: Glatiramer asetat

IFN-β: İnterferon-beta

ADEM: Akut dissemine ensefalomyelit

NMO: Nöromiyelitis optika

NMOSD: Nöromiyelitis optika spektrum bozuklukları

ANA: Antinökleer antikor

PCNA: Proliferating Cell Nuclear Antigen

SLE : Sistemik lupus eritematozus

ANCA: Anti-nötrofil sitoplazmik antikor

Acl: Antikardiolipin antikorlar

Anti-SSA: Şjögren Sendromu antikor-A

Anti-SSB: Şjögren Sendromu antikor-B

Anti-Jo 1: Histidil t-RNA sentetaz antikor

Anti-Scl 70: Topoizomeraz 1 antikor

SSc: Sistemik Skleroz

Anti-TPO: Tiroid Peroksidaz Antikoru

Anti-HTG : Anti Tiroglobulin Antikoru

SS: Sjögren sendromu

RA: Romatoid Artrit

ACR/EULAR : European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology

PSS: Primer Sjögren Sendromu

RF: Romatoid faktör

MR: Manyetik Rezonans

dsDNA: Çift sarmallı deoksiribonökleik asit

Şekiller Dizini

	Sayfa
Şekil 1: Yaş histogramı.....	24
Şekil 2 : Klinik tipler.....	25
Şekil 3: ANA pozitifliğine göre hastaların cinsiyetleri.....	29



Çizelgeler Dizini

Sayfa

Çizelge 1: Multipl sklerozda başlangıç dönemi ve hastalık seyrinde görülen belirti ve bulgular.....	8
Çizelge 2: 2017 Revize McDonald Kriterleri.....	9
Çizelge 3: İlaçlar.....	13
Çizelge 4: ACR/EULAR Sjögren tanı kriterleri 2016.....	18
Çizelge 5: Behçet Hastalığı Uluslararası Tanı Kriterleri.....	19
Çizelge 6: EULAR/ACR-2019 sınıflandırma kriterleri.....	20
Çizelge 7 : Hastaların cinsiyetleri.....	23
Çizelge 8 : Hastaların yaş analizleri.....	23
Çizelge 9 : Klinik tipler.....	24
Çizelge 10 : Antikorlar (I).....	25
Çizelge 11 : Antikorlar (II).....	26
Çizelge 12 : İlaçlar.....	27
Çizelge 13: ANA pozitifliğine göre hastaların cinsiyetleri.....	28
Çizelge 14: ANA pozitifliğine göre hastaların yaş dağılımları.....	29
Çizelge 15: ANA pozitifliğine göre klinik tipler.....	29
Çizelge 16: HLAB51 pozitifliğine göre klinik tipler.....	29
Çizelge 17: Anti TPO pozitifliğine göre klinik tipler.....	30
Çizelge 18: Anti HTG pozitifliğine göre klinik tipler.....	30
Çizelge 19: ANA pozitifliği olan hastaların kullandıkları ilaçlar.....	31
Çizelge 20: ANA pozitif hastaların boyama özellikleri.....	32

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl Skleroz (MS), santral sinir sisteminin (SSS) ataklarla ve remisyonlarla seyreden kronik, inflamatuvar, demiyelinizan, nörodejeneratif, otoimmün kökenli bir hastalıdır. Zaman zaman başka otoimmün hastalıklarla birliktelik görölmektedir. Bazı durumlarda da romatolojik otoimmün hastalık tanısı konulamayıp otoantikörler pozitif olabilmekte, ayırıcı tanıda da kuşku yaratmaktadır. Literatürde diğör otoimmün hastalıklarla birliktelik sık olarak ele alınmasına rağmen romatolojik otoimmün hastalık tanısı almamış ama otoantikörlerin pozitif olduğı durumlarla ilgili sistematik çalışmaya rastlanmamıştır. MS bozulmuş immün aktivasyonun rol aldığı SSS'nin en sık görölen otoimmün hastalıdır. MS hastalarında diğör otoimmün hastalıkların daha sık göröldüğü bilinmektedir. Ayrıca birçok romatolojik hastalığın da santral sinir sisteminde MS'i taklit edecek nörolojik bulgulara neden olabildiğı saptanmıştır. Çalışmadaki amacımız hastanemizde MS tanısı ile takipli hastalardaki diğör romatolojik otoantikörlerin sıklığının araştırılması ve bunun yanında HLA-B51 pozitivitesi sıklığının değörlendirilmesi ve bu pozitiflik oranlarının klinik önemini ortaya koymaktır. Sonuçta diğör romatolojik otoantikörlerin pozitivitesinin sıklığını bilmek bize ayırıcı tanıda oldukça faydalı olacaktır. Yine ayırıcı tanıda ele alınan Behçet hastalığında pozitif gözlenen HLA-B51 pozitivitesi MS'te de gözlenebilmekte ve Behçet Hastalığı tanısı almayan olgular bulunmaktadır. Bu nedenle HLA-B51 pozitivitesi sıklığını bilmek bize ayırıcı tanıda oldukça bilgi verecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇESİ

Multipl skleroz XIX. yüzyılın ikinci yarısında Fransa'da ve ardından İngiltere'de klinik olarak tanımlanmıştır (1). İlk olarak 1868 yılında Jean-Martin Charcot tarafından klinik olarak tanımlanmış, semptomatik tedaviler tanıtılmış ve patofizyolojik olarak aydınlatılmaya çalışılmıştır (2).

2.2. PATOFİZYOLOJİ

MS patolojik açıdan demiyelinizasyonla birlikte inflamasyon, astrogial proliferasyon (gliosis) ve nörodejenerasyon ile karakterize edilir. Doku SSS ile sınırlıdır (3). MS'in patolojik özelliği, kendini sınırlamış bir demiyelinizasyon ve nisbeten aksonal koruma alanı olan beyaz cevher plağıdır. Plaklar beyaz cevherde herhangi bir yerde oluşabilir. Fakat sık olarak periventriküler bölgeler, optik sinirler, beyin sapı, serebellum ve medulla spinaliste lokalize olurlar (4). Patolojik çalışmalar, MS patogenezinde T hücreleri ve B hücrelerinden oluşan adaptif bağışıklık sistemini göstermektedir. Kan-beyin bariyerinin bozulması MS'de önemli bir süreçtir. Mekanizması net olarak anlaşılmış değil, kan-beyin bariyerinin bozulması sonucu ileri inflamasyon ve demiyelinizasyona yol açan makrofajlar, T hücreleri, B hücreleri dahil aktifleşmiş lökositlerin SSS'e trans- endotelial göçü artar. Bu da oligodendrosit kaybına, reaktif gliozise, nöroaksonal dejenerasyona neden olur (5). Hasarın başlangıç nedeni fokal immün hücre infiltrasyonu ve bunların sitokinleri nedeniyle SSS beyaz ve gri madde dokularının inflamasyonudur. Hastalık patofizyolojisinde yardımcı T hücresi (CD4+ T hücreleri olarak da bilinir) ve antijen sunan hücreler ile T lenfositleri arasındaki etkileşimle başlatılan adaptif immün yanıt önemli rol oynamaktadır (6). Plak oluşumunda miyelin kılıfındaki antijenlere veya oligodendrosit proteinlerine yönelik B hücrelerinden oluşan bir otoimmün saldırı hastalığın karakteristiğidir. B hücrelerinin iki rolü vardır: Birincisi, otoreaktif B hücreleri olarak otoantikor üretmek, ikincisi, antijen sunan hücreler olarak otoreaktif T hücrelerini aktive etmek. B hücrelerinin ve otoantikorların

hastalık patogenezinde rolü, onların aktivitesinin anlaşılmasındaki ilerlemeler, ilerde otoimmün tedavi tasarımıda gelişmiş bir stratejiye izin verecektir (7).

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

MS'in epidemiyolojik olarak en önemli özelliği hastalığın dünya çapında eşit olmayan dağılımıdır. Hastalık dağılımında kıta, enlem, zaman, cinsiyet etkileri var. Prevalans genellikle beyaz insanların yaşadığı ülkeler olan Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da yüksek, orta ve doğu Avrupa, Balkanlar, Avustralya ve Yeni Zelanda'da orta, Asya'da, Orta Doğu ve Afrika'da düşüktür. Yüksek enlemlerde düşük enlemlere nazaran yaygındır (8). Dünyada yaklaşık 2,8 milyon MS'li insanın yaşadığı tahmin edilmektedir. Yıllık insidans oranı 2,1/100.000 dir. Hastalığın ortalama tanı yaşı 32'dir. Hastalık oranı kadınlarda erkeklerden iki kat fazladır (9).

2.4. ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

MS'in kesin nedeni bilinmemektedir, ancak genetik yatkınlık ile virüs, metabolizma veya çevresel tetikleyici faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıktığı görülmektedir (10). MS kadınlarda erkeklerden daha yaygındır (11). MS gelişimi için aile öyküsü güçlü risk faktörüdür ve kardeş riski genel popülasyondan 20 kat daha fazladır. Fakat MS riskinde göçle meydana gelen değişiklikler sadece çevresel maruziyetle açıklanabilir (12). Genetik yatkınlık, yüksek enlem, kadın cinsiyet, sigara, düşük D vitamini seviyeleri, Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu, ergenlik dönemi obezitesi MS için risk faktörleri olarak görülmektedir. Özellikle MS'li bireylerin akrabaları gibi büyük risk altında olan kişiler için hastalığı önleme potansiyeli olan birçok çevresel ve yaşam tarzı faktörü değiştirilebilir (13).

GENETİK

MS hastalarının aile bireylerinde, akrabalarında görülen hastalık sıklığının artması Majör Histokompatibilite Kompleksi (MHC) içindeki varyasyonun genetik riskte etkili olduğunu gösterdi (14). Bağışıklık sisteminin kendinden olanı ve olmayanı

tanınmasında rol oynayan genetik lokuslar Major Histokompatibilite (Uyumluluk) Kompleksi olarak adlandırılır. İnsanda bu antijenler ilk defa lökositlere karşı tanımlandığı için HLA (insan lökosit antijeni) adı verildi. Kromozomun 6. Kolunda bulunur. Sınıf I bölgesi, *HLA-A*, *HLA-B* ve *HLA-C* genlerinden oluşur. Sınıf II bölgesi, *A* ve *B* genlerini içeren bir dizi alt bölgeden, tek bir *DRA* geninden ve dokuz adet kadar *DRB* geninden (*DRB1* ila *DRB9*) oluşur (15). HLA sınıf II genlerinin varyantları, antijenleri CD4+ T lenfositlerine sunan ürünleri kodlar, HLA sınıf I ise antijenleri CD8+ lenfositlerine sunar. HLA sınıf II varyantı olan HLA -DRB1*15:01, artan MS riski ile kuvvetli bir ilişkiye sahiptir (13).

VİTAMİN D

Güneş ışığının yetersizliği nedeni ile ılıman ülkelerde D vitamini eksikliği yaygındır. Epidemiyolojik çalışmalar D vitamini eksikliğinin bu ülkelerde MS riskine katkıda bulunduğunu ileri sürmüşler. MS'te D vitamininin etki mekanizmaları bağışıklık sistemindeki çeşitli T ve B lenfosit kategorilerini içeren immünomodülatör gibi görünmektedir, SSS üzerinde nöroprotektif ve nörotrofik etki mekanizmaları da var (16). Yüksek D vitamini seviyeleri hastalığın ilerlemesini ve nöksleri önleyebilir. Nüks oranları, Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği (EDSS), beyin lezyonlarının sayısındaki varyasyonlar, D vitamininin düzeyi ile ilişkili olabileceğine dair birkaç çalışma yapılmış, böylece D vitamininin MS'te hastalığı modifiye edici bir etkisi olduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca D vitamininin azalmış kas gücü, kognitif bozukluk, ve yorgunluk gibi semptomları iyileştirebileceğini varsaymak için nedenler vardır (17). Prospektif gözlem çalışmasında, daha yüksek 25-OH-D seviyeleri, düşük nöks tehlikesi ile ilişkilendirilmiştir. Serum 25-hidroksi vitamin D'de (25[OH]D) her 10 nmol/L'lik artış nöks oranında %12'ye kadar düşüşe sebep oldu. 25-OH-D seviyelerini 50 nmol/l yükseltmek, nüksleme tehlikesini yarıya indirebilir (18).

SİGARA

Sigara MS için bir risk faktörüdür. Hastalık aktivitesi ve genel prognoz üzerinde de etkisi var. Siyanatlar, serbest radikaller, Sigara dumanındaki monoksit,

doğrudan nörotoksik olabilir (19). Sigara akciğerlerde proinflatuar bir kaskadı başlatır ve akciğer üzerinde tahriş edici etkisi var. Sigaraya uzun süreli maruz kalma akciğer antijenleri ve miyelin antijenleri arasındaki antijen çapraz reaktivite oluşmasına sebep olur MS gibi otoimmün hastalıkların gelişme riskini artırabilir (20).

EBV

EBV enfeksiyonu MS için kuvvetli bir risk faktörüdür. MS riskini 2-3 kat arttırmaktadır. Risk faktörü olarak biyolojik mekanizması net bilinmemektedir (21).

HHV6

Human Herpes Virüs-6, β -herpes virüsüdür; ilk olarak 1986'da AIDS ve lenfoproliferatif bozuklukları olan hastaların periferik kanında bulunmuş, 1993'te 2 varyant tarif edilmiştir: HHV-6A ve HHV-6B. Nörotropiktir, hem bağışıklık hem de sinir sistemi hücrelerini enfekte eder, sağlıklı bireylerin T hücrelerinde HHV-6 genomik dizileri bulunabilir. Etiyolojik bir korelasyon belirsiz olsa da, HHV-6'nın uygun koşullar altında yeniden etkinleşerek RRMS'e ve MS hastalığında aktivasyona neden olduğuna dair kanıtlar var (22).

K. PNÖMONİA

K. Pnömonia, mukozal yüzeyleri, oral ve nazal mukozayı enfekte eden, toplum kökenli pnömoniden sorumlu olan solunum yollarının zorunlu hücre içi bakteriyel patojenidir. MS ile arasındaki ilişkiye dair ilk bilgi, Vanderbilt Üniversitesi'ndeki bir vaka çalışmasında ortaya çıktı; bir MS hastasının, PCR ve diğer yollarla beyin omurilik sıvısında *C. neumoniae*'ye sahip olduğu gösterildi. Ayrıca, hastanın antibiyotik tedavisine paralel olarak nörolojik iyileşmesi de tanımlanmıştı (23).

2.5. MS'İN KLİNİK FENOTİPLERİ

MS'in klinik seyri 1996 yılında Relapsing Remiting, Primer Progresif, Sekonder Progresif ve Progresif Relapsing olarak tanımlandı. 2013 yılında klinik fenotipler yeniden incelendi, Klinik olarak izole sendrom (KİS) eklendi ve Progresif Relapsing MS klinik seyir tanımlamasından çıkarıldı (24). MS'te, Klinik İzole Sendrom, Radyolojik İzole Sendrom (RİS) ve geçiş dönemi fenotipleri göz önünde bulunduruldu. 2014 yılında MS klinik fenotipleri sınıflandırılması revize edildi. Tekrarlayan, progresif veya progresif olmayan, aktif veya aktif olmayan hastalığa dayalı bir yeni sınıflandırma önerildi. Ancak bu sınıflandırma henüz evrensel olarak kabul edilmedi (25).

KLİNİK İZOLE SENDROM (KİS)

Daha önce MS kliniği ile uyumlu semptomlar olmaksızın ilk focal nörolojik semptomlar epizodu KİS olarak tanımlanır. Optik sinirleri, beyin sapını veya omuriliği etkileyen klinik olarak ortaya çıkmaktadır. KİS'li hastaların üçte ikisinin atakları tekrar eder ve relapsing-remitting MS'e dönüşür, kalan hastalarda klinik olarak monofazik bir hastalık olarak kalır (26). Asemptomatik beyin MRG lezyonları olan KİS'li hastaların 10 yıl içinde %60 ila %80; lezyonu olmayanların ise %20 RRMS geliştirme riski var. KİS'li hastalarda en az 1 kortikal lezyonun varlığı, RRMS geliştirme açısından yüksek risk altında olduğu anlamına geliyor (27).

RELAPSİNG REMİTING MS (RRMS)

MS'in bu klinik fenotipi tamamen veya tama yakın iyileşen akut alevlenmeleri, arada klinik düzelme dönemleri olan, tekrarlayan-düzelten bir seyir ile prezente olur. Ataklar ateş ve enfeksiyon olmaksızın en az 24 saat süren, akut inflamatuvar demiyelinizan olay ile karakterizedir. RRMS denilmesi hastanın için en az iki relapsı olmalıdır (28). Hastaların %85'i RRMS ile prezente olur (26).

PRİMER PROGRESİF MS (PPMS)

MS hastalarının %10-15'ni oluşturur. Belirgin bir alevlenme ve/veya nüks meydana gelmeden, semptom başlangıcından itibaren giderek artan nörolojik sakatlık ile karakterizedir. Nörolojik fonksiyonel bozukluklar yavaş gelişir, aylar ve yıllar içinde artar ve geri dönüşümü olmayan bir tablodur. Hastaların yaklaşık %80'i bacaklarda ilerleyici spastik paraparezi ile başvurur. İmmünomodülatör tedaviler etkisizdir (29). Hastalığın başlangıç yaşı daha yaşlıdır ve cinsiyet oranı 1:1'dir, cinsiyetin prognostik değeri vardır. Erkek PPMS hastalarının, hastalığın erken evrelerinde bile hızlı bir şekilde sakatlığa ilerlediği gösterilmiştir (30).

SEKONDER PROGRESİF MS (SPMS)

RRMS atağından sonra 6 ile 12 aylık süreçte devam eden sabit kötüleşme ile karakterize olan klinik fenotip SPMS olarak isimlendirilir. RRMS'ten SPMS'e geçişin altında yatan mekanizmalar net olarak anlaşılmamıştır (31). SPMS, RRMS başlangıcından yaklaşık 10-15 yıl sonra gelişir, hastalıklar arasında belirgin bir geçiş yoktur (10).

PROGRESİF RELAPSİNG MS (PRMS)

MS olgularının %5'inde görülür. Başlangıçtan itibaren yavaş ilerleyen hastalığa nadir atakların da eşlik ettiği klinik tablodur (32). MS'in en az yaygın fenotipi olan PRMS, semptom başlangıcından itibaren nörolojik fonksiyonun ilerleyici bir şekilde bozulması, daha sonra tam iyileşme olan veya olmayan üst üste bindirilmiş belirgin bir akut nüks ve nüks fazları arasında sürekli bir hastalık ilerlemesi ile karakterize edilir (33).

RADYOLOJİK İZOLE SENDROM (RİS)

Daha önce MS semptomları olmayan hastada travma, baş ağrısı veya her hangi başka bir nörolojik yakınma sonrası çekilen MRG'de MS'i düşündüren anormallikler kaydedilmesi 'Radyolojik izole sendrom' (RİS) olarak tanımlanmaktadır. Lezyonların oval ve iyi sınırlı olmasını, vasküler bir paternle

uyumlu olmaması ve dört Barkhof kriterinden üçünü karşılaması RİS tanı kriterlerini içermektedir (28). 2009 RİS Kriterlerini karşılayan çok uluslu bir asemptomatik denek kohortunda RİS'in MS'e dönüşümü ile ilgili 5 yıllık çalışma yapılmıştır. MS kliniği RIS'ten itibaren 5 yıllık bir süre içinde bireylerin %34'ünde tanımlandı. Semptom geliştirenlerin %9,6'sı primer progresif MS kriterlerini karşıladı. Erkek cinsiyet, <37 yaş ve MRG'de omurilik tutulumu, semptom başlangıcının en önemli bağımsız belirleyicileri gibi görünmektedir (34).

2.6. MS'TE KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Çizelge 1: Multipl sklerozda başlangıç dönemi ve hastalık seyrinde görülen belirti ve bulgular (5)

Klinik bulgu	Başlangıç	Hastalık seyri
Optik nörit	%23	%90
Beyinsapı	%40	%70
Motor	%42	%88
Duysal	%52	%70
Serebellar	%13	%50
Genitoüriner/bağırsak	%10	%78
Bilişsel/psikiyatrik	%4	%3
Paroksizmal semptomlar	%5	%20

MS'te klinik bulgular: Optik nörit, nistagmus, internükleer oftalmopleji, çift görme, hemiparezi, monoparezi, paraparezi, spastisite, vücutta yanma, uyuşma, karıncalanma şeklinde duysal belirtiler, dizatri, dengesizlik, baş dönmesi, medulla spinalisteki bazen de beyin ve beyinsapındaki merkezlerin etkilenmesine bağlı mesane-barsak sorunları, cinsel işlev bozuklukları ve serebral tutulumu bağlı bilişsel işlev bozuklukları ile karşımıza çıkar. Ayrıca MS'in paroksizmal belirtileri de vardır. MS'in ana semptomları kadar rahatsız edici olabilir. Paroksizmal tonik

spazmlar, paroksizmal duysal ataklar, Lhermitte belirtisi, Uthoff fenomeni, paroksizmal dizartri ve ataksi, aralıklı diplopi şeklinde karşımıza çıkar (5).

UHTHOFF FENOMENİ

Uhthoff fenomeni, stereotipik, kısa süreli (24 saatten az), geri dönüşümlü ve aksonal iletim özelliklerinde tekrarlayan dalgalanmalarla ilişkili nörolojik işlev bozuklukları olarak tanımlanır. Kesin mekanizması bilinmemektedir. Vücut sıcaklığındaki artışla ilişkili olan çeşitli öncül tetikleyici faktörlerle bağlıdır. Isı voltaj kapılı sodyum kanallarını inhibe ederek aksiyon potansiyelini geciktirebilir, sinir hücrelerinde ileti süresini artırabilir. Bu, MS'in neden olduğu demiyelinizan ile daha da kötüleşir (35).

LHERMITTE BELİRTİSİ

Lhermitte belirtisi boynun fleksiyonu sırasında meydana gelen elektrik çarpmasına benzer, omurgadan aşağıya yayılan bir hiss olarak tanımlanır. Lhermitte belirtisi ilk olarak 1917'de Marie ve Chatelin tarafından tanımlanmıştır (36).

2.7. TANIDA YARDIMCI TETKİKLER

Hastalığın tanısı klinik bulgular ve MRG, BOS gibi yardımcı testler ile koyulur (37).

Tanı kriterleri olarak 2017 Revize McDonald Kriterleri baz alınmaktadır.

Çizelge 2: 2017 Revize McDonald Kriterleri (38)

Atak Sayısı	Lezyon sayısı	Gerekli ek veriler
≥2 atak	≥2 lezyon	Yok
≥2 atak	1 lezyon(daha önceki atağın oluşturduğu farklı anatomik bölgedeki lezyonların kanıtı)	Yok

≥2 atak	1 lezyon	Farklı bir SSS bölgesini veya MRG' yi etkileyen ek bir atak ile gösterilen alanda yayılım
1 atak	≥2 lezyon	SSS'ye özgü OKB'lerin gösterilmesi veya MRG veya ek bir atak ile gösterilen zamanda yayılım
1 atak	1 lezyon	Farklı bir SSS bölgesini etkileyen ek bir atak veya MRG ile gösterilen alanda yayılım Ek bir klinik atakla veya MRG veya BOS'a özgü OKB'lerle gösterilen zamanda yayılım

BOS (BEYİN OMURİLİK SIVISI)

BOS'ta gösterilen iki veya daha fazla oligoklonal IgG bandının serumda gösterilememesi SSS'de iltihabi bir süreci ve B hücresi etkisini yansıtır. BOS'ta hem OKB hem de IgG indeksi bakılmaktadır. IgG indeksi, BOS ve serum IgG düzeylerinin oranının, BOS ve serumdaki albumin düzeyi oranına bölünmesi ile elde edilir. IgG indeksi MS hastalarının yaklaşık %70'inde yükselir (39).

MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MRG)

MS hastalığının zamanda ve mekanda yayılımını göstermek için tüm hastalara en azından beyin MR görüntülemesi yapılmalı, spinal lezyonu düşündürtecek bulgu varsa görüntüleme omuriliği de içermelidir (10). MRG MS tanısı için McDonald kriterlerine dahil edildi. Hem atak sırasında, hem hastalık seyrini takip etmek için kullanılan önemli bir araçtır. MS tanısı için MAGNIMS MRG kriterleri uygulanmaktadır. Zamanda ve mekanda yayılımı göstermek için aşağıdakilerden en az ikisinin tutulumu olmalıdır:

- 1)Üç veya daha fazla periventriküler lezyon
- 2)Bir veya daha fazla infratentoriyal lezyon
- 3)Bir veya daha fazla omurilik lezyonu

4) Bir veya daha fazla optik sinir lezyonu

5) Bir veya daha fazla kortikal veya jukstakortikal lezyon (40).

OCT (OPTİKOKOHERANS TOMOGRAFİ)

OCT, Optik nörit sonucu retina sinir lifi tabakasının incelenmesini ve nörodejenerasyonu göstermek için tanıya yardımcı olan bir testdir (41).

UYANDIRILMIŞ POTANSİYELLER

Uyandırılmış potansiyel (UP), dış uyarana karşı SSS'minin elektriksel aktivitesinde ortaya çıkan değişim olarak tanımlanabilir. Retinadan oksipital kortekse kadar görme yollarının fonksiyonunu yansıtan görsel uyandırılmış potansiyeller (Visual Evoked Potentials (VEP)), afferent periferik sinir liflerinin uyarılmasının ardından periferik ve SSS kaynaklı bir dizi potansiyelin kaydedilmesinden oluşan somatosensoriyel uyandırılmış potansiyeller (Somatosensory evoked potentials (SEP)), işitme siniri / beyinsapı işitme yollarının fonksiyonunu yansıtan BAEP (Brainstem Auditory Evoked Potentials (BAEP)) ve SSS'den çevreye giden (eferent) motor yolların incelenmesi amaçlanan motor uyandırılmış potansiyellerden (MEP)'ten oluşmaktadır. UP incelemelerinin amacı MS tanılı bir hastanın klinik belirti ve bulgu vermeyen lezyonlarının oluşturduğu elektrofizyolojik iletim kusurlarının ortaya konmaktır. Klinik pratikte en sık VEP kullanılmaktadır (5).

EDSS

Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği EDSS, MS'te engelliliği, her hastanın maksimum fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan bir ölçektir. Skor 10'a kadar değerlendirilmekte, nörolojik muayeneye dayanıyor (42).

2.8. TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

MS için uygulanabilen tedavi yaklaşımları; akut atak tedavisi, koruyucu tedavi (immunsupresif ve immunmodulator), semptomatik tedavi ve rehabilitasyonu içerir (43). MS'te enflamatuvar ve demiyelinizan kaynaklı yeni bulguların ortaya çıkması veya daha önceden var olan bulguların artması, bulgular arası genelde en az 1 ay süre olması, bulguların en az 24 saat devam etmesi atak olarak kabul ediliyor. Bu durumda psödoatak (yalancı atak) mutlaka dışlanmalıdır (44).Psödoatak vücut sıcaklığında artışa neden olan enfeksiyon, yoğun stres, uykusuzluk, açlık, menstrüasyon ve benzeri durumlarda gözükabilen, daha önce yaşanmış semptomların tekrar belirmesi veya var olanların kötüleşmesi durumudur (45). Kortikosteroidlere yanıtız ya da yeterli yanıt vermeyen ağır enflamatuvar-demiyelinizan ataklarda, ADEM düşünölen tablolarda, hamilelikte ve NMO/NMOSD'de plazmaferez uygulanabilir (46).

ATAK TEDAVİSİ

MS'te atak tedavisinde günde 1000mg intravenöz metilprednizolon uygulanmaktadır. Tedavi süresine atak derecesine göre karar verilir (47). Metilprednizolonun intravenöz (IV) uygulanması ile SSS'de hızla yüksek miktarlara ulaşması sağlanır. Hidrokortizonun kimyasal modifiye edilmiş sentetik halidir. Kan-beyin bariyerini geçebilir. Uygulama genelde 1 gr/gün dozunda, 3-10 gün şeklindedir. Bazı ciddi, agresif ataklarda 2 gr/gün 5 gün süreyle de uygulanabilir. Diurnal ritmi bozmadan ve ACTH sentezini en az inhibe edebilmek amacı ile sabahları, tek doz halinde 60- 120 dakika içerisinde uygulanmaktadır (48).

Metilprednizolon verilemediği nadir durumlarda Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) Tetracosactide (ACTH) tercih edilebilir. Sentetik bir polipeptittir. Tek bir ticari preparatı vardır: SYNACTHEN® DEPOT ampul 1 mg/50 ünite. Farklı uygulama şemaları mevcuttur. - Yirmi sekiz günde total 12 mg intramüsküler (IM) - Elli ünite (1 mg)/gün; 5-7 gün, im olarak verildikten sonra, 50 ünite (1 mg)/gün aşırı, 3-5 gün süreyle uygulanabilir. Dozun azaltılarak kesilmesi uygundur (49).

HASTALIK MODİFİYE EDİCİ TEDAVİLER

MS'te tedavi hastalığı modifiye edici ve nörolojik işlev bozukluğundan kaynaklanan semptomları tedavi etmek için iki gruba ayrılır. Hastalığı modifiye edici tedaviler immün baskılayıcı veya immünomodülatör olmakla 2 gruba ayrılıyor (10). Tedavide genel amaç bağışıklık fonksiyonunun baskılanması veya modülasyonu yoluyla MS seyrinin değişmesi, MS'in nükseden fazında anti-inflamatuar aktivite gösterme; relaps oranında azalmayı sağlama, MRG lezyonlarının birikmesinin azaltımı ve sakatlığın stabilize olması, geciktirilmesi ve bazı durumlarda orta derecede iyileştirilmesidir (3).

İnterferon beta (IFN- β) T hücre proliferasyonunu inhibe eden, immünomodülasyonu içeren bir sınıf I interferondur. Glatiramer asetat, dört amino asitten oluşan, proinflamatuar ve düzenleyici sitokinler arasındaki dengeyi olumlu şekilde değiştiren immunomodulatördür. Dimetil fumarat, anti-inflamatuar ve sitoprotektif etkiler uygular. Teriflunomid, bağışıklık baskılayıcı ilaç olan leflunomidin aktif metabolitidir, otoreaktif aktive lenfositlerin proliferasyonunu inhibe eder. Fingolimod, sekonder lenfoid organlardan lenfositlerin çıkışını önleyen, otoreaktif lenfositlerin MSS'ye geçişini engelleyen bir immunsupresendir.

Çizelge 3: İlaçlar (50)

Birinci basamak immunomodulatör ilaçlar	Glatiramer asetat (GA) ve interferon-beta (IFN- β)
Oral immunomodulatör ilaçlar	Teriflunomid, Fingolimod, Dimetilfumarat, Kladribin,
Monoklonal antikörler	Natalizumab
Anti CD ajanlar	Rituksimab, Okrelizumab, Oflatumumab
İmmunosüpresif tedaviler	Siklofosamid, metotreksat, azatiopürin, mitoksantron, Mikofenolat Mofetil

Kladribinin adeozin deaminazı inhibe ederek etki eden, oral formu olan sentetik bir pürin analogudur. Bağışıklık sistemindeki lenfositler üzerindeki etki eder. En

etkin olduğu hücre grubu bellek B hücreleridir (50). Okrelizumab B hücrelerinin yüzeyindeki CD20 molekülüne karşı hümanize bir monoklonal antikordur. Okrelizumab, B hücresi yeniden oluşturma kapasitesini koruyarak CD20 eksprese eden B hücrelerini seçici olarak tüketir. 24 haftada bir intravenöz infüzyon olarak uygulanır. Natalizumab insanlaştırılmış monoklonal antikordur, lenfositlerin yüzeyinde eksprese edilen ve damar duvarından MSS'ye geçişte rol oynayan bir yapışma molekülü $\alpha 4\beta 1$ integrininin inhibitörüdür. 4 haftada bir intravenöz infüzyon olarak uygulanır (3). Rituksimab anti-CD monoklonal antikordur. MS'te endikasyon dışı başvuru ile kullanılmaktadır. Siklofosfamid, DNA'ya bağlanarak mitoz ve hücre replikasyonunu engelleyen nitrojen mustard türevi alkileyici bir immünosüpresiftir. IL-12 ve IFN- γ tip cevapları baskılar, IL-4, IL-10, TGF β gibi enflamatuvar mediatörleri potansiyelize eder. Metotraxate folat analogu dihidrofolat redüktaz inhibitörü non-spesifik immünosüpresif ilaçtır. Azatioprin, pürin sentezini inhibe ederek etki eden sitotoksik ajandır. Hem B, hem de T lenfositlerin aktivasyonunu, proliferasyonunu ve farklılaşmasını hedefleyerek etkisini gösterir. Mitoksantron, anti-neoplastik, immünsüpressif ve immünomodülatör etkisi olan bir ilaçtır. B ve T lenfositlerin proliferasyonunu inhibe ederek immünsüpressif, IFN-gama, TNF-alfa ve IL-2 sekresyonunu azaltarak immünomodülatör etkisini oluşturur (50).

MS'TE SEMPTOMATİK TEDAVİ

MS'te semptomatik tedavi olarak, nörojenik mesane durumunda oksibutinine, ekstremitelerde gelişen spastisite ve bundan kaynaklanan ağrı ve spazmal için baklofen, tizanidin, eşlik eden depresyon varlığında trisiklik antidepresan, yorgunluk için Amantadin kullanılabilir (43).

MS'te kognitif bozukluk varlığında Kognitif değerlendirmede standardize testler kullanılmalı, demans tanısı varsa konulmalıdır. Ms kognitif bozukluk için onay almış bir ilaç bulunmamaktadır. Depresif belirtilere yönelik trisiklik antidepresanlar, SSRI, SNRI verilebilir. Yorgunluk sık rastlanan semptomdur, hastalık sürecinde altı haftadan daha uzun süren ve günün yarısından daha fazlasında izlenen yorgunluk anlamlı olarak kabul edilmeli, medikal tedavi fizik

tedavi şeklinde multidisipliner yaklaşım uygulanmalıdır. Medikasyon olarak amantadin, modafinil kullanılabilir.

Multipl skleroz hastalarında alt üriner sistem disfonksiyonu sık görülen bir bozukluktur. MS 'te üriner sistem sorunları olarak depolama bozukluğu (aşırı aktif mesane) idrara sıkışma hissi, inkontinans, sık idrara çıkma, noktüri, idrar kaçırma, zayıf ve kesintili akım, idrara başlamada güçlük, işeme sonrası mesanenin tam boşalmaması şeklinde bulgu verebilir. Tedavi olarak , sıvı alımının yönetimi, pelvik taban egzersileri, medikal tedaviler, botulinum toksin enjeksiyonu, intravesikal tedaviler, temiz aralıklı kateterizasyonu içerir. Depolama problemleri için antimuskarinik tedaviler, işeme problemleri için alfa blokerler uygulanabilir (50).

ROMATOLOJİK OTOANTİKORLAR

Antinükleer ve antisitoplazmik antikorları (ANA) otoimmün romatizmal hastalıklarda ve sağlıklı popülasyonda pozitif olabilir. ANA pozitifliğinde ANA taraması, immünohistokimyasal model (nükleer, sitoplazmik, mitotik) ve miktarı (titre, konsantrasyon) belirtmek gerekiyor. İmmünohistokimyasal değerlendirmede, nükleer, sitoplazmik ve mitotik olmak üzere 3 modeli vardır. Boyanma farklarına göre, *Nükleer model* (homojen; benekli; sentromerik; nükleolar; nükleer noktalar; nükleer membran;), *Sitoplazmik model* (benekli; mitokondriyal benzeri; ribozomal benzeri; Golgi aygıtı; lizozom benzeri), *Mitotik model* (mitotik iğ; sentrozomlar; orta gövde;) şeklinde boyanır. Titre olarak, ANA'nın önerilen başlangıç dilusyonu 1:40'dır. 1:40 altındaki titreler negatif olarak kabul edilmelidir. Titreler 1:40'a ve 1:160'a eşit veya daha düşük titreler, düşük titrede pozitif olarak kabul edilir, bu durumda spesifik semptomların yokluğunda, ileri tanı çalışması tavsiye edilmez, hasta klinik olarak izlenir. Titreler 1:160'a veya daha yüksekse pozitif olarak kabul edilmeli ve hastalar otoimmün hastalık açısından araştırılmalıdır. ANA'nın düşük titreleri 1:40-1:80; olabilir sağlıklı kişilerde, hamile kadınlarda, 40 yaşından büyük kadınlarda, yaşlı kişilerde, viral enfeksiyonlar, paraneoplastik nörolojik

sendromlar, karaciğer hastalığı, kronik yorgunluk sendromu ve çeşitli kanser türlerinde pozitif olabilir (51).

Anti-DFS70 antikorları, ANA profil antikorudur. İmmüno Floresan boyamada yoğun ince benekli bir model oluşturur ve sağlıklı popülasyonda prevalansı daha yüksektir. ANA pozitif bireylerde bu tür koşulların ekarte edilmesine yardımcı olmak için kullanılabilirler. Yapılan bir çalışmada anti-DFS70 antikorlarının prevalansı sağlıklı bireylerde %8.9, SLE'de %2.8, romatoid artritte %2.6, astımda %4.0, interstisyel sistitte %5.0, Graves'de %1.7, Hashimoto tiroiditinde %6.0. olarak sonuçlanmıştır (52).

ANCA anti-nötrofil sitoplazmik antikor, polianjitli granülomatozis-Wegener granülomatozu, mikroskobik polianjiit ve polianjitli eozinofilik granülomatozis-Churg-Strauss sendromu ile ilişkilidir. Normal popülasyonda düşüktür (53).

Antikardiolipin antikorlarının (aCL) varlığı, bağ dokusu hastalıklarında arteriyel ve venöz trombotik olaylarla ilişkilendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada 300 sağlıklı yaşlıda (ortalama yaş 70) aCL prevalansını incelendi, 37 kişide (%12) tespit edildi (54).

Anti-SSA ve SSB, Sjögren sendromunda daha sık görülür. 259 hastadan oluşan çalışmada SLE'de %35.5, Sjögren sendromunda %24.4, RA'da %5, Sklerodermada %3, Behçet hastalığında %0, olduğu bildirilmiştir (55).

Anti-Jo 1, polimiyozit dermatomiyozit gibi miyopatilerle ilişkilendirilmiştir. Miyozitli hastaların %25'de bulunur (56).

Anti-Scl 70 antikorları, sistemik skleroz hastalarında sık görülmektedir. SSc'li hastalar arasında, anti-Scl-70 pozitifliği, yaygın kutanöz tutulum ve interstisyel fibroz akciğer hastalığı için daha yüksek risk altında olanları tahmin etmede faydalıdır (57).

Anti-TPO ve Anti-HTG Tiroid peroksidaz (TPO), Tg, tiroid foliküler hücrelerinin içinde veya çevresinde spesifik proteinleri hedef alan tiroidle ilgili antikorlardır. Tiroid otoimmün hastalıklarıyla ilişkilidir, Hashimoto tiroiditini gösterir. (58).

HLA-B51, bir HLA-B serotipidir. B51, geniş antijen B5'in bölünmüş bir antijenidir. HLA-B51, göz tutulumu olan Behçet hastalığında daha sık bulunur. Houman ve ark. Tunus'dan 260 Behçet olgusunda genetik demografik ve klinik

özellikleri inceledikleri çalışmalarında HLA B51 pozitifliği %54 iken normal popülasyonda bu değer %25,5 olarak bildirilmiştir. (59). HLA-B51' in risk oranları Güney Avrupa'da % 52,2, Orta Doğu/Kuzey Afrika'da % 49,9 , Doğu Asya'da

%44,4 ve Kuzey Avrupa'da %31,7 olarak tespit edilmiştir. İpek yolu hatalığı olarak nitelendirilmektedir (60).

2.9. MULTİPLE SKLEROZ VE DİĞER OTOİMMUN HASTALIKLAR

MS riski yüksek ailelerde otoimmün hastalıkların kümelenmesini ortaya çıkarmak için yapılan tanımlayıcı bir çalışmada MS ve ailelerinde yaygın olanları Hashimoto tiroiditi (%10), Psöriazis (%6), inflamatuvar bağırsak hastalığı (%3) ve romatoid artrit (%2) bulunmuştur (61).

SJÖGREN SENDROMU

Sjögren sendromu (SS), tükürük ve gözyaşı bezlerinin glandüler disfonksiyonu ile sonuçlanan ekzokrin bezlerin lenfositik infiltrasyonunun neden olduğu, otoimmün bir hastalıktır. Primer ve sekonder olmak üzere iki kategoriye ayrılır. Diğer otoimmün hastalıkların yokluğunda ortaya çıkan, kuru gözler ve ağız kuruluğu ile karakterize olan primer, romatoid artrit (RA) ve sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte ortaya çıkan ise sekonder Sjögren sendromudur. 50 yaş ve üzeri prevalansının yaklaşık %3'tür ve kadın erkek oranı 9:1'dir. Hastalığın etyolojisinde genetik yatkınlık, majör histo-kompatibilite kompleksi (MHC) sınıf II gen bölgesindeki aleller, enfeksiyöz ajanlar, özellikle virüsler dahil olmak üzere çevresel faktörler rol oynamaktadır (62). Hastalığa özgü semptomlar kuru gözler, ağız kuruluğu, yorgunluk, kas-iskelet ağrısı ve büyük tükürük bezlerinin şişmesidir. Hastaların yaklaşık %25'inde iç organ tutulumu meydana gelir. Non-Hodgkin B hücreli lenfomaların gelişimi hastalığın ana komplikasyonunu temsil eder. Hastaların yaklaşık %80'i kuru gözler ve ağız kuruluğu ile geri kalan %20'si inflamatuvar eklem ve kas ağrısı, kronik yorgunluk, şişmiş tükürük bezleri, demiyelinizan hastalık, nöropatiler veya anormal

laboratuvar değerlerle prezente olabilir. Aşağıdaki serolojik testler önemlidir: Anti-SSA (anti-Ro) pozitifliği, anti-SSA/SSB (anti-La) pozitifliği veya RF pozitifliği artı ANA pozitifliği $\geq 1:320$ (herhangi bir model) (63).

Çizelge 4: ACR/EULAR Sjögren tanı kriterleri 2016

Fokal lenfositik sialoadeniti düşündüren minör tükürük bezi 3 biyopsisi, fokus skoru ≥ 1 /4mm ²	SKOR 3
Pozitif anti-SSA/Ro ve/veya anti-SSB/La	3
Oküler Boyanma Skoru >5	1
Schirmer Testi 5 mm/ 5 dakika	1
Uyarılmamış Tükürük akışı 0.1 ml/dakika	1

Toplam puan dört ve üstü ise hasta PSS'ye sahip olarak sınıflandırılır. Yalnızca ilk iki maddeden birine sahipse PSS'ye sahip olarak değerlendirilir (64).

BEHÇET HASTALIĞI

Behçet hastalığı tekrarlayan oral aft, genital ülserlerle birlikte cilt, oküler, gastrointestinal, sinir sistemini tutan, artrite neden olabilen inflamatuvar bir hastalıktır. Hulusi BEHÇET tarafından 1937 yılında tanımlanmıştır. Eski İpek yolu olarak tanımlanan bölgelerde daha sık görülmekte olup en sık Türkiye’ de prevalansı 100.000’de 80 ila 370’dir, diğer sık görülen ülkeler: Kore, Japonya, Irak, Çin, İran ve Suudi Arabistandır (65). Behçet hastalığı tüm damarlarda neden olabildiği vaskülit bulgularıyla prezente olur. Boyutu birkaç mm’ den 2 cm’ e kadar değişen oral ülserler, erkeklerde skrotum ve kadınlarda vulvada görülen ağrılı genital ülserler hastalığın karakteristik özelliği olup 1- 3 hafta içinde kendiliğinden iyileşir. Hastaların yüzde 75’ inde eritema nodozum, tromboflebit, piyoderma gangrenozum, papülopüstüler lezyonlar gibi cilt tutulumları mevcuttur (66).

Hastalığın başlangıç yaşı genellikle yaşamın üçüncü on yılındadır, hastalık tanımı takip eden ilk yıllarda tekrarlayan ve düzelen bir seyir ile karakterizedir. Hastalık aktivitesi daha sonra azalma eğilimi gösterir ve hastaların yaklaşık %60’ında 20

yıl içinde tam remisyona girerler. Her iki cinsiyet de eşit olarak etkilenmesine rağmen, erkek hastalar hastalığın daha şiddetli klinik seyir gösterirler. (67)

HLA-B5 ve HLA-B51 Behçet Hastalığı ile en çok ilişkili bulunan genlerdendir. HLA-B5 ve HLA-B51'in risk oranları Güney Avrupa'da % 52,2, Orta Doğu/Kuzey Afrika'da % 49,9, Doğu Asya'da %44,4 ve Kuzey Avrupa'da %31,7 olarak tespit edilmiştir (60).

Çizelge 5. Behçet Hastalığı Uluslararası Tanı Kriterleri

Kriterler	Gerekli özellikler
Oral aft	12 ayda en az 3 kez, hekim veya hasta tarafından gözlenmiş, minör aft, majör aft veya herpetiform ülserler
Oral afta ek olarak aşağıdakilerden ikisi	
Rekürren genital ülser	Hekim veya hasta tarafından gözlenmiş
Göz lezyonları	Yarık lambayla görülmüş ön veya arka üveit hücreleri veya oftalmolog tarafından tespit edilmiş retinal vaskülit
Deri lezyonları	Hasta veya hekim tarafından gözlenen, psödofolikülitis, eritema nodosum, papülopüstüler lezyonlar, post adelesan dönemde ve steroid kullanmayan hastalarda akneiform nodüller
Paterji testi	24-48 saatte hekim tarafından değerlendirilen

Oküler lezyonlar 2, genital aft 2, oral aft 2, cilt lezyonları 1, nörolojik belirtiler 1, vasküler belirtiler 1, pozitif paterji testi 1 puan olarak değerlendiriliyor. puan sistemi: ≥ 4 puan Behçet tanısını gösterir (68).

LUPUS

Lupus, çoklu organ sistemleri üzerindeki etkisi olan, farklı klinik prezentasyonlara sahip kronik inflamatuvar otoimmün bir hastalıktır. Dört lupus türü vardır: yenidoğan, diskoid, ilaca bağlı ve sistemik lupus eritematozus (SLE). SLE prevalansı, 100.000'de 20 ila 150'dir. Özellikle çocuk doğurma çağındaki kadınlarda sık görülür. Oral kontraseptif, hormonal tedaviler kullanan kadınlarda SLE riski arttığından, hastalığın ortaya çıkmasında östrojen etkisi olduğu bildirilmiştir (69).

Çizelge 6: EULAR/ACR-2019 sınıflandırma kriterleri (70)

Dahil edilme kriteri: $\geq 1:80$ titrede ANA pozitifliği	
Yok ise SLE olarak sınıflandırma. Varsa ek kriterleri uygula	
Ek kriterler: SLE'den daha olası bir açıklama varsa bir kriteri sayma Bir kriterin en az bir durumda ortaya çıkması yeterli SLE sınıflandırması en az bir klinik kriter ve ≥ 10 puan gerektirir Kriterlerin aynı anda ortaya çıkması gerekmez Her alan içinde, sadece en yüksek ağırlıklı kriter toplam puana dahil edilir	
Klinik kriterler	Puan
Konstitüsyonel---Ateş	2
Hematolojik---Lökeni	3
Hematolojik---Trombositopeni	4
Hematolojik---İmmün hemoliz	4
Nöropsikiyatrik---Deliryum	2
Nöropsikiyatrik---Psikoz	3
Nöropsikiyatrik---Nöbet	5
Mukokütanöz--- Akut kutanöz lupus	6
Mukokütanöz---oral ülser	2
Mukokütanöz--- Sabuakut kutanöz VEYA Diskoid lupus	4
Mukokütanöz---Skar bırakmayan alopesi	2
Seröz tutulum---Plevral veya perikardiyal efüzyon Akut perikardit	5
Seröz tutulum---Akut perikardit	6
Kas iskelet sistemi---eklem tutulumu	6
Renal tutulum---Proteinüri $\geq 0,5$ gr/24 saat	4
Renal tutulum---Biyopside sınıf 2	8
Renal tutulum--- Biyopside sınıf 3	10
İmmunolojik Kriterler	Puan
Antifosfolipid antikorlar Antikardiyolipin antikorlar VEYA Anti-beta-2-glikoprotein-1 antikorlar VEYA Lupus antikoagülanı	2
Kompleman proteinler Düşük C3 veya C4	3
Kompleman proteinler Düşük C3 ve C4	4
SLE spesifik antikorlar Anti-dsDNA antikor VEYA Anti-Sm antikor	6
Total skor	
Dahil edilme kriteri karşılanırsa ≥ 10 skoru Sistemik Lupus Eritematozus olarak sınıflandır	

Kesin etyolojisi bilinmemekle birlikte, genetik, hormonal, çevresel ve immün faktörler tanımlanmıştır. SLE'li hastalarda ANA'ların saptanması tanı için esastır. Anti-çift sarmallı (ds) DNA antikorları, SLE'nin neden olduğu böbrek ve deri hastalığına bağlıdır, SLE için oldukça spesifikdir. ANA'ların diğer örnekleri, hamilelik sırasında tespit edildiğinde fetal kalp hasarına bağlı olan anti-Ro ve anti-La antikorlarının yanı sıra böbrek hastalığının bir belirtici olan anti-Smith (Sm) antikorlarıdır. Anti-dsDNA ve anti-Smith (Sm), SLE için oldukça tanınal olan iki spesifik otoantikordur (69).

SİSTEMİK SKLEROZ (SKLERODERMA)

Skleroderma olarak da bilinen sistemik skleroz (SSc), deride ve iç organlarda aşırı kollajen birikimi ile karakterize, çok sistemli, nadir görülen otoimmün, kollajen bağ doku hastalığıdır. Prevalansı milyonda 7 ile 489 arasında değişmektedir. Yaş aralığı 45 ila 64 yaş arasındır, kadınlar daha sık etkilenir. Hastalık gelişiminde çevresel faktörler, silikaya maruz kalma, solventler, epoksi reçine, elle iletilen titreşim olası risk faktörleri olarak gösterilmiştir (71). Antinükleer antikorların (ANA) varlığı sklerodermanın karakteristik özelliğidir, üretiminin mekanizmaları tam olarak anlaşılmassa da, otoimmünitenin SSc etiyolojisi ve patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. ANA'lar hemen hemen her zaman (>%95) SSc'li hastaların serumlarında bulunur (72). Anti-sentromerik antikorlar sınırlı sistemik skleroderma formu ve pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişimiyle anti-topoizomeraz I antikorları yaygın skleroderma ve sıklıkla şiddetli pulmoner fibroz ile ilişkilidir. Anti-fibrillerin (anti-U3-RNP) antikorları pulmoner fibroz ve pulmoner arteriyel hipertansiyon için de bir risktir (73).

ROMATOİD ARTRİT

Romatoid artrit, eklem kıkırdağı ve altındaki kemikte destrüksiyonla karakterize ve sinovyal hiperplaziyle seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Sinovyal membranla sınırlanmış eklem kıkırdağına sahip herhangi bir eklemi tutabilir. Otoantikorlar (özellikle romatoid faktör ve sitriline peptid için) ile karakterizedir. Prevalansı %0.5-%1 arasındadır. Kadınlarda ve yaşlılarda yaygındır (Rheumatoid arthritis). Romatoid faktör (RF) ve anti-sitrüllinize protein antikorları (ACPA) analizleri, hastaların yarısına yakın kısmında hastalık kliniğinin ortaya çıkışından yıllar önce dolaşımdaki antikor varlığını göstermiştir (74).

DERMATOMİYOZİT, POLİMİYOZİT

Dermatomyozit, cildi ve kası etkileyen bir mikroanjiyopatidir; Polimiyozit kas liflerinde nekroza yol açar. Dermatomyozit çocukları ve yetişkin kadınları erkeklerden daha fazla etkiler. Polimiyozit yaşamın ikinci on yılından sonra görülür. Histidil tRNA sentetazına karşı antikor, anti-Jo-1, tüm anti-sentetazların %80'ini oluşturur ve miyoziti tanımlamaya özgüllük verir gibi görünmektedir. Dermatomyozitte anti-Mi-2, anti-polimiyozit- Scl ve interstisyel akciğer hastalığı ile ilişkili anti-KL6 bulunur (75).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2013-2021 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniğinde McDonald 2017 kriterlerine göre tanı almış 312 MS hastası alındı. Hastalarda romatolojik otoantikorların sıklığı ve bunun yanında HLA B51 pozitivitesi sıklığı retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, MS klinik tipleri, kullanmış oldukları ilaçlar hastane işletim sisteminde retrospektif taranarak elde edildi. Hastalar arasında yaş ve cinsiyet kısıtlaması yapılmadı. ANA, ANA profili, ANCA, Anti-ds DNA, Anti-kardiyolipin Ig G, Anti-kardiyolipin Ig M, Anti-TPO, Anti-HTG, HLAB51, DFS70, HİSTON, Anti-SSB, Jo-1, PCNA, PM-Scl, Ro-52, Scl-70, SS-A, Anti-sm, düzeyleri retrospektif olarak değerlendirildi. Romatoloji, bölümü tarafından değerlendirilip, romatolojik hastalık tanısı alıp almadığı tarandı.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), medyan (IQR: 25-75. persentil) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki-kare, Yates

düzeltilmesi ve Fisher-Freeman-Halton Exact Test kullanılmıştır. Bağımsız iki grup ortalama karşılaştırmalarında parametrik test varsayımları sağlanmadığı için Mann Whitney U testi yapılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

5. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 312 hastanın 219'u (%70,19) kadın, 93'ü (%29,81) erkektir (Çizelge 7). Hastaların 116'da OKB pozitif; 83'de IgG index pozitif idi.

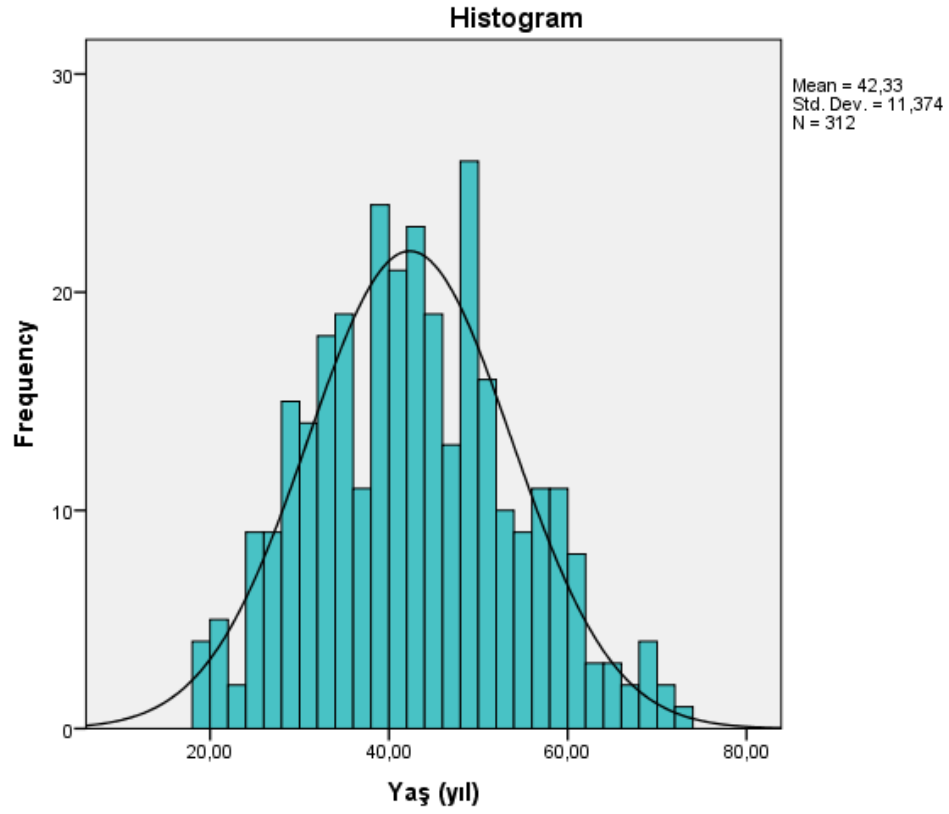
Çizelge 7 : Hastaların cinsiyetleri

Değişkenler		Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet (n=312)	Kadın	219	70,19
	Erkek	93	29,81

Hastaların yaşları 19 ile 72 yıl arasında değişmektedir. Yaş ortalaması $42,33 \pm 11,37$ yıl olarak hesaplanmıştır, ortanca yaş değeri 42(34-50) yıldır (Çizelge 8, Şekil 1).

Çizelge 8: Hastaların yaş analizleri

	Ort $\pm$ SS	Medyan(IQR)	min-max
Yaş (yıl) (n=312)	42,33 $\pm$ 11,37	42(34-50)	19-72

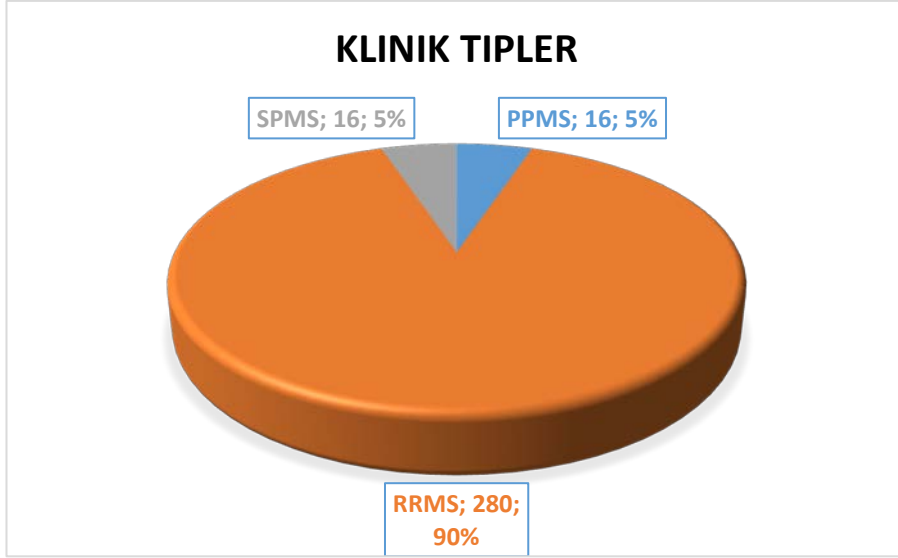


Şekil 1: Yaş histogramı

Klinik tipler incelendiğinde 16 (%5,13) hastanın PPMS, 280 (%89,74) hastanın RRMS, 16 (%5,13) hastanın SPMS olduğu gözlenmiştir (Çizelge 9, Şekil 2).

Çizelge 9: Klinik tipler

Klinik tip (n=312)	Sayı (n)	Yüzde (%)
PPMS	16	5,13
RRMS	280	89,74
SPMS	16	5,13



Şekil 2: Klinik tipler

Çizelge 10-11 hastaların antikor dağılımlarını göstermektedir. Yapılan analizlere göre ANA pozitif olanlar %22,8 (n=42), ANCA pozitif olanlar %1,7 (n=2), Anti-HTG pozitif olanlar %7 (n=6), Anti-TPO pozitif olanlar %9,8 (n=9), HLAB51 pozitif olanlar %29,6 (n=8), DFS70 pozitif olanlar %10,9 (n=11) oranındadır (Çizelge 10).

Çizelge 10: Antikorlar (I)

Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)
ANA (n=184)		
Yok	142	77,2
Var	42	22,8
ANCA (n=116)		
Yok	114	98,9
Var	2	1,7
Anti-HTG (n=86)		
Yok	80	93
Var	6	7
Anti-TPO (n=92)		
Yok	83	90,2
Var	9	9,8
HLAB51 (n=27)		
Yok	19	70,4
Var	8	29,6

DFS70 (n=101)		
Yok	85	84,2
Var	11	10,9
Greyzon	5	5

Jo-1 pozitif olanlar %7,2 (n=11), SS-B pozitif olanlar %4,1 (n=6), Scl-70 pozitif olanlar %6,6 (n=10), SS-A pozitif olanlar %5,3 (n=8) oranındadır . RF pozitif olan hasta bulunmamaktadır. LUPUS pozitif olanlar %1,5 (n=1) oranındadır (Çizelge 11).

Çizelge 11: Antikorlar (II)

Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Jo-1 (n=152)		
Yok	140	92,1
Var	11	7,2
Greyzon	1	0,7
SS-B (n=149)		
Yok	139	93,2
Var	8	5,3
Greyzon	2	1,5
Scl-70 (n=151)		
Yok	139	92
Var	10	6,6
Greyzon	2	1,4
SS-A (n=135)		
Yok	127	94,1
Var	6	4,4
Greyzon	2	1,5
RF (n=43)		
Yok	43	100
LUPUS (n=67)		
Yok	66	98,5
Var	1	1,5

Hastaların kullandıkları ilaçlar incelendiğinde interferon beta 1 B (n=36), Glatiramer acetate (n=36), Dimetil fumarat (n=33), interferon beta 1 A (n=28), Teruflinamid (n=21), Okrelizumab (n=21), pregabalin (n=14), Azatiyopirin (n=11), Essitalopram (n=10) ve Fingolimod'in (n=10) sırası ile en çok kullanılan

ilaçlar olduğu görülmüştür. Kullanılan tüm ilaçlar ve sıklıkları Çizelge 12 ile gösterilmiştir.

Çizelge 12: İlaçlar

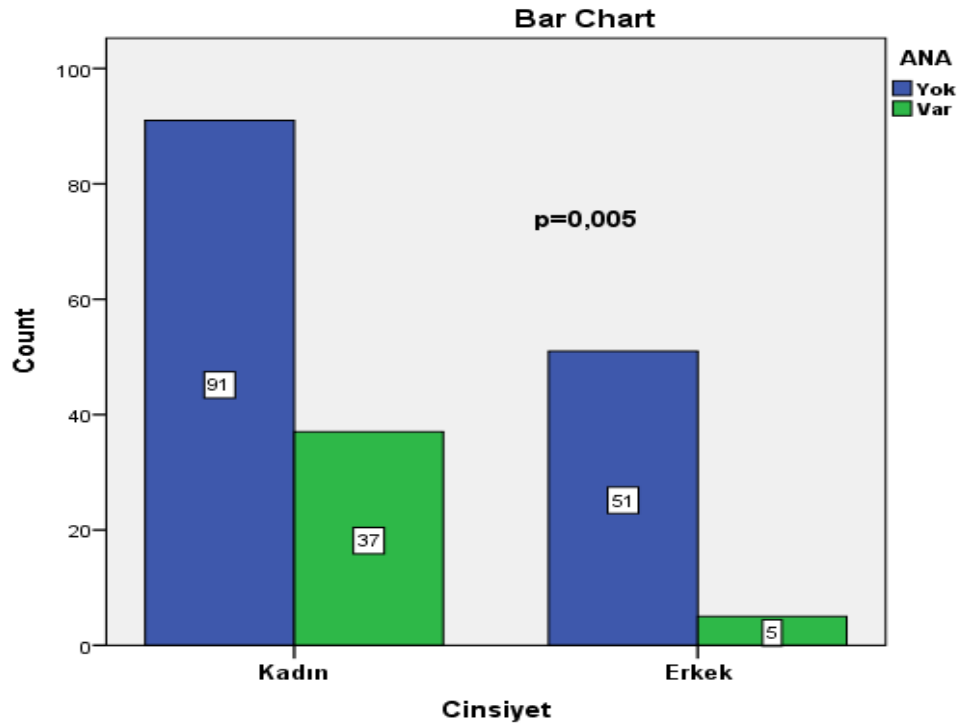
İlaçlar	Sayı (n)
İnterferon Beta 1 A	28
İnterferon Beta 1 B	36
Glatiramer Acetate	36
Tecfidera	0
Teruflinamid	21
Okrelizumab	21
Natalizumab	5
Sertralin	7
Karbamazepin	2
Venlafaksin	5
Azatiyopirin	11
Asetilsalisilik asit	1
Süni Göz Yaşı	6
Gabapentin	8
Figoliod	10
Dimetil fumarat	33
Ramipril	2
Pregabalin	14
Fluoksetin	1
Essitalopram	10
Propiverin Hcl	1
Klomipramin Hcl	2
Mirabegron	2
Ketiapin Fumarat	2
Duloksetin	4
Darifenasin	1
Tolterodin	1
Atenolol	1
Kandesartan	1
Trazadon Hcl	1
Paroksetin	1
Fampridine	5
Entekavir	1
Takrolimus	1
Kladrabin	2
Hidroksiklorakin sülfat	2
Topiramat	1
Levetirasetam	2
Zonisamit	1
Metoprolol	2
Nebivolol	2
Amlodipin	0

Hastalardaki ANA pozitiflik durumları cinsiyete göre analiz edildiğinde ANA pozitifliği olan hastaların %88,1'inin kadın, %11,9'unun ise erkek olduğu gözlenmiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,005$). ANA pozitifliği kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksektir (Çizelge 13. Şekil 3).

Çizelge 13: ANA pozitifliğine göre hastaların cinsiyetleri

Cinsiyet	ANA, n(%)		P
	Yok (n=142)	Var (n=42)	
Kadın	91(64,1)	37(88,1)	0,005
Erkek	51(35,9)	5(11,9)	

Pearson Ki kare test, Yates düzeltmesi



Şekil 3: ANA pozitifliğine göre hastaların cinsiyetleri

ANA pozitifliği ile hastaların yaşları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p=0,856$). ANA negatif olan hastaların yaş ortalaması $40,9 \pm 11,53$, ANA pozitif olan hastaların yaş ortalaması $40,4 \pm 11,63$ yıl olarak hesaplanmıştır (Çizelge 14).

Çizelge 14: ANA pozitifliğine göre hastaların yaş dağılımları

Yaş (yıl)	ANA, n(%)		P
	Yok (n=141)	Var (n=42)	
Ort $\pm$ SS	40,9 $\pm$ 11,53	40(32-49)	0,856
Medyan(IQR)	40,4 $\pm$ 11,63	40(32-48)	

Mann Whitney U test

ANA pozitif olan 42 hastanın 40'ı (%95,2) klinik tip olarak RRMS iken 1'i (%2,4) PPMS, 1'i (%2,4) de SPMS'dir. ANA negatif olan 142 hastanın ise 131'i (%92,3) RRMS iken 7'si (%4,9) PPMS, 4'ü (%2,8) SPMS'dir. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,871$) (Çizelge 15).

Çizelge 15: ANA pozitifliğine göre klinik tipler

Klinik tip	ANA, n(%)		P
	Yok (n=142)	Var (n=42)	
PPMS	7(4,9)	1(2,4)	0,871
RRMS	131(92,3)	40(95,2)	
SPMS	4(2,8)	1(2,4)	

Ki kare Fisher Freeman Halton Exact test

HLAB51 antikoru pozitif olmayan 19 hastanın ve pozitif olan 8 hastanın tamamı klinik tip olarak RRMS grubunda yer almaktadır. HLAB51 antikoru bakılan hastalarda diğer klinik tipler olmadığı için klinik tiplere göre analiz yapılamamıştır (Çizelge 16).

Çizelge 16: HLAB51 pozitifliğine göre klinik tipler

Klinik tip	HLAB51, n(%)		P
	Yok (n=19)	Var (n=8)	
RRMS	19(100)	8(100)	Na
PRMS	0(0)	0(0)	
SPMS	0(0)	0(0)	

Ki kare Fisher Freeman Halton Exact testna: not applicable

Anti TPO antikoru olmayan 83 hastanın 1'i (%1,2) PPMS, 78'i (%94) RRMS, 4'ü (%4,8) SPMS'dir. Anti TPO antikoru olan 9 hastanın ise 8'i (%88,9) RRMS, 1'i (%11,1) SPMS'dir. Anti TPO antikoru olup da PPMS klinik tipi olan hasta bulunmamaktadır. Klinik tipler ile Anti TPO antikoru pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,471) (Çizelge 17).

Çizelge 17: Anti TPO pozitifliğine göre klinik tipler

Klinik tip	Anti TPO, n(%)		P
	Yok (n=83)	Var (n=9)	
PPMS	1(1,2)	0(0)	0,471
RRMS	78(94)	8(88,9)	
SPMS	4(4,8)	1(11,1)	

Ki kare Fisher Freeman Halton Exact test

Anti HTG antikoru olmayan 80 hastanın 1'i (%1,2) PPMS, 75'i (%93,8) RRMS, 4'ü (%5) SPMS'dir. Anti HTG antikoru olan 6 hastanın ise 5'i (%83,3) RRMS, 1'i (%16,7) SPMS'dir. Anti HTG antikoru olup da PPMS klinik tipi olan hasta bulunmamaktadır. Klinik tipler ile Anti HTG antikoru pozitifliği arasında da anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,361) (Çizelge 18).

Çizelge 18: Anti HTG pozitifliğine göre klinik tipler

Klinik tip	Anti HTG, n(%)		P
	Yok (n=80)	Var (n=6)	
PPMS	1(1,2)	0(0)	0,361
RRMS	75(93,8)	5(83,3)	
SPMS	4(5)	1(16,7)	

Ki kare Fisher Freeman Halton Exact test

Çizelge 19'da ANA pozitifliği olan 42 hastanın kullandıkları ilaçlar gösterilmiştir. Yapılan analizlere göre ANA pozitifliği olan hastaların yarısı (n=21) Glatiramer Acetate kullanmaktadır. Bunun dışında en sık kullanılan ilaçlar İnterferon Beta 1 B (n=18, %42,86), İnterferon Beta 1 A (n=16, %38,1), Dimetil fumarat (n=15, %35,71), Teruflinamid (n=12, %28,57), Okrelizumab (n=12, %28,57) olmuştur.

Çizelge 19: ANA pozitifliği olan hastaların kullandıkları ilaçlar

İlaçlar	ANA + (n=42)	
	Sayı (n)	Yüzde (%)
İnterferon Beta 1 A	16	38,10
İnterferon Beta 1 B	18	42,86
Glatiramer Acetate	21	50,00
Tecfidera	0	0,00
Teruflinamid	12	28,57
Okrelizumab	12	28,57
Natalizumab	4	9,52
Sertralin	4	9,52
Karbamazepin	2	4,76
Venlafaksin	2	4,76
Azatiyopirin	6	14,29
Asetilsalisilik asit	1	2,38
Süni Göz Yaşı	4	9,52
Gabapentin	6	14,29
Figoliod	6	14,29
Dimetil fumarat	15	35,71
Ramipril	2	4,76
Pregabalin	10	23,81
Fluoksetin	1	2,38
Essitalopram	7	16,67
Propiverin Hcl	1	2,38
Klomipramin Hcl	1	2,38
Mirabegron	1	2,38
Ketiapin Fumarat	1	2,38
Duloksetin	3	7,14
Darifenasin	0	0,00
Tolterodin	0	0,00
Atenolol	0	0,00
Kandesartan	1	2,38
Trazadon hcl	0	0,00
Paroksetin	0	0,00
Fampridine	2	4,76
Entekavir	1	2,38
Takrolimus	1	2,38
Kladrabin	1	2,38
Hidroksiklorakin sülfat	2	4,76
Topiramat	0	0,00
Levetirasetam	1	2,38
Zonisamit	1	2,38
Metoprolol	1	2,38
Nebivolol	1	2,38
Amlodipin	0	0,00

ANA pozitif olan 42 hastanın boyanma ile ilgili özellikleri Çizelge 20 ile gösterilmiştir. 10 hasta (%23,8) 1/100 granüler(+), 5 hasta (%11,9) 1/100 granüler zayıf(+), 5 hasta (%11,9) 1/100 nukleolar(+), 4 hasta (%9,5) 1/100 granüler ve

granüler kromozomal (+), 4 hasta (%9,5) 1/100 homojen zayıf (+) boyanmıştır (Çizelge 20).

Çizelge 20: ANA pozitif hastaların boyama özellikleri

ANA (n=42)	Sayı (n)	Yüzde (%)
1:100^Nükleer yoğun ince benekli (Anti-DFS70/LEDGF benzeri boyanma)	1	2,4
1/100 Granüler sitoplazmik boyanma (+)	1	2,4
1/100 granüler ve granüler kromozomal(+)	4	9,5
1/100 granüler zayıf(+)	5	11,9
1/100 granüler(+)	10	23,8
1/100 homojen ve nukleer noktalanma(+)	1	2,4
1/100 homojen zayıf(+)	4	9,5
1/100 homojen(+)	1	2,4
1/100 nukleolar(+)	5	11,9
1/100 nükleer mebran(+)	1	2,4
1/100 nükleolar zayıf (+)	1	2,4
1/100 nükleolar zayıf (+) sitoplazmik (+)	1	2,4
1/100 nükleolar,granüler,sitoplazmik boyanma (+)	1	2,4
1/100 sitoplazmik boyanma	2	4,8
1/100 zayıf homojen (+)	1	2,4
1/1000 nükleolar	1	2,4
1/320 granüler ve granüler kromozomal	1	2,4
1/320 nükleolar	1	2,4

6. TARTIŞMA

Andrew J. Solomon ve ark'ın MS hastaları ve birinci derece akrabaları arasındaki diğer otoimmün hastalıkların rölatif riskini tahmin etmek amacı ile populyasyona dayalı yapılan bir kohort çalışmasında 12403 MS hastası ve bunların 20798 birinci derece akrabalarından oluşan veriler incelendi. Sonuç olarak MS'li hastalar ve birinci derece akrabalarının diğer bazı otoimmün hastalıklara yakalanma riskinin daha yüksek olduğu ortaya konuldu (76). Ruth Ann Marrie ve ark'ın MS'te komorbid otoimmün hastalığın insidansını ve prevalansını tahmin etmek için PUBMED, EMBASE, SCOPUS ve Web of Knowledge veri tabanları taranarak yapılan bir çalışmada, en yaygın otoimmün komorbiditeler psöriazis (%7.74) ve tiroid hastalığı (%6.44) bulunmuş olup, inflamatuvar barsak hastalığı, üveit ve pemfigoid riskinde artış olduğu da düşünülmüştür (77). Otoimmun hastalıkların sık görülmesinde otoreaktif Th1-hücreleri ve Th2-hücrelerinin etkisiyle indüklenen B hücrelerinin aktivasyonu, açıklayıcı bir mekanizma olarak öne sürülmüştür (78). Lisa F Barcellos ve ark'nın MS'li hastalarda ve birinci derece akrabalarında bir arada bulunan otoimmün fenotipleri belirlemek amacı ile yapılan çalışmada toplam 176 aile (386 birey ve 1107 birinci derece akraba) incelendi, diğer otoimmün bozuklukların öyküsü için karakterize edildi. En yaygın olanları Hashimoto tiroiditi (%10), sedef hastalığı (%6), inflamatuvar bağırsak hastalığı (%3) ve romatoid artrit (%2) olarak sonuçlandı (79). Bizim çalışmamızda incelenen 312 MS hastasın'dan 29'u Romatoloji bölümü tarafından değerlendirildi, 7 hasta (%24) Romatolojik hastalık tanısı (3 hasta Şjögren, 1 hasta lupus, 1 hasta FMF, 1 hasta ülseratif kolit, 1 hasta chron tanısı) aldı.

Bizim de tezimizin konusu olan; yapılan çalışmalarda MS'de romatolojik tanı olmadan da romatolojik otoantikorların pozitifliği normal populyason ile kıyaslandığında daha sık olduğu ortaya konulmuştur. Vijendra K. SINGH MS tanılı hastalarda otoantikorların belirlenmesine yönelik yaptığı çalışmasında 25 sağlıklı, 60 MS tanısı konan hastaların serumlarını incelendi. Hasta serumunun yaklaşık %25'i (yani incelenen 60 serumdan 15'i) ANA pozitif boyama gösterdi. Kalan hasta serumu ve 25 normal insan serumun ANA için negatif olduğu

bulundu (80). Susan Bamed ve ark'nın MS tanılı hastalarda otoantikörlerin pozitifliğine yönelik yapılan çalışmada test edilen 150 RRMS hastasının 40'ında (%26,7) ve test edilen SPMS hastaların 23'ünün 7'sinde (%30,4) ANA pozitif bulundu. RRMS hastalarında, pozitif ANA yüzdesi erkeklerde ve kadınlarda benzerdi. SPMS hastalarında, pozitif ANA'nın yedisinden altısı kadındı. ANA pozitif olan dokuz erkek homojen ve ANA pozitif olan 32 kadından 19'u benekli paternlere sahipti. Çalışmanın sonucunda ANA pozitifliğinin MS'de patojenik olarak ilgili olmadığı ve muhtemelen M'de sistemik immün düzensizliği yansıttığı anlaşıldı (81). M Szmyrka-Kaczmarek ve ark'nın MS ve KİS'u olan hastalarda antifosfolipid ve antinükleer antikörlerini belirlemeye yönelik yapılan çalışmada 85 hasta incelendi. 54 hastada (%63.5) ve bir kontrol deneğinde (%3.3) ANA saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.01$). ANA orta ila yüksek titrelerde tespit edildi: 41 hastada (%48) ANA 1:320'de, 12 hastada (%14) 1:1000'de ve bir hastada (%1) 1:3200'de pozitif. Antinükleer antikörler, MS hastalarında kontrollere göre daha yaygındı (%63.5'e karşı %3.3) (82). Robert C ve ark'ın yaptığı bir çalışmada 71 Multipl sklerozlu hastadan oluşan ANA pozitiflik oranına bakıldı. MS örneğinde 51 kadın ve 20 erkek vardı. 1:80'lik klinik anlamlılık için standart eşik kullanıldı. Toplamda kadınların %23.5'inde (51'in 12'si) ve erkeklerin %20'sinde (20'nin dördü) pozitif ANA kaydedildi. %22,5 (83). Şeyda F.G ve ARK. tarafından 2008- 2018 yıllarında yapılan 110 MS tanılı hasta'dan oluşan çalışmada hastalar otoimmün hastalık biyomarkırları yönünden retrospektif olarak değerlendirilmiştir. ANA %10.9, ANA profili %9.1; Anti-ds DNA %1.8; anti-kardiyolipin Ig G ve Ig M %0.9 oranında pozitif. Anti mikrozomal antikör %11.8; anti-tiroglobulin antikör %13.6 oranında pozitif. Altı MS hastasında da otoimmün hastalık tanısı vardı; (ankilozan spondilit, 105 psöriyazis, sistemik lupus eritematozus, morfea, pitriyazis, Sjögren sendromu). ANA değeri pozitif olan 12 hastanın 11'i kadın, 1'i erkekti. Bu hastaların ikisinde (%2) ANA 1/100 oranında ve homojen olarak, ikisinde (%2) 1/80 oranında granüler, ikisinde (%2) ise 1/160 oranında sentrometrik boyandı. Bu 12 hastanın 5'inde ANA profilinde pozitiflik vardı (84).

Bizim çalışmamızda değerlendirilen 312 hastada ANA pozitiflik oranı %22,8 (n=42) olarak bulundu. ANA pozitifliği olan hastaların %88,1'inin kadın,

%11,9'unun ise erkekti. ANA pozitifliği ile hastaların yaşları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi. ANA pozitif olan 42 hastanın 40'ı (%95,2) klinik tip olarak RRMS iken 1'i (%2,4) PPMS, 1'i (%2,4) de SPMS'dir. ANA pozitif olan 42 hastanın boyanma ile ilgili özellikleri çizelge 20 ile gösterilmiştir. 10 hasta (%23,8) 1/100 granüler(+), 5 hasta (%11,9) 1/100 granüler zayıf(+), 5 hasta (%11,9) 1/100 nukleolar(+), 4 hasta (%9,5) 1/100 granüler ve granüler kromozomal(+), 4 hasta (%9,5) 1/100 homojen zayıf(+) boyanmıştır. ANCA %1,7 (n=2), DFS70 %10,9 (n=11) oranında bulundu. Jo-1 pozitif olanlar %7,4 (n=11), Scl-70 %6,8 (n=10), RF pozitif olan hasta bulunmamaktadır. LUPUS pozitif olanlar %1,5 (n=1) oranındadır.

Tan E.M ve arkadaşlarının sağlıklı kişilerde, yaşlı bireylerde antinükleer antikorların (ANA) aralığını belirlemek için yaptıkları çalışmada ANA 4 dilüsyonda (1:40,1:80, 1:160 ve 1:320) analiz edilmiş; normal popülasyonda 1:40 serum dilüsyonunda %31.7'sinde, 1:80'de %13.3, 1:160'da %5 ve 1:320'de %3.3 ANA pozitif bulunmuştur (85).

Çalışmamızda MS tanılı 312 hastadan Antikardiyolipin İgM 117 hastada bakıldı, 1 hastada pozitif sonuçlandı. Anti kardiyolipin İgG 119 hastada bakıldı, pozitif sonuç saptanmadı. Heinzlef ve ark. MS tanılı hastalarda antikardiyolipin antikorlarının genel popülasyondan daha sık olduğunu ve aCL Ab pozitifliğinin spesifik klinik özelliklerle ilişkili olabileceğini göstermek için yaptığı çalışmada 285 hasta aCL Ab pozitifliği için test edildi. 42 hastada (%15) aCL Ab pozitifliği bulundu. Ab pozitifliğinin artan otoimmün hastalık sıklığı ile ilişkili olmadığı ve MS'de daha genel bir otoimmün aktivasyonu yansıttığını düşündürdü (86).

de AndreÂs C ve ark'ı MS hastalarında antinükleer (ANA), antikardiyolipin (Acl) ve anti-Ro (SS-A) antikorlarının sıklığını ve önemini belirlemek için MS'li 42 hastanın ve 50 sağlıklı bireyin serumunu test ettiler. Anti-Ro (SS-A) antikorları 3 hastada (%7) pozitif oranda bulundu (kontrol grubunda 0'a karşı). 10 hastada (%23) düşük ANA seviyeleri (kontrol grubunda %4'e karşı) pozitif bulundu. MS tanılı 42 hastadan 10 hastada (%23.8) homojen veya granüler paternli 1:40, 1:80, 1:160 dilüsyon oranında ANA bulundu; pozitif sonuçlanan hastalardan 2'i erkek ve 8'i kadındı. Kontrol grubundaki sadece 2 kadın (%4) 1:40'ta ANA pozitifliği. Tüm pozitif vakalarda MS klinik formu RR idi, ancak istatistiksel fark bulunmadı

(87) Bizim çalışmada SS-A %4,5 (n=6), SS-B %4,1(n=6) oranında saptandı. Çalışmamızdan elde edilen verilere göre Schirmer testi yapılan 7 hastanın 1'inde (%14,3) test pozitif çıkmıştır. Tükürük bezi biyopsisi 5 hastaya yapılmıştır ve bunlardan 1'i (%20) pozitifdir. Hastaların kullandıkları ilaçlar incelendiğinde interferon beta 1 B (n=36), Glatiramer acetate (n=36), Dimetil fumarat (n=33), interferon beta 1 A (n=28), Teruflinamid (n=21), Okrelizumab (n=21), Azatiyopirin (n=11), ve Fingolimod'in (n=10) sırası ile en çok kullanılan ilaçlar olduğu görülmüştür.

Mehmet GENCER ve ark'nın MS hastalarında tiroid otoantikorlarının prevalansını saptamak ve genel populasyonla karşılaştırmak amacı ile yapılan çalışmada tiroid hastalığı olmayan ve tiroid ilacı kullanmayan 200 (140 kadın, %70; 60 erkek, %30) MS hastası ve kontrol grubu olarak da 200 (145 kadın, %72,5; 55 erkek, %27,5) sağlıklı birey dâhil edilmiştir. Hasta grubunda tedavi öncesi 36 (%18) olguda anti-TPO pozitif bulunmuştur. Kontrol grubunda ise 10 (%5) kişide anti-TPOpozitifliği saptanmıştır. Çalışmanın sonucuna göre otoimmün tiroid hastalığının MS hastalarında sağlıklı bireylere göre çok daha fazla görüldüğünü gösterilmiştir (88). Bizim çalışmada Anti-HTG %7 (n=6), Anti-TPO %9,8 (n=9) olarak bulundu. Anti TPO antikoru olan 9 hastanın ise 8'i (%88,9) RRMS, 1'i (%11,1) SPMS idi. Anti HTG antikoru olan 6 hastanın ise 5'i (%83,3) RRMS, 1'i (%16,7) SPMS idi. Anti HTG antikoru olup da PPMS klinik tipi olan hasta bulunmamaktadır.

Romatolojik otoantikorlar aynı zamanda sağlıklı populyasyonda da sık görülmektedir. Antinükleer ve antisitoplazmik antikorları (ANA) otoimmün romatizmal hastalıklarda ve sağlıklı populyasyonda pozitif olabilir. ANA pozitifliğinde ANA taraması, immünohistokimyasal model (nükleer, sitoplazmik, mitotik) ve miktarı (titre, konsantrasyon) belirtmek gerekiyor. İmmünohistokimyasal olarak , nükleer (homojen/çevresel; benekli; sentromerik; nükleolar; nükleer noktalar; nükleer membran; dağınık grenli), sitoplazmik (benekli; mitokondriyal benzeri; ribozomal benzeri; Golgi aygıtı; lizozom benzeri), mitotik (mitotik iğ; sentrozomlar; orta gövde;) olarak 3 modeli var. Titre olarak, ANA'nın önerilen başlangıç dilusyonu 1:40'dır. 1:40 altındaki titreler

negatif olarak kabul edilmelidir. Titreleler 1:40'a ve 1:160'a eşit veya daha düşük titreler, düşük titrede pozitif olarak kabul edilir , bu durumda spesifik semptomların yokluğunda, ileri tanı çalışması tavsiye edilmez, hasta klinik olarak izlenir. Titreleler 1:160'a veya daha yüksekse pozitif olarak kabul edilmeli ve hastalar ootimmun hastalık açısından araştırılmalıdır. ANA'nın düşük titreleleri 1:40-1:80;olabilir sağlıklı kişilerde, hamile kadınlarda, 40 yaşından büyük kadınlarda, yaşlı kişilerde, viral enfeksiyonlar, paraneoplastik nörolojik sendromlar, karaciğer hastalığı, kronik yorgunluk sendromu ve çeşitli kanser türlerinde pozitif olabilir (89) . Anti-SSA/Ro ve anti-La/SSB, primer Sjögren sendromunda (pSS) belirleyici antikorlardır ve %60-70 oranında bulunur (90). Sistemik lupus eritematozus (SLE), çift sarmallı DNA'ya (dsDNA) bağlanan antikorlar da dahil olmak üzere yüksek titreli serolojik otoantikorlar ile karakterizedir. Anti-dsDNA antikorlarının kökeni, özgüllüğü ve patojenitesi daha geniş bir perspektiften incelenmiştir. Bu otoantikorların SLE'li hastalarda çoklu son organ yaralanmalarına, özellikle lupus nefritine katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (91).

M. N. Mannosakis ve ark'nın sağlıklı bireylerde bazı otoantikorların prevalansına yönelik yaptığı çalışmada 64 sağlıklı birey (32 erkek ve 32 kadın) incelendi. Bireylerden alınan serum örnekleri, romatoid faktör, antinükleer antikorlar, anti-Ro otoantikorların prevalansı için incelendi. Bireylerin %14-1'inde RF, %31-3'ünde ANA ve %1-6'sında anti-Ro (SSA) pozitif oranda saptandı (92) .

HLA-B51, otoantikor değildir, bir HLA - B serotipidir. Geniş antijen B5'in bölünmüş bir antijenidir. HLA-B5 ve HLA-B51 Behçet Hastalığı ile en çok ilişkili bulunan genlerdendir. HLA-B5 ve HLA-B51' in risk oranları Güney Avrupa'da % 52,2, Orta Doğu/Kuzey Afrika'da % 49,9, Doğu Asya'da %44,4 ve Kuzey Avrupa'da %31,7 olarak tespit edilmiştir (93). HLA-B51, göz tutulumu olan Behçet hastalığında daha sık bulunur. Houman ve ark. Tunus'dan 260 Behçet olgusunda genetik demografik ve klinik özellikleri inceledikleri çalışmalarında HLA B51 pozitifliği %54 iken normal popülasyonda bu değer %25,5 olarak bildirilmiştir (94).

Biz çalışmamızda multiple skleroz hastalarında HLAB51 pozitiflik sıklığını değerlendirmeyi amaçladık. Bizim çalışmada HLAB51 pozitif olanlar %29,6 (n=8) oranındadır. HLAB51 antikoru olmayan 19 hastanın ve olan 8 hastanın tamamı klinik tip olarak RRMS grubunda yer almaktadır. HLAB51 pozitif olan hastalarda diğer klinik tipler olmadığı için karşılaştırma yapılamamıştır.

2013-2021 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniğinde McDonald 2017 kriterlerine göre tanı almış 312 MS hastasında romatolojik otoantikörlerin ve bunun yanında HLA B51 pozitivitesi sıklığının retrospektif olarak değerlendirdiğimiz çalışmamızda ANA pozitiflik oranı normal populyasyona göre sık olup; yapılan önceki çalışmalarla benzerlik göstermektedir. MS hastalarında otoimmün hastalıklar normal populyasyona göre daha sık bulunmaktadır. HLAB51 pozitiflik oranı normal populyasyona göre sık olup, yapılan önceki çalışmalarla benzerdir.

MS'de kullanılan hastalık modifiye edici tedavilerin otoantikörlerin varlığı üzerindeki etkisi dikkate alınmalıdır. Bizim çalışmamızda ANA pozitifliğinin MS klinik etkisi üzerinde etkisine bakılmamış olup; yapılan birçok çalışmada klinik üzerinde anlamlı etkisi olmadığı ortaya konulmuştur (80,81,82,83). MS hastalarında otoantikör pozitifliklerinin bir kısmı topluma göre daha sık ve bir kısmı da topluma yakın olsa da bu otoantikör pozitiflikleri çoğunlukla daha fazladır. Sistemik romatizmal hastalık varlığı ile ilgili değildir ve herhangi bir klinik anlamı yoktur. Bu nedenle her MS hastasında otoantikör araştırılması maliyet açısından etkili görünmemektedir. Sonuç olarak otoantikör düzeyi ölçülecek MS hastaları iyi seçilmeli, ölçüm öncesi hastanın öyküsü ve şikayetleri dikkate alınmalıdır.

7. SONUÇLAR

Çalışmamızın verilerine dayanarak ANA pozitif olanlar %22,8 (n=42) idi. Bu sonuç önceki çalışmalara benzer, sağlıklı populyasyonla kıyaslandığında MS'e ANA pozitiflik oranı yüksek olarak sonuçlandı.

Hastalardaki ANA pozitiflik durumları cinsiyete göre analiz edildiğinde ANA pozitifliği olan hastaların %88,1'inin kadın, %11,9'unun ise erkek olduğu gözlenmiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,005). ANA pozitifliği kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksektir.

ANA pozitif olan 42 hastadan 26'inde klinik bulgu olmadığı için romatoloji bölümü ile konsulte edilmemiş, hastaların kendilerinin de her hangi şikayet nedeni ile romatoloji poliklinik girişi olmamıştır. ANA ve SS-B pozitif olan bir hastanın Tükrük bezi biyopsisi sialadenit ile uyumlu, SHIRMER normal olup; Şjögren tanısı almış. ANA, SS-A,SS-B pozitif olan hastanın Tükrük bezi biyopsisi sialadenit ile uyumlu gelmiş ve Sjögren tanısı aldı. ANA, DFS70, Jo-1, Scl-70, SS-A pozitif olan bir hasta Şjögren tanısı aldı. Bir hastada ANA ve DFS70 pozitif olup LUPUS tanısı almış. Hem Anti-TPO, hem Anti-HTG pozitif olan 6 hasta Hashimoto tiroiditi tanısı almış. Jo-1 pozitif olan hastanın Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı vardı. ANA, HLAB51 pozitif olan hastanın SCHIRMER testi uyumlu, Tükrük bezi biyopsisi sialadenit ile uyumlu olup araştırılıyor. ANA, DFS70 , SCL 70 , Jo 1, Anti-CCP ve HLAB51 pozitif olan bir hasta bag dokusu hastalık nedeni ile romatoloji bölümü tarafından klinik takibe alınmış. PmScl pozitif olan bir hasta romatoloji bölümü tarafından klinik takibe alınmış. ANA ve Anti-SSB pozitif olan hastanın Schirmer testi normal olup, romatolojik tanı almadı. ANA, DFS70 pozitif olan bir hasta romatolojik takipten çıkarıldı tanı almadı. 8 hastada sadece ANA pozitif olup, romatolojik hastalık tanısı almadı. HLAB51, DFS70, Scl-70 pozitif olan bir hasta araştırılıyor. DFS70 pozitif hasta, tükrük bezi biyopsisi sialadenit ile uyumlu saptanmış. Bir hastada DFS70 pozitif, Tükrük bezi biyopsisi sialadenit ile uyumlu, romatolojik hastalık tanısı almamış. 8 hastada HLAB51 pozitif olup, 3 hastada semptom yok ve romatolojik tanı almamış. HLAB51 pozitif bir hasta Behçet açısından araştırılıyor. HLAB51 pozitif 4 hasta ise romatoloji tarafından BH ön tanısı ile klinik takibe alınmış.

Sonuç olarak Multiple Skleroz hastalarında otoimmün hastalık sıklığı toplum ile kıyaslandığında daha fazla olduğu görüldü; bu bulgu önceki çalışmalar ile benzerdi. En sık görülen hastalık Hashimoto Tiroiditi idi; 7 hasta (%17,2). Romatolojik hastalık tanısı (3 hasta Şjögren, 1 hasta lupus, 1 hasta FMF, 1 hasta ülseratif kolit, 1 hasta chron tanısı) aldı.

Sjögren normal populyasyonla benzer sıklıkta idi. ANA normal popülasyona göre sık izlenmekte olup; klinik anlamı yoktur;

Özetle çalışmamızda araştırılan MS hastalarımızda %29,6 oranında HLAB51 pozitifliği gördük. Toplam 19 hastada HLAB51 bakılmış olup, 8 hastada HLAB51 pozitif sonuçlandı. 3 hastada semptom yok ve romatolojik tanı almadı. HLAB51 pozitif bir hasta Behçet açısından araştırılıyor. HLAB51 pozitif 4 hasta ise romatoloji tarafından BH ön tanısı ile klinik takibe alındı. Sonuç olarak romatolojik tanı almayan %37,5 HLAB51 pozitifliğimiz var. Çalışmamızda hastaların %22,8 kadarında ANA pozitifliği gördük. ANA pozitif olan 42 hastadan 26'inde klinik bulgu olmadığı için romatoloji bölümü ile konsulte edilmedi. ANA pozitif olan 16 hastadan 4'ü romatolojik hastalık tanısı aldı; 2'i klinik takibe alındı; 10 hasta tanı almadı (8 hastada sadece ANA pozitif, 2 hastada diğer otoantikorlar ve ANA birlikteliği vardı). Çalışmamızın sonucunda herhangi bir romatizmal hastalığı olmayan %85,7 ANA pozitifliğimiz var. Bu nedenle her MS hastasında otoantikor araştırılması maliyet açısından etkili görünmemektedir. Sonuç olarak otoantikor düzeyi ölçülecek MS hastaları iyi seçilmeli, ölçüm öncesi hastanın öyküsü ve şikayetleri dikkate alınmalıdır.

8. ÖZET

Multipl Skleroz ataklarla ve remisyonlarla seyreden otoimmün kökenli bir hastalıktır. Zaman zaman başka otoimmün hastalıklarla birliktelik görülmektedir. Bazı durumlarda da romatolojik otoimmün hastalık tanısı konulamayıp otoantikörler pozitif olabilmektedir. 2013-2021 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniğinde McDonald 2017 kriterlerine göre tanı almış 312 MS hastasının dahil olduğu, romatolojik otoantikörlerin sıklığı ve bunun yanında HLA B51 pozitivitesi sıklığı retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmamızda amacımız MS tanılı hastalarda otoimmün antikörlerin ve HLAB51 sıklığını; antikörleri pozitif olan hastalardan romatolojik tanı alanların sıklığını ortaya koymak idi. Multiple Skleroz hastalarında otoimmun hastalık sıklığı toplum ile kıyasandığında daha fazla olduğu görüldü; otoantikörlardan bazıları MS’de topluma göre daha sık bulunmakta olup; bazıları benzer sıklıktadır. ANA normal populyasyona göre sık izlenmekte olup; klinik anlamı yoktur; HLAB51 normal populyasyonla benzer sıklıktadır. Bu nedenle her MS hastasında otoantikör araştırılması maliyet açısından etkili görünmemektedir.

9. ABSTRACT

Multiple Sclerosis is an autoimmune disease that progresses with attacks and remissions. It is occasionally seen in association with other autoimmune diseases. In some cases, the diagnosis of rheumatological autoimmune disease cannot be made and autoantibodies may be positive. The frequency of rheumatologic autoantibodies as well as the frequency of HLA B51 positivity were evaluated retrospectively, including 312 MS patients diagnosed according to McDonald 2017 criteria in the Neurology Outpatient Clinic of Akdeniz University Faculty of Medicine between 2013 and 2021. The aim of the thesis was to determine the frequency of autoimmune wastes and HLAB51 in patients with MS; The aim was to reveal the frequency of rheumatological diagnoses from patients with positive antibodies. It has been observed that the frequency of autoimmune diseases in Multiple Sclerosis patients is higher when compared to the general population; some of the autoantibodies are more common in MS than in the general population; some are of similar frequency. ANA is observed more frequently than the normal population; has no clinical significance; HLAB51 has a similar frequency to the normal population.

Key words: autoimmune disease, rheumatologic autoantibodies

10. KAYNAKLAR

1. Compston A. The 150th anniversary of the first depiction of the lesions of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51 (10): 1249-52.
2. Grzegorski T, Losy J. Multiple sclerosis - the remarkable story of a baffling disease. *Rev Neurosci*. 2019 Jul 26; 30(5):511-26.
3. Hauser SL. and Cree BA. Treatment of multiple sclerosis: a review. *The American journal of medicine* 2020; 133 (12): 1380-1390.
4. Wingerchuk DM, Lucchinetti CF and Noseworthy JH. Multiple sclerosis: current pathophysiological concepts. *Laboratory investigation* 2001; 81 (3): 263-281.
5. Eraksoy.M, Öge.A.E, Baykan.B, Bilgiç.B. Multiple Skleroz. 4. Baskı.İstanbul, nobel tıp kitap evi. 2021; 769-795.
6. Ghasemi.N, Razavi.S, Nikzad.E. Multiple sclerosis: pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy. *Cell Journal (Yakhteh)* 2017; 1 (19): 1.
7. Nikbin, Behrouz, et al. "Role of B cells in pathogenesis of multiple sclerosis." *International review of neurobiology* 79 (2007); 13-42.
8. Koch-Henriksen.N, Sørensen.P.S, The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *The Lancet Neurology* 2010; 9 (5): 520-532.
9. Walton, C., et al. "Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS." *Multiple Sclerosis Journal* 2020; 26(14): 1816-1821.
10. Dobson.R and Giovannoni.G. Multiple sclerosis—a review. *European journal of neurology* 2019; 26 (1): 27-40.
11. Harbo. H. F, Gold. R and Tintoré. M. Sex and gender issues in multiple sclerosis. *Therapeutic advances in neurological disorders* 2013; 6 (4): 237-248.
12. Ebers. G. C. Environmental factors and multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* 2008; 7 (3): 268-277.

13. Olsson. T. Barcellos. L. F and Alfredsson. L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology* 2017; 13 (1):25-36.
14. Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CC, Patsopoulos NA, Moutsianas L, et al. The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium & The Wellcome Trust Case Control Consortium 2. Genetic risk and a primary role for cell mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*. 2011 Aug 10; 476(7359): 214-9.
15. Choo. S. Y. The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei Med J* 2007; 48 (1): 11-23.
16. Pierrot-Deseilligny. C. and Souberbielle. J.-C. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Multiple sclerosis and related disorders* 2017; 14: 35-45.
17. Kampman. M. T. Steffensen. L. H. Mellgren. S. I. and Jørgensen. L. Effect of vitamin D3 supplementation on relapses, disease progression, and measures of function in persons with multiple sclerosis: exploratory outcomes from a double-blind randomised controlled trial. *Mult Scler* 2012; 18 (8):1144-51.
18. Simpson Jr.S, Taylor. B, Blizzard. L, Ponsonby,. A. L, Pittas.F, Tremlett. H. et al. 2007 May; 254(5): 581-90
19. Simpson S Jr, Taylor B, Blizzard L, Ponsonby AL, Pittas F, Tremlett H. Et al. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. *Annals of neurology* 2010; 68 (2): 193-203.
20. Rosso. M and Chitnis. T. Association between cigarette smoking and multiple sclerosis: a review. *JAMA neurology* 2020; 77 (2): 245-253.
21. Arneth.B. Multiple sclerosis and smoking. *The American Journal of Medicine* 2020; 133 (7): 783-788.
22. Ascherio. A and Munger. K. L. Epstein–Barr virus infection and multiple sclerosis: a review. *Journal of Neuroimmune Pharmacology* 2010; 5 (3): 271-277.
23. Álvarez-Lafuente. R. De las Heras. V. Bartolomé.M, Picazo. J. J.and Arroyo.R. Relapsing-remitting multiple sclerosis and human herpesvirus 6 active infection. *Archives of neurology* 2004; 61(10):1523-1527.

24. Swanborg. R. H. Whittum-Hudson . J.A. and Hudson. A.P. Infectious agents and multiple sclerosis--are Chlamydia pneumoniae and human herpes virus 6 involved?.J Neuroimmunol 2003; 136 (1-2):1-8.
25. Lublin. F. D. New multiple sclerosis phenotypic classification.Eur Neurol 2014; 72 (1): 1-5.
26. Lublin. F. D, Reingold. S.C, Cohen. J.A, Cutter.G.R, Sørensen.P.S, Thompson. A. J. et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013; revisions.Neurology 2014; 83 (3): 278-286.
27. Brownlee. W. J. and D. H. Miller. Clinically isolated syndromes and the relationship to multiple sclerosis. Journal of Clinical Neuroscience 2014; 21 (12): 2065-2071.
28. Marcus. J. F. and Waubant. E. L. Updates on clinically isolated syndrome and diagnostic criteria for multiple sclerosis. The Neurohospitalist 2013; 3 (2): 65-80.
29. Sand. I. K. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. Current opinion in neurology 2015; 28 (3): 193-205.
30. Miller. D. H. and Leary. S. M. Primary-progressive multiple sclerosis. The Lancet Neurology 2007; 6 (10): 903-912.
31. Ribbons. K. A, McElduff. P, Boz.C, Trojano.M, Izquierdo.G, Duquette.P et al. Male sex is independently associated with faster disability accumulation in relapse-onset MS but not in primary progressive MS. PloS one 2015; 10 (6): e0122686.
32. Rovaris. M, Confavreux.C, Furlan.R, Kappos.L, Comi.G and Filippi. M. Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges.The Lancet Neurology 2006; 5 (4): 343-354.
33. Eraksoy M, Bulut S, Alp R. Multiple Skleroz. içinde: Emre M (editör). Nöroloji Temel Kitabı, 1. Bask. Ankara, Gilnes Tıp Kitabevleri, 2013; 1112-36.
34. Tullman.M, Oshinsky.R, Lublin.F. and Cutter. G. Clinical characteristics of progressive relapsing multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal 2004; 10 (4): 451-454.

35. Okuda.D.T, Siva. A, Kantarci.O, Inglese.M, Katz.I, Tutuncu.M. et al.Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. PLoS One 2014; 9 (3): e90509.
36. Frohman. T. C, Davis. S. L, Beh. S, Greenberg.B.M, Remington.G and Frohman. E. M, Uhthoff's phenomena in MS--clinical features and pathophysiology. Nat Rev Neurol 2013; 9 (9): 535-40.
37. Khare.S and Seth. D, Lhermitte's Sign: The Current Status. Ann Indian Acad Neurol 2015; 18 (2): 154-6
38. Goldenberg. M. M, Multiple sclerosis review. Pharmacy and therapeutics 2012; 37 (3):175.
39. Thompson. A. J, Banwell. B. L, Barkhof.F, Carroll. W. M, Coetzee.T, Comi. G. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. The Lancet Neurology 2018; 17 (2): 162-173.
40. Link. H, Huang.Y.M, Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. Journal of neuroimmunology 2006; 180 (1-2): 17-28.
41. Filippi.M, Rocca. M. A, Ciccarelli.O, De Stefano.N, Evangelou.N, Kappos.L,et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. The Lancet Neurology 2016; 15 (3): 292-303.
42. Petzold.A, de Boer. J. F, Schippling.S, Vermersch.P, Kardon.R, Green.A. et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Neurology 2010; 9 (9): 921-932.
43. Kurtzke. J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983; 33 (11): 1444-1444.
44. Frohman, Elliot M., et al. "Corticosteroids for multiple sclerosis: I. Application for treating exacerbations." Neurotherapeutics 4.4 2007; 618-626.

45. Myhr. K and Mellgren. S. Corticosteroids in the treatment of multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica* 2009; 120: 73-80.
46. Zorgdrager, A., & De Keyser, J. Menstrually related worsening of symptoms in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences* 1997; 149(1): 95-97.
47. Magaña. S. M. et al., "Beneficial plasma exchange response in central nervous system inflammatory demyelination," *Arch. Neurol.* 2011; 68(7) : 870–878.
48. Murray. T. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Bmj* 2006; 332 (7540): 525-527.
49. Nos.C, Sastre-Garriga.J, Borrlàs.C, Río.J, Tintoré. M and Montalban. X. Clinical impact of intravenous methylprednisolone in attacks of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2004; 10 (4): 413-416.
50. Citterio. A, La Mantia. L, Ciucci.G, Candelise.L, Brusaferrì.F, Midgard.R. et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane database of systematic reviews* 2000; Issue 4.
51. Editörler Dr. Hüsnü Efendi Dr. Demet Yandım Kuşcu. *Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi klavuzu* 2018. Galenos Yayınevi, İstanbul, 2018;
52. Tozzoli.R, Bizzaro.N, Tonutti.E, Villalta.D, Bassetti.D, Manoni.F. et al. Guidelines for the laboratory use of autoantibody tests in the diagnosis and monitoring of autoimmune rheumatic diseases. *Am J Clin Pathol* 2002; 117 (2): 316-24.
53. Mahler.M, Parker.T, Peebles. C. L, Andrade. L. E, Swart.A, Carbone.Y. et al. Anti-DFS70/LEDGF antibodies are more prevalent in healthy individuals compared to patients with systemic autoimmune rheumatic diseases. *J Rheumatol* 2012; 39 (11): 2104-10.
54. Cartin-Ceba, Rodrigo, Tobias Peikert, and Ulrich Specks. "Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis." *Current rheumatology reports* 2012; 14(6): 481-493.
55. Fields, R. A., et al. "The prevalence of anticardiolipin antibodies in a healthy elderly population and its association with antinuclear antibodies." *The Journal of rheumatology* 1989; 16 (5): 623-625.

56. Yang Z, Liang Y, Zhong R. Is identification of anti-SSA and/or -SSB antibodies necessary in serum samples referred for antinuclear antibodies testing? *J Clin Lab Anal*. 2012 Nov; 26(6):447-51.
57. Bernstein RM, Morgan SH, Chapman J, Bunn CC, Mathews MB, Turner-Warwick M, Hughes GR. Anti-Jo-1 antibody: a marker for myositis with interstitial lung disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984; 289(6438): 151–152.
58. Basu D, Reveille JD. Anti-scl-70. *Autoimmunity*. 2005 Feb; 38(1):65-72.
59. Jo K, Lim DJ. Clinical implications of anti-thyroglobulin antibody measurement before surgery in thyroid cancer. *Korean J Intern Med*. 2018 Nov; 33(6):1050-10
60. Houman, M. H., et al. "Behcet's disease in Tunisia demographic, clinical and genetic aspects in 260 patients." *Clinical and Experimental Rheumatology* 2007; 25 (4): 58.
61. de Menthon M, Lavalley MP, Maldini C, Guillevin L, Mahr A. HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Rheum*. 2009 Oct 15; 61(10): 1287-96.
62. Barcellos LF, Kamdar BB, Ramsay PP, DeLoa C, Lincoln RR, Caillier S, Schmidt S, Haines JL, Pericak-Vance MA, Oksenberg JR, Hauser SL. Clustering of autoimmune diseases in families with a high-risk for multiple sclerosis: a descriptive study. *Lancet Neurol*. 2006 Nov; 5(11): 924-31
63. Nair, Jisha J., and Tejas P. Singh. "Sjogren's syndrome: review of the aetiology, pathophysiology & potential therapeutic interventions." *Journal of Clinical and Experimental Dentistry* 2017; 9 (4): e584.
64. Vivino, Frederick B. "Sjogren's syndrome: clinical aspects." *Clinical Immunology* 2017; 182: 48-54.
65. Franceschini F, Cavazzana I, Andreoli L, Tincani A. The 2016; classification criteria for primary Sjogren's syndrome: what's new? *BMC Med*. 2017 Mar 31; 15(1): 69
66. Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazici H. Behçet syndrome. *Current opinion in rheumatology*. 2004; 16(1): 38-42

67. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Ghodsi Z, Shahram F, Nadji A, Shams H, et al. Diagnostic value of pathergy test in Behcet's disease according to the change of incidence over the time. *Clinical rheumatology*. 2011; 30(9): 1151-5
68. Bettiol, Alessandra, Domenico Prisco, and Giacomo Emmi. "Behçet: the syndrome." *Rheumatology* 2020; 59 (3): iii101-iii107.
69. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD), et al. "The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria." *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2014; 28 (3): 338-347.
70. Maidhof, William, and Olga Hilas. "Lupus: an overview of the disease and management options." *Pharmacy and Therapeutics* 2012; 37 (4): 240.
71. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R. et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Sep; 71(9): 1400-1412.
72. Zhao, Jiu-Hua, et al. "The influence of different solvents on systemic sclerosis: an updated meta-analysis of 14 case-control studies." *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* 2016; 22 (5): 253-259.
73. Okano, Yutaka. "Antinuclear antibody in systemic sclerosis (scleroderma)." *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1996; 22(4): 709-735.
74. Grassegger A, Pohla-Gubo G, Frauscher M, Hintner H. Autoantibodies in systemic sclerosis (scleroderma): clues for clinical evaluation, prognosis and pathogenesis. *Wien Med Wochenschr*. 2008; 158(1-2): 19-28.
75. Sokolove J, Bromberg R, Deane KD, Lahey LJ, Derber LA, Chandra PE. et al. Autoantibody epitope spreading in the pre-clinical phase predicts progression to rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2012; 7(5):e35296.
76. Dalakas, Marinos C., and Reinhard Hohlfeld. "Polymyositis and dermatomyositis." *The Lancet* 2003; 362 (9388): 971-982.

77. Nielsen NM, Frisch M, Rostgaard K, Wohlfahrt J, Hjalgrim H, Koch-Henriksen N, Melbye M, Westergaard T. Autoimmune diseases in patients with multiple sclerosis and their first-degree relatives: a nationwide cohort study in Denmark. *Mult Scler*. 2008 Jul; 14(6): 823-9.
78. Marrie RA, Reider N, Cohen J, Stuve O, Sorensen PS, Cutter G, Reingold SC, Trojano M. A systematic review of the incidence and prevalence of autoimmune disease in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015 Mar; 21(3): 282-93
79. Spadaro M, Amendolea MA, Mazzucconi MG, Fantozzi R, Di Lello R, Zangari P, Masala G. Autoimmunity in multiple sclerosis: study of a wide spectrum of autoantibodies. *Mult Scler*. 1999 Apr; 5(2): 121-5.
80. Barcellos LF, Kamdar BB, Ramsay PP, DeLoa C, Lincoln RR, Caillier S. et.al. Clustering of autoimmune diseases in families with a high-risk for multiple sclerosis: a descriptive study. *Lancet Neurol*. 2006 Nov; 5(11): 924-31
81. Singh VK. Detection of antinuclear antibody in the serum of patients with multiple sclerosis. *Immunol Lett*. 1982 Jun; 4(6): 317-9.
82. Barned S, Goodman AD, Mattson DH. Frequency of anti-nuclear antibodies in multiple sclerosis. *Neurology*. 1995 Feb; 45(2): 384-5.
83. Szmyrka-Kaczmarek M, Pokryszko-Dragan A, Pawlik B, Gruszka E, Korman L, Podemski R, Wiland P, Szechinski J. Antinuclear and antiphospholipid antibodies in patients with multiple sclerosis. *Lupus*. 2012 Apr; 21(4): 412-20.
84. Collard RC, Koehler RP, Mattson DH. Frequency and significance of antinuclear antibodies in multiple sclerosis. *Neurology*. 1997 Sep; 49(3): 857-61.
85. Gökçe, Figül. Ş. and Cigdem. B. "Evaluation of autoantibody positive in multiple sclerosis patients." *Cumhuriyet Medical Journal* 2019; 41 (1): 104-109.
86. Tan, E. M., et al. "Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals." *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 1997; 40 (9): 1601-1611.

87. Heinzlef O, Weill B, Johanet C, Sazdovitch V, Caillat-Zucman S, Tournier-Lasserre E, Roullet E. Anticardiolipin antibodies in patients with multiple sclerosis do not represent a subgroup of patients according to clinical, familial, and biological characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 May; 72(5): 647-9
88. de Andrés C, Guillem A, Rodríguez-Mahou M, López Longo FJ. Frequency and significance of anti-Ro (SS-A) antibodies in multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand*. 2001 Aug; 104(2):83-7.
89. Gencer M, Türkoğlu R, Çetinkaya Y, Delipoyraz İ, Ekmekçi D, Tirel H. Multipl Skleroz Hastalarında Tiroid Otoantikorlarının Prevalansı. *Türkiye Klinikleri Journal of Neurology* January 2015; 10(2): 43-47.
90. Tozzoli R, Bizzaro N, Tonutti E, Villalta D, Bassetti D, Manoni F, Piazza A, Pradella M, Rizzotti P; Italian Society of Laboratory Medicine Study Group on the Diagnosis of Autoimmune Diseases. Guidelines for the laboratory use of autoantibody tests in the diagnosis and monitoring of autoimmune rheumatic diseases. *Am J Clin Pathol*. 2002 Feb; 117(2): 316-24.
91. Hernández-Molina G, Leal-Alegre G, Michel-Peregrina M. The meaning of anti-Ro and anti-La antibodies in primary Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev*. 2011 Jan; 10(3): 123-5.
92. Wang X, Xia Y. Anti-double Stranded DNA Antibodies: Origin, Pathogenicity, and Targeted Therapies. *Front Immunol*. 2019; 10: 1667.
93. Manoussakis, M. N., et al. "High prevalence of anti-cardiolipin and other autoantibodies in a healthy elderly population." *Clinical and experimental immunology* 1987; 69(3): 557.
94. de Menthon M, Lavalley MP, Maldini C, Guillevin L, Mahr A. HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Rheum*. 2009 Oct 15; 61(10): 1287-96.
95. Houman, M. H., et al. "Behçet's disease in Tunisia demographic, clinical and genetic aspects in 260 patients." *Clinical and Experimental Rheumatology* 2007; 25 (4): 58