



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL PROF. DR. CEMİL TAŞÇIOğLU ŞEHİR HASTANESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**HLA-DRB1 15:01 GENİ İLE MENARŞ YAŞININ
MULTİPL SKLEROZ BAŞLANGIÇ YAŞI VE
BİRBİRLERİ İLE İLİŞKİSİNİN
DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ceren AKTAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2021



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL PROF. DR. CEMİL TAŞÇIOğLU ŞEHİR HASTANESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**HLA-DRB1 15:01 GENİ İLE MENARŞ YAŞININ
MULTİPL SKLEROZ BAŞLANGIÇ YAŞI VE
BİRBİRLERİ İLE İLİŞKİSİNİN
DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ceren AKTAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Serap ÜÇLER

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve deneyimlerinden yararlanmamın yanı sıra, her daim enerjik, pozitif, hastalarına ilk günkü ilgi ve heyecanla yaklaşarak bana muhteşem bir örnek teşkil eden saygıdeğer hocam Prof. Dr. Serap Üçler'e, Geniş bilgi birikimiyle bakış açımı zenginleştiren, bilime olduğu kadar sanata da olan ilgisi ve heyecanı ile içimi hep ısıtan değerli hocam Doç. Dr. Demet KINAY'a, Asistanlığım boyunca her fırsatta bizi araştırmaya teşvik eden, tababet sanatına ve deontolojiye dair bilgilerimin kaynağı olan, babacan tavırlarıyla bize güven dolu bir çalışma ortamı sağlayan saygıdeğer hocam Dr. Cihat ÖRKEN'e, Tezimin tüm aşamalarında bilimsel ve manevi desteğiyle yanımda olan, güleryüzü ile yaşamın her alanında danıştığım tüm konulara cevap veren, gerek hekimliği gerekse hayattaki duruşu ile örnek aldığım değerli ablam Dr. Canan EMİR'e, Gösterdikleri büyük özen ve özveri ile bugün olduğum hekim haline gelmemi sağlayan, çok değerli ablalarım ve ağabeylerim; Doç. Dr. Leyla KIRAC, Dr. Elif ÜNAL, Dr. Ülgen SARIHAN, Dr. Raziye TIRAŞ, Dr. Mustafa Emir TAVŞANLI, Dr. Sibel ÖZEK, Dr. Zeynep KURT, Dr. Tuğrul AYDIN, Dr. Onur AKAN, Dr. Selma AYGÜNOĞLU'na, Zorlu eğitim sürecini eğlenceli kılan, tezimle ilgili desteklerini istediğim her an görebildiğim başta Dr. Begüm YARALIOĞLU ve Dr. Burak KILBOZ olmak üzere tüm kıymetli asistan hekim arkadaşlarıma, Beraber çalışmaktan keyif aldığım değerli hemşire, sekreter, sağlık personeli arkadaşlarıma, Tezime ilişkin desteklerini her ihtiyaç anında hissettiğim kıymetli dostlarım Dr. Zeynep ve Dr. Gökhan CANAZ'a Bugüne gelmemdeki katkıları yadsınamaz olan, tez sürecinde olduğu gibi hayatımın her döneminde yanımda olup, varlıklarıyla bana güç veren, haklarını asla ödeyemeyeceğim canım annem Öznur, babam Şükrü ve kardeşim Cemre DURSUN'a, Kendileri ile meslektaş olmanın avantajlarını hep hissettiğim, beni daima destekleyen, geliştiren, seven canım annem Sibel, babam İbrahim AKTAN'a, Beni her koşulda her zaman destekleyen, yaşam yolunu beraber yürümenin çok büyük bir keyif olduğu, hayattaki en büyük şansım, biricik eşim Erman AKTAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İçindekiler

TEŞEKKÜR.....	i
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET	vi
ABSTRACT.....	viii
1-GİRİŞ.....	1
2-GENEL BİLGİLER.....	1
2.1 MULTİPL SKLEROZ	1
2.1.1 Tanım	1
2.1.2 Tarihçe	2
2.1.3 Epidemiyoloji.....	3
2.1.4 Patogenez	3
2.1.5 İmmünopatogenez.....	4
2.1.6 Etyoloji.....	5
2.1.7 Semptom ve Bulgular.....	6
2.1.8 MS Klinik Alt Tipleri.....	8
2.1.9 Tanı- Tanı kriterleri.....	9
2.1.10 Tanısal Testler.....	13
2.1.11 Tedavi	17
2.1.12 Expanded Disability Status Scale(Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği- EDSS)	21
2.3. HLA' nın Yapısı, Sınıflandırılması.....	24
2.3.1 HLA-DRB1 15:01 Geni ile İlişkilendirilmiş Hastalıklar	25
2.4. Menarş.....	26
2.4.1. Erken Menarş Yaşı İle İlgili Hastalıklar	26
3.GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1.Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	27
3.1.1 Vaka grubu için.....	27
3.1.2 Kontrol grubu için.....	28
3.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri.....	28
3.3. Çıkar Çatışması.....	28
3.4. İstatistiksel Analiz.....	28
4.BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ	40

KAYNAKLAR	41
EKLER.....	50
ÖZGEÇMİŞ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.



KISALTMALAR

ACTH: Adrenokortikotropin hormon

BOS: Beyin omurilik sıvısı

EDSS: Expanded disability status scale

HLA: Human leukocyte antigen

IFN- β : İnterferon beta

IGG: İmmünoglobülin G

IGM: İmmünoglobülin M

İVMP: İntravenöz metilprednizolon

KİS: Klinik izole sendrom

MAG: Miyelin associated protein

MBP: Miyelin basic protein

MHC: Major histocompatibility complex

MOG: Miyelin oligodensrosit glikoprotein

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MRZ: Measles, Rubella, Zoster

MS: Multipl skleroz

OKB: Oligoklonal bant

OKT: Optik koherens tomografi

PLP: Miyelin proteolipid protein

PPMS: Primer Progresif MS

RİS: Radyolojik izole sendrom

RRMS: Relapsing remiting MS

SEP: Somatosensory evoked potential

SPMS: Sekonder progresif MS

SSS: Santral sinir sistemi

TH: T Helper

VEP: Visually evoked potential

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: 2017 Revize Mc Donald kriterleri	11
Tablo 2: Ayırıcı Tanı.....	12
Tablo 3: EDSS (Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği)	22
Tablo 4: HLA-DRB1 gen durumuna göre genel özellikler.....	31
Tablo 5: HLA-DRB1 15:01 Gen Varlığı - Menarş Yaşı.....	32
Tablo 6: HLA-DRB1 15:01 Gen Varlığı - İlk Semptomun Görüldüğü Yaş.....	32
Tablo 7: HIGZ - EDSS Skoru	33
Tablo 8: Menarş Yaşı- İlk Semptomun Görüldüğü Yaş	33
Tablo 9: EDSS - Menarş Yaşı Arasındaki İlişki	34
Tablo 10: 15:01 Gen Varlığı - EDSS İlişkisi	34
Tablo 11: HLA-DR allellerinin gruplar arası dağılımı (n=20)	35

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: MHC-HLA kromozom görünümü.....	25
---	----

ÖZET

Amaç: Pek çok otoimmün hastalıkta olduğu gibi multipl skleroz(MS')te de genetik yatkınlık, cinsiyet ve diğer çevresel etmenler yoğun olarak araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalar ile HLA-DRB1 15:01 geninin MS için bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca erken menarş gören kadınların ilk MS semptomunun daha erken ortaya çıktığı yönünde çalışmalar da yapılmaktadır

Biz bu çalışmamızda halihazırda klinik izole sendrom(KİS)/ MS tanısı ile takipli olan hastaların HLA-DRB1 15:01 gen varlığı, hastalıklarının belirti verdiği ilk yaş ile menarş yaşının ilişkili olup olmadığını ve bu durumun eğer var ise klinik progresyon ile ilgisini incelemeyi sağlıklı bir kontrol grubu ile karşılaştırarak yapmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Bu çalışma kesitsel, tek merkezli bir çalışmadır. 2020-2021 tarih aralığında Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi nöroloji ve MS polikliniğine başvuran, daha önce 2017 revize Mc Donald kriterlerine göre MS/ KİS tanısı almış olan 20 kadın hasta çalışmaya dahil edilme kriterlerine göre çalışmaya alındı.

Demografik özellikler, menarş yaşları ve bu sıradaki boy ve kiloları sorgulandı. Genişletilmiş özürllülük durumu ölçeği (EDSS) skorları değerlendirilerek kaydedildi. Nöroloji polikliniğine MS düşündürmeyen yakınmalarla başvurmuş ve halihazırda bir sistemik hastalık tanısı olmayan 20 kadın da kontrol grubu olarak alındı ve demografik özellikleri, menarş yaşları ve bu sıradaki boy ve kiloları sorgulanarak kaydedildi. Çalışmaya katılan hastalardan gen analizi yapılması amacıyla kan alındı.

Bulgular: MS vaka grubunda 2 hasta SPMS, 18 hasta RRMS idi ve araştırmakta olduğumuz HLA-DRB1 15:01 geni 3 katılımcıda mevcut iken kontrol grubunda 2 katılımcıda araştırılan gen varlığı saptandı. HLADRB-1 15:01 geni varlığı ile menarş yaşı arasında anlamlı ilişki saptandı; hastalığın ortaya çıktığı yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hastaların menarş yaşı ile hastalığın ilk semptomunun görüldüğü yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Vaka grubundaki HLA-DRB1 15:01 geni taşıyan olgularda EDSS skoru ile aralarında anlamlı ilişki bulunamadı.

Sonuç: Kadınlarda HLA durumu, menarş yaşı ve bunların hastalığın seyrinin etkisine dair yapılan az sayıda çalışmada HLA-DRB1 15:01 varlığı olan kadınlarda erken yaş MS semptomu gelişimi ile geç menarş yaşı ilişkili bulunmuştur.

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olmayarak HLADRB-1 15:01 geni varlığı ile menarş yaşı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı.

Anahtar kelimeler: Multipl skleroz, Menarş yaşı, HLA-DRB1 15:01, EDSS, Klinik İzole Sendrom



ABSTRACT

Aim: As in many autoimmune diseases, genetic predisposition, gender, and other environmental factors are intensively investigated in multiple sclerosis (MS). Studies have shown that the HLA-DRB1 15:01 gene is a risk factor for MS. Some studies show that women with early menarche have an earlier MS symptom.

In this study, we aimed to examine the relationship between the presence of the HLA-DRB1 15:01 gene with the age of menarche and age of diagnosing in patients who already diagnosed clinically isolated syndrome (CIS)/MS and age of symptoms show up. We also would like to investigate if HLA- DRB1 15:01 gene presence affects clinical progression. We compare our findings with the control group.

Materials and methods: This is a cross-sectional, single-center study. In the period of 2020-2021, Twenty female patients who were admitted to the neurology and MS outpatient clinic of Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu City Hospital and were diagnosed with MS / CIS according to the 2017 revised Mc Donald criteria were included in the study. Demographic characteristics, age at menarche, and height and weight at this time were recorded. Expanded disability status scale (EDSS) scores were evaluated and recorded. Twenty women who were admitted to the neurology outpatient clinic with complaints not suggestive of MS and were not diagnosed with any systemic disease were included as a control group, and their demographic characteristics, age at menarche, and height and weight at that time were recorded. Blood tests were carried out from all 40 patients participating in the study for gene analysis.

Results: In the MS case group, 2 patients were SPMS and 18 patients were RRMS. While the HLA-DRB1 15:01 gene we investigated was present in 3 case group patient and the presence of the investigated gene was found in 2 participants in the control group. There was a significant correlation between the presence of the HLADRB-1 15:01 gene and the age at menarche. However, there was no significant relationship between the gene presence and the age when the first symptoms show up. Also, there was no significant relationship between the patients' age at menarche and the age of diagnosing. No significant correlation was found between the EDSS score and the patients who have the HLA-DRB1 15:01 gene.

Conclusion: There is a small number of studies focused on HLA status, age at menarche, and the effect of these on the progression of the disease in women. These

studies have found that HLA-DRB1 15:01 presence is associated with early age MS symptom development and late menarche age.

In our study, a statistically significant relationship was found between the presence of the HLADRB-1 15:01 gene and the late age of menarche, which was contradicted the findings of previous studies.

Keywords: Multiple sclerosis, Age at menarche, HLA-DRB1 15:01, EDSS, Clinically Isolated Syndrome



1-GİRİŞ

MS, genetik ve çevresel risk faktörlerinin bir araya gelmesi ile ortaya çıkan multifaktöryel otoimmün bir santral sinir sistemi hastalığıdır. MS hastalığının ortalama başlangıç yaşı 30'dur ve kadınlarda erkeklere oranla 3 kat fazla görülmektedir. Son yıllarda başlangıç yaşında düşüşler görüldüğü ile ilgili çalışmalarda halen nedeni net olarak bilinmese de erken semptom gösterenlerde ve özellikle kadınlarda HLA-DRB1 15:01 geni varlığının bu duruma sebep olduğu üzerinde durulmaktadır (1).

Tüm yaşam süresi boyunca; ergenlik dönemi bireyin MS geliştirme riski ya da MS başlangıç yaşı açısından çevresel risk faktörlerinin modüle edildiği kritik bir pencereyi temsil eder. Erken menarşi olanların daha erken MS ilk semptomu ortaya çıkardığı gösterilmiştir (2) . İlk MS semptomunun erken ortaya çıkması ile menarş sırasındaki yüksek vücut kitle indeksinin ilişkili olduğunu gösteren yayınlar da vardır (3). Yapılan çalışmalar genetik ve deneyimsel risk faktörlerinin etkileşiminin MS riskini belirlemede rolünü ortaya çıkarmaya çalışmıştır.

Bu çalışmada biz, biri MS+ diğeri MS olmayan iki grup kadında HLA-DRB1 15:01 geni ve menarş yaşı arasındaki ilişkiyi ve bunların ilk MS semptomu geliştirme yaşı ile olan kompleks ilişkisini ortaya koymaya çalıştık. Bu araştırmada, multipl skleroz/klinik izole sendrom tanısı olan ve sağlıklı olan iki grup kadında menarş yaşı, demografik özellikler ve HLADRB1 geni ile hastalığın başlangıç yaşı ve semptom ağırlığı arasındaki ilişkiyi incelemek istedik.

2-GENEL BİLGİLER

2.1 MULTİPL SKLEROZ

2.1.1 Tanım

MS, genetik ve çevresel risk faktörlerinin bir araya gelmesi ile ortaya çıkan multifaktöryel otoimmün bir santral sinir sistemi hastalığıdır (4). Hastalığın tanımından bu yana geçen süreçte yapılan çalışmalar ile artık yalnızca ak madde hastalığı değil aynı zamanda gri maddenin de etkilendiği bir hastalık olarak

görülmektedir (5). Bu da MS i yalnızca demiyelinizasyonla seyreden bir süreç değil aynı zamanda aksonal hasarın da eşlik ettiği bir süreç haline getirmektedir.

MS, genç yetişkinler arasında non-travmatik özürlülüğün yaygın sebeplerinden biridir (6). Bireylerin fonksiyonel, finansal ve yaşam kalitesi alanlarında olumsuz etkilenmesine yol açmaktadır (7).

Prevalansı coğrafi özelliklere bağlı olarak 100.000 de 2 ile 200 arasında değişmektedir (8).

2.1.2 Tarihçe

MS ilk kez 1868 yılında Charcot tarafından “scl’erose en plaques” olarak klinik belirtileri ve patolojik görünümleri ile tanımlanmıştır. Ancak bu tanıma ulaşıncaya kadar geçen süreçte aslında MS yüzyıllardır “parapleji” olarak sınıflandırılan; ilerleyici ve epizodik bir nörolojik tablo olarak kabul edilmekteydi.

14. yüzyılın sonlarında Hollanda’ da yaşamış olan St. Ludwina isimli bir genç kız; 16 yaşında paten yaparken bacaklarında meydana gelen güçsüzlük nedeniyle düşmüş ve sonrasında kısmen iyileşmişti. Ancak takip eden süreçte tekrarlayıcı epizodlar halinde araya “relapsların” girdiği denge kaybı, güçsüzlük ve görsel sorunlarla karşılaşmıştı. Ve hastalığı da bu şekilde dekadlarca sürmüştü. Güncel verilerle geriye dönülüp bakıldığında bunun tarihte kayıtlara geçmiş ilk MS hastalığı olabileceği üzerinde durulmakta. Bundan yaklaşık 300 yıl sonra İngiltere ‘de Augustus d’Este (1794-1848)’ nin 26 yıl boyunca tutmuş olduğu günlük incelendiğinde günümüz bilgileri ışığında kendisinin MS tanısını güvenle teşhis edebilmekteyiz. İlk semptomu 28 yaşında geçici görme bozukluğundan yakınmakta olduğu muhtemel bir optik nöritti. Sonrasında aralara iyileşme dönemlerinin girdiği ancak uzun vadede yürümesini güçleştiren alt ekstremitte güçsüzlüğü gelişti ve 54 yaşında öldüğünde mevcut durumu çağdaşları tarafından “fonksiyonel tipte organik olmayan parapleji” olarak tanımlanıyordu.

1824’te Charles-Prosper Ollivier d’Angers “Spinal Kordun Hastalıkları” adlı bir inceleme yayınladı. Bu incelemede 17 yaşında başlayan güçsüzlük, sıcakla kötüleşen semptomlar ve ilerleyici yürüyüş bozukluğu, mesane disfonksiyonu ve konuşmada bozulmanın da tariflendiği bir vaka sunumu yer almaktaydı ve bu nedenle tarihteki ilk klinik tanımlama olarak düşünülmektedir.

Otopsinin ve hastalıklara özel isim bulma çabalarının ilerlemesi ile ilk “dissemine plakların” tanımı Robert Carswell tarafından 1838’de İskoçya’da yapıldı. 1849’ da Alman patolog Friedrich von Frerichs “beyin sklerozu”nu tanımladı (9).

1862-1865 yılları arasında Alfred Vulpian ve Jean Martin Charcot beraber çalıştıkları klinikte spinal form hastalığı olan 3 MS hastası ile ilgili yeni tedavi yöntemleri tanımladılar. Bu sırada Vulpian yazdığı yazıda ve yaptığı bir toplantıdaki konuşmasında Charcot’a atıfta bulunarak hastalığa ismini ilk veren kişinin Charcot olduğunu belirtti (10).

2.1.3 Epidemiyoloji

Dünya genelinde MS tanılı 2,8 milyon insan yaşamaktadır. Türkiye’ de ise MS prevelansı 70/ 100.000’dir ve 58.401 insanın MS tanılı olduğu bildirilmiştir (11).

MS, kadınları erkeklerden daha çok etkiler. 1995-2000 yılları arasında yapılan 28 epidemiyolojik çalışmadan oluşturulan bir derlemede, MS kadın:erkek oranı insidansının 1.4:1 den 2.3:1 e yükseldiği bildiriliyor (12). Kadınlarda artan MS oranının nedeni ise henüz bilinmemekte (13).

Girit’te yapılan bir vaka-kontrol çalışmasına göre 1980’ lerden sonra MS insidansındaki artış, kırsal alandan kentsel alana göç ile eş zamanlı olarak artmıştır. Bu durum da; muhtemelen kentleşmeye eşlik eden çevresel faktörlerin MS gelişimini tetikleyebileceği fikrini ortaya çıkarmaktadır (14).

MS’in ortalama başlangıç yaşı 28-31 arasında değişmekle birlikte kadınlarda erkeklere göre birkaç yıl daha erkendir. Nadiren de olsa yaşamın ilk yıllarında veya yedinci dekatta ortaya çıkan hastalık da görülmüştür (15).

Ms insidans ve prevelansı coğrafik olarak değişiklik göstermektedir.

Ülkemizde bu anlamda son yıllarda yapılmış kapsamlı epidemiyolojik çalışmalara bakıldığında ; Artvin’de MS prevelansı 18.6/100.000 iken bu oran İstanbul’da 101.3/100.000, (16) ; Ordu’ da 55.5/100,000 , Gazipaşa’ da 52.00/100,000 dir (17).

2.1.4 Patogenez

MS karakteristik olarak SSS(santral sinir sistemi) içinde; kısmen akson hasarlanması ile birlikte inflamasyon, gliosis, oligodendrosit hasarlanması, nörodejenerasyon ve fokal demiyelinizasyon ve yer yer remiyelinizasyonun yer aldığı plaklar oluşturur

(18), (19). Tipik olarak bu plaklar; optik sinir, beyin sapı, serebellum, jukstakortikal ve periventriküler beyaz cevherde yerleşim gösterir (20). Ancak bunun yanı sıra korpus kallozum ve kortikal gri cevherde de MS'e ait patolojik tutulum görmek mümkündür (21). Klinik ve patolojik olarak MS plakları Charcot, Carswell ve Cruveilhier'den günümüze kadar incelenmiş olsa da MS etyopatogenezi hala netlik kazanmamıştır (8). En çok kabul edilen teoriye göre MS, otoreaktif lenfositlerle karakterize inflamatuvar immün aracılı bir hastalık olarak başlar (22). Takip eden süreçte ise mikrogial aktivasyon ve kronik nörodejenerasyon etyopatogeneze sorumlu hale gelir (23). Yapılan araştırmalar sonucu hastalığın erken evrelerinde baskın sürecin inflamasyon iken ilerleyen dönemlerde bunun nörodejeneratif süreç lehine belirginleştiği ortaya çıkmıştır (19).

2.1.5 İmmünopatogeneze

MS in hücrel immünopatogenezinde CD4+T hücrelerin, CD8+T hücrelerin, gamma/delta T hücrelerin, farklı T hücre alt gruplarının (TH(T helper)17 hücreler, CD4+CD25+ regülatör T hücreler, natural-killer hücreler), B hücrelerin, aktive dendritik hücrelerin, mikrogia/makrofajların rol aldığı gösterilmiştir (24). TH-17 hücreler ürettikleri TNF-alfa, IL-17, IL-6 ile, Treg hücrelerle beraber MS patogeneze ve inflamasyonda ve kan beyin bariyerinin hasarlanmasında rol alırlar ve bu da radyolojik olarak, özellikle RRMS hastalarında gördüğümüz, Manyetik rezonans görüntüleme(MRG) çalışmalarında lezyonların aktif döneminde izlenen, bozulmuş kan-beyin bariyerinden geçen gadolinyum bazlı kontrast maddenin sızıntısını açıklar (25), (26).

Oligodendroglialar, CD8T hücreler tarafından tanınan MHC(Major histocompatibility complex)-Sınıf 1 eksprese ederler ve Miyelin Basic Protein(MBP), Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein (MOG), Miyelin Proteolipid protein(PLP) ve Miyelin associated Protein(MAG) e karşı reaktiftir ve sitotoksik hücre hasarlanması ile hastalığın heterojen karakterine katkıda bulunurlar (27). MS geliştirme riski, T hücre aktivasyonu ve regülasyonu ile ilgili olan MHC lokuslarının belirli sınıf I ve sınıf II alelleri ile ilişkilidir. Bu bağlamda, miyelin reaktif T hücreleri MS plaklarında, beyin omurilik sıvısında (BOS) ve MS'li hastaların periferik dolaşımında bulunur (28), (29).

B hücreler; T hücreleri stimüle eden myelin, akson ve nöronların komponentlerinden otoantikorlar sunarak, ek olarak, sitokin üretetek enflamatuvar yanıt ve doku hasarına katkıda bulunurlar (30). Ayrıca BOS da belirlenen İmmünoglobülin G(IgG) ve İmmünoglobülin M(IgM) tipi oligoklonal bantlar(OKB) da spesifik B hücre yanıtı ile oluşmaktadır (27) .

Virüs veya bakteri gibi yabancı bir antijenin moleküler taklit veya benzeri bir mekanizma ile MS otoimmünitesi için antijenik bir tetikleyici sağladığı da düşünülmektedir (31). Bu nedenle HLA- DR2, DR15 gibi gen yapısı olan insanların, virüs ve MBP peptidleri arasındaki moleküler benzerlikten dolayı periferik T lenfosit aktivasyonuna meyili daha yüksektir (19).

2.1.6 Etiyoloji

MS in etiyojisi günümüzde hala netlik kazanmamakla birlikte pek çok çevresel ve genetik faktör tarafından MS in tetiklendiği düşünülmektedir (32).

Otoimmünite MS etiyojisinde önemli bir yer tutmaktadır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki MS li hastalar kontrol gruplarına göre diğer otoimmün bozukluklara sahip olma açısından daha yüksek bir risk taşımaktadır (33). Bu otoimmün hastalıklar arasında tiroid hastalıkları ve psöriazis ön sıralarda yer almaktadır (34). Genetik risk faktörlerinin de MS etiyojisinde yer aldığını gösteren pek çok çalışma mevcuttur. Birincil genetik risk faktörü olarak HLA-DR B1* 15:01 geni gösterilirken (35) , HLA-DQA1*01:02 , HLADQB1*06:02 genleri diğer ön plana çıkmış etiyojiden sorumlu olabilecek riskli genlerdir (36). Ayrıca bunlar dışında MS geliştirme riskini arttırdığı bazı çalışmalarla gösterilmiş HLA bölgesi dışındaki diğer genler de; CD6, CLEC16A, IL2RA, IL7R, IRF8 ve TNFRSF1A gen bölgeleridir (37).

Yapılan pek çok ikiz ve aile küme çalışmaları ile MS hastalığına genetik katkının olduğu ortaya çıkarıldı. Bir MS hastasının aile üyelerinde yaşam boyu MS olması riski birinci derece akrabalarında %3 iken (kardeşlerde bu oran %4, ebeveynler için %2, çocuk için %2) ikinci ve üçüncü derece akrabalarda %1 dir ve bu durum genel popülasyona göre 10- 30 kat artmış gözükmemektedir (36, 38).

HLA-DRB1 allellerinin çoğunun premotor bölgesinde yer alan bir D vitamini yanıt elemanının (VDRE) varlığı, D vitaminindeki çevresel farklılıkların MS riski açısından HLA-DRB1 ile etkileşimde bulunabildiğini düşündürmektedir (39).

Düşük serum 25-hydroxyvitamin D düzeyleri ile MS gelişme riski ve mevcut MS hastalarında hastalık aktivitesi arasında ters bir ilişki bulunmuştur (40), (41). Bu da bize serum 25-hydroxyvitamin D düşüklüğünün etyolojide rol alabildiğini göstermektedir.

Eppstein-Barr Virüsü(EBV) de bir diğer etyolojik ajan olarak yerini almaktadır (42).

Sigara(43), çocukluk veya ergenlik dönemindeki obezite (44), (45), (46) yapılan çalışmalarla ortaya konmuş etyolojik diğer ajanlardır.

Aşılar; özellikle hepatit B virüs(HBV) aşısı,(47) , kadın cinsiyet (48), adölesan öncesi dönemde yüksek MS frekanslı bölgeye göç ve erken menarş yaşı (48) halen araştırılmakta olan olası etyolojik risk faktörleri arasında yer almaktadır.

2.1.7 Semptom ve Bulgular

MS, SSS’de etkilediği bölge üzerinden klinik oluşturmaktadır. Ne var ki hastalığın ilerleyen dönemlerinde SSS’de etkilediği yerin yanı sıra oluşturduğu sakatlık neticesinde sekonder sorunlara ya da psikolojik olarak tersiyer sorunlara da yol açar (7).

MS hastalarının hekime başvuru nedenlerinin başında optik nöropati gelir. Bu, retrobülber nevrit olarak da adlandırılan çoğunlukla gözdibinin normal görünümde olduğu ancak hastanın görme yakınması ve göz hareketlerinin çoğunlukla ağrılı olması şeklindedir. Relatif afferent pupil defekti (Marcus-Gunn pupil) klinisyenin muayenesi sırasında optik nöriti olan hastada saptayacağı bir bulgudur (49).

Yorgunluk hastalığın kendisine bağlı olabilir ya da depresyon, nokturi ve spazmlara bağlı uyku düzensizliği gibi sekonder nedenlere bağlı gelişebilir (50).

Sıcağa aşırı duyarlılık olarak da bilinen ve özellikle sıcak ortamda mevcut yakınmaların artması “Uhthoff fenomeni” olarak adlandırılır (51).

Mesane disfonksiyonları sıklıkla MS hastalarında izlenen klinik özelliklerdendir.

Aşırı aktif mesane; frontal korteks seviyesinde detrusor refleksini bozan kortikal demiyelinizan lezyonlardan kaynaklanır. Detrusor sfinkter dissinerjisi, pontin

miksiyon merkezini içeren lezyonlar veya sakral parasempatik merkezlerin üzerindeki omurilik lezyonlarından kaynaklanır. Yetersiz mesane kontraktilesi, pontin miksiyon merkezi ile koordinasyonu bozan omurilik lezyonlarına bağlanır. Omuriliğin sakral bölümlerinin tutulumuna bağlı olarak atonik mesane gelişir. Bu semptomlar ayrı ayrı görülebileceği gibi bazen aynı hastada overlap olmuş şekilde de görülebilir (52).

Dikkat, yürütücü işlevler, soyut kavramsallaştırma, kısa süreli bellek, kelime hatırlama ve bilgi işleme hızı gibi bilişsel fonksiyonlar MS hastalarında sıklıkla bozulmaktadır (53).

Depresyon MS hastalığında karşımıza çıkan bir diğer klinik bulgudur (54).

Epilepsi, MS'li hastalarda genel popülasyona göre daha yaygındır ve hastaların % 2 - 3'ünde görülür (55).

İnternükleer oftalmopleji (İNO) MS te sık görülmekte, özellikle bilateral olduğunda MS'e özgüdür. Oküler dismetri, yatay bakış sendromu, 1,5 sendromu, opsoklonus, nistagmus da ayrıca MS de görülebilen diğer göz hareket bozuklukları ile ilgili kliniklerdir (56).

En sık görülen motor belirti ekstremitelerde kuvvet kaybıdır. Bacaklarda kuvvetsizlik üst ekstremitelere oranla daha sıktır (50).

Tremor, MS hastalarının etkilerken küçük bir kısmında günlük yaşamsal aktivitelerini yapmaya engel teşkil edecek derecededir. Spastisite hastalığın özellikle ilerleyen dönemlerinde karşımıza çıkan bir klinik özelliktir (57).

Serebellar tremor, ataksi, nistagmus, dizatri ve titubasyon MS'te sık görülen serebellar semptomlar içinde yer almaktadır (50).

MS te ağrı; baş ağrısı, nöropatik ekstremitte ağrısı, sırt ağrısı, ağrılı spazmlar ve trigeminal nevralji olarak çok geniş bir yelpazede karşımıza çıkmaktadır (58).

Lhermitte bulgusu, çoğunlukla boyun fleksiyonundan sonra omurgadan aşağıya veya uzuvlara yayılan bir elektrik çarpması olarak tanımlanan geçici bir duyuşsal semptomdur. En sık MS'de görülür (59). Bunun dışında başka duyuşsal semptomlar da MS'te sıklıkla karşımıza çıkar. Karıncalanma, soğukluk, uyuşma, gerginlik şeklinde hastalar tarafından tariflenen semptomlar olabileceği gibi klinisyenin muayenesi ile ortaya konulabilen vibrasyon duyusunda bozulma, özellikle

ekstremitelerde distal dağılımda belirgin azalmış ağrı ve dokunma duyusu gibi bulgular da mevcuttur (50).

Fasiyal miyokimi, hemifasiyal spazm, tek taraflı fasiyal paralizi de MS hastalarında azımsanmayacak oranda karşımıza çıkmaktadır. Baş dönmesi ve hatta bazen atak sırasında tutulan bölge ile ilişkili olmak üzere bulantı- kusma ve yutma güçlüğü de eşlik edebilir (50).

Eretil disfonksiyon, libido azalması, vajinal kuruluk ve dispareni MS te görülen cinsel işlev bozukluklarındandır. (60)

Uyku bozuklukları da sıklıkla hastaların yakındığı semptomlardan olabilmektedir. Bunlar başlıca; huzursuz bacak sendromu, obstrüktif uyku apnesi, uykunun periyodik uzuv hareketleri, Rapid Eye Movement (REM) uyku davranış bozukluğu ve narkolepsidir (61).

2.1.8 MS Klinik Alt Tipleri

MS hastalık ile ilgili ortak dili konuşmak; araştırmalar yapmak, tedaviler belirlemek ve takipler açısından alt klinik tiplere ayrılarak tanımlanmıştır.

1996 yılında Amerika Ulusal MS topluluğu tarafından tanımlanan klinik alt tipler; Relapsing-Remiting MS(RRMS), Primer Progresive(PPMS), Sekonder Progresive MS (SPMS), Progresive-Relapsing MS(PRMS) idi. Bu alt tipler görüntüleme ve biyolojik korelasyon açısından eksikti.

2013 yılında alt tiplerin sınıflaması revize edildi ve buna göre; KİS, RRMS ve Progresif MS olarak sınıflandırıldı. İlk olarak 2009'da tanımlanan Radyolojik izole sendrom(RİS) ise bir MS alt tipi olarak sınıflanmamıştır. Klinik belirti ve bulguların yokluğunda insidental olarak yapılan görüntüleme işlemlerinde inflamatuvar demiyelinizasyonun gösterilmesi RİS olarak tanımlanır (62). Bunların 1/3'ü 5 yılda MS'e dönüştüğü için bu hastalarda klinik ve radyolojik takip önerilmektedir (8).

2.1.8.1 Klinik izole sendrom:

İzole optik nöropati, medulla spinalis tutulumu, beyin sapı sendromu, daha az sıklıkla hemisferik tutulum şeklinde klinik bulgu vererek ortaya çıkan, MRG'de MS'i düşündüren semptomatik ya da asemptomatik (sessiz) lezyonların gözlendiği, SSS'nin inflamatuvar demiyelinizan doğada etkilendiği ilk nörolojik tablo KİS olarak adlandırılmaktadır (8).

2.1.8.2 Relapsing-remiting MS:

Akut atakları izleyen tam ya da tama yakın düzelmenin gözleendiği dönemlerin mevcut olduğu MS tipidir. Ataklar arasında hastalıkta ilerleme gözlenmez (8). En sık gözlenen alt tipidir.

2.1.8.3 Progresif MS:

Hastalık seyri sırasında özürölülüğün eklendiği seyirdir. Atak ve iyileşmeler ile giden ortalama 5-6 yıllık erken dönem sonrası atak sayısının azaldığı, düzelmenin az olduğu, özürölülüğün giderek arttığı ikincil ilerleyici dönem gözlenebilir, başlangıçtan itibaren ataklar yaşansa da sürekli bir özürölülük artışı gözlenebilir veya iyileşme kaydedilmeden, başlangıçtan itibaren hastalığın kötüleşmesi gözlenebilir (8).

SPMS; başlangıçta RRMS hastalığı seyri ve ardından ara sıra relapslar, küçük remisyonlar ve platolar olsun veya olmasın kademeli olarak kötüleşme ile karakterizedir. Bununla birlikte, RRMS'nin ne zaman SPMS'e dönüştüğünü belirlemek için bir kriter yoktur; SPMS tanısı geriye dönük olarak konur (63) .

PPMS; hastalık başlangıcından itibaren ilerleyici sakatlık birikimi ile karakterizedir.

2.1.9 Tanı- Tanı kriterleri

MS tanısı nörolojik semptom ve bulguların yanısıra SSS lezyonunun zamanda ve mekanda yayılımı esasına dayanır (64). Tetkikler, pek çok diğer nörolojik hastalıkta olduğu gibi tanıyı desteklemek ve ayırıcı tanı için yapılmaktadır. MS tanısını desteklemek için kraniyal MRG tetkiki mutlaka, spinal MRG tetkiki gerekli durumlarda yapılır. BOS'ta OKB ve IgG indeksinin belirlenmesi MS tanısı için oldukça önemli ancak şart değildir. Klinik bulgular ve noninvazif incelemeler ile çoğu MS hastasının tanısı konabildiğinden BOS incelemesi her zaman MS tanısı için gerekli değildir (50).

1965'te Schumacher tarafından oluşturulan tanı kriterlerinden günümüze dek MS için pek çok tanı kullanılmış olsa da bunların 5 temel ortak özelliği bulunmaktadır; (1)MS ilişkili tipik demiyelinizasyonun tanımlanması, (2) objektif SSS tuutlununun varlığı, (3) mekanda yayılımın gösterilmesi, (4) zamanda yayılımın gösterilmesi, (5) MS'ten daha iyi bir hastalıkla açıklanamaması (65).

1983 yılında geliştirilen Poser tanı kriterleri, Schumacher kriterlerinin yerini almış ve uzun yıllar MS tanısında kullanılmıştır. Poser kriterlerinde laboratuvar verileri de tanıda kendine yer bulmuştur. Temel laboratuvar kanıt, BOS' ta OKB varlığı ise de

MRG ve uyandırılmış potansiyeller de paraklinik kanıt olarak kabul edilmiştir. 2001 yılında McDonald öncülüğünde toplanan uluslararası panelde McDonald kriterleri olarak adlandırılan yeni tanı kriterleri geliştirilmiş ve yayınlanmıştır. Bu tanı kriterlerinde MRG'nin katkısı arttırılmış, uyandırılmış potansiyellerden görsel uyandırılmış potansiyeller (VEP) ön plana çıkarılmış ve progresif MS tanı kriterleri eklenmiştir. BOS bulgularının tanıya katkısını korunmuştur. Ancak sadece OKB pozitifliği değil IgG indeks yüksekliği de tanıyı destekleyici BOS bulgusu olarak kabul edilmiştir. Böylece ilk atakta dahi MS tanısı koyma şansı ortaya çıkmıştır. McDonald kriterleri yapılan revizyonlarla günümüzde tanı için kullandığımız haline 2017 yılında gelmiştir (8).

Halen 2017 yılında revize edilen McDonald kriterleri MS tanısı için kullanılmaktadır.

Tablo 1 2017 Revize Mc Donald kriterleri (8)

2017 Revize McDonald kriterleri		
Atak	Objektif klinik bulgulu lezyon sayısı	MS tanısı için gerekli ek veri
≥2 atak	≥2	Yok ¹
≥2 atak	1+ öyküde başka bir alanda ki lezyona ait atak ²	Yok ¹
≥2 atak	1	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ³ ile mekanda yayılımın gösterilmesi
1 atak	≥2	Ek bir klinik atak veya MRG ⁴ ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB ⁵ varlığı
1 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ³ ile mekanda yayılımın gösterilmesi ve ek bir klinik atak veya MRG ⁴ ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB ⁵ 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

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

2: Atak için objektif nörolojik bulgular temelinde konulmuş klinik tanı en güvenilirdir. Öyküdeki atağa ait dökümanate 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.

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

4: 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.

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

Tablo 2 Ayırıcı Tanı

Multipl skleroz ayırıcı tanı
İnfeksiyon hastalıkları
· Menenjitler
· Ensefalitler (Progresif multifokal ensefalopati dahil)
· Lyme hastalığı (Nöroboreliosis)
· İntraserebral abseler
Genetik hastalıklar
· Lökodistrofiler
· Leber optik nöropatisi
· Fabry hastalığı
Metabolik hastalıklar
· B12 vitamini eksikliği
· Bakır eksikliği
Vasküler bozukluklar
· Serebral küçük damar hastalıkları
· Serebral otozomal dominant arteriopati ile subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati (CADASIL)
· Susac sendromu
· Merkez sinir sisteminin primer anjitis'i
· Dural arteriovenöz fistül
Sistemik immun-geçişli hastalıklar
· Sistemik lupus eritematozus
· Behçet hastalığı
· Sarkoidoz
· Sjögren sendromu
Non-MS inflamatuvar demiyelinizan hastalıklar
· Nöromiyelitis optika spektrum bozuklukları
· Miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) ensefalomiyeliti
· Akut disemine ensefalomiyelit (ADEM)
· Ponsta perivasküler kontrast madde tutulumuyla giden kortizona yanıtı kronik lenfositik inflamasyon (CLIPPERS)
Multipl skleroz varyantları
· Balo'nun konsantrik sklerozu
· Schilder hastalığı
· Marburg MS
Baş ağrısı
· Migren

2.1.10 Tanısal Testler

2.1.10.1 BOS incelemesi:

Tipik MS klingen ve görüntüleme bulguları olan hastada tanıya gitmek için BOS incelemesi şart değildir (66). Ancak bazı durumlarda tanıyı desteklemek amacıyla yapılması gerekir. Bu durumlar: Klinik ve görüntüleme ile MS tanısını destekler bulguların eksikliğinde, çocuklar ve yaşlı yetişkinler de dahil olmak üzere MS'in daha az yaygın olduğu popülasyonlarda, klinik, görüntüleme veya laboratuvar özellikleri MS için atipik olduğunda, başlangıçta ilerleyici bir seyir (PPMS) dahil olmak üzere, tipik KİS dışındaki başvuru şekillerinde (66).

BOS'ta OKB saptanmaması MS'i dışlatmaz; özellikle çocuklar ya da hastalığın başlangıç aşamalarında BOS'ta OKB saptanmayabilir (67). MS için klinik şüphe yüksekse, ancak ilk BOS sonuçları şüpheli veya negatifse lomber ponksiyon ve BOS analizinin tekrarlanması önerilir.

Doğru koşullarda bakılan intratekal antikor sentezi MS için spesifik olmamakla birlikte uygun vakalarda tanıyı desteklemektedir (68). Tam tersine MS için atipik BOS bulguları (100 mg/dl üzerinde yükselmiş protein varlığı, atipik hücrelerin, nötrofillerin ya da eozinofillerin varlığı, mm³'te 50 hücreden fazla pleositoz varlığı) olması ise başka hastalıkları düşündürmelidir (67).

Intratekal IgG sentezi BOS'a özgü Patern 2 veya Patern 3 OKB varlığı ile veya Reiber diyagramı ile gösterilebilir (68), (69).

Intratekal IgG sentezinin gösterilmesinde en hassas yöntem 'İzoelektrik Fokuslama' ile OKB'lerin saptanmasıdır. OKB'ler MS hastalarının %88-98'inde sadece BOS'da (Patern 2) veya BOS ve serumda özdeş bantlar ve ek olarak BOS'a özgü bantlar (Patern 3) şeklinde saptanabilir (68).

Reiber diyagramında intratekal IgG fraksiyonu sentezi MS'li hastaların yaklaşık %60-75'inde görülür. Bu yöntem bu nedenle OKB'lere göre daha az duyarlıdır. Ek olarak intratekal IgA ve IgM sentezinin belirlenmesi de MS tanısında yarar sağlayabilir. MS'li hastaların yaklaşık %10'unda intratekal IgA ve yaklaşık %20-25'inde, intratekal IgM sentezi saptanmaktadır (69).

MS'de özellikle Kızamık, Kızamıkçık ve Varisella Zoster virüsü (MRZ-reaksiyonu) antikor indeksi sıklıkla artmış olarak saptanır. Bu virüslerden en az birine karşı artmış antikor indeksi MS hastalarının yaklaşık %90'ında meydana gelir (70).

İntratekal antikor sentezi en az iki virüse karşı saptanabilirse MRZ-reaksiyonu pozitif olarak kabul edilir. MRZ-reaksiyonu MS için en spesifik laboratuvar parametresi olarak kabul edilir ve bu nedenle MS'in diğer otoimmün inflamatuvar hastalıklardan (Nöromiyelitis optika spektrum hastalıkları, kollagen doku hastalıkları, paraneoplastik sendromlar) ayırımında yararlı olabilir (71).

MRZ-Reaksiyonu MS hastalarının yaklaşık %70'inde görülürken, MOG veya aquaporin4 IgG pozitif hastalarda saptanmaz veya çok nadiren saptanabilir (71), (67).

McDonald kriterlerine göre; MS'i düşündüren KİS ile başvuran hastalarda mekânsal yayılımı gösteren MRG bulguları varlığında, zaman içinde yayılmanın bir ikamesi olarak BOS'a özgü OKB'lerin varlığı tanı için geçerli kabul edilmektedir (72).

2.1.10.2 Manyetik rezonans görüntüleme:

MRG, MS tanısında en önemli tetkiktir.

McDonald kriterleri 2017 revizyonunda, hastalara beyin MRG çekilmesi önerilmektedir. Spinal MRG mutlak gerekli olmasa da, spinal kord tutulumu ile başvuranlarda, primer progresif seyir gösterenlerde, MS'in daha nadir görüldüğü popülasyonlarda, beyin MRG ile tanı kriterlerinin tam karşılanmadığı hastalarda spinal MRG de önerilmektedir (8).

2017 Revize Mc Donald kriterlerine göre MS tanısı koyabilmek için demiyelinizan lezyonların sinir sisteminin farklı yerlerinde, farklı zamanlarda oluştuğunun MRG ile gösterilmesi gerekmektedir (66).

T2 hiperintens lezyonlar enflamasyon, ödem, gliosis ve aksonal kaybı temsil ederken, T1 kontrast tutulumu parankimal hücre infiltrasyonu ve yoğun enflamatuvar aktivite ile yeni lezyonları gösterir. İrreversible aksonal patolojiyi gösteren T1hipointens lezyonların (kara delik) varlığının uzun süreli hastalıkta ve progresif hastalarda söz konusu olduğu düşünülür (73).

Karakteristik fokal MS lezyonları ≥ 5 mm, ovoid yapıdadır ve keskin sınırlıdır (74). Akut lezyonların çevresinde ödem alanı vardır. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde fokal lezyonlar birleşme eğilimi gösterirler. Fokal MS lezyonlarının histopatolojik bir özelliği de sentipedal ven ve venüllerin etrafında gelişen perivasküler (perivenöz) inflamasyon paternidir ve bu patern fokal MS lezyonlarının venler etrafındaki karakteristik lokalizasyonuna yol açar (75). Periventriküler bölgedeki lezyonlarda,

anatomik olarak venler ventriküllere dik yer aldığından bu lezyon paterni aksiyal kesitlerde “Dawson parmakları” adı verilen ventriküllerden kortekse uzanan (yani ventriküle dik) parmaksı çıkıntılara benzeyen görüntüyü oluşturur (76).

Santral ven T2 ağırlıklı görüntülerde; ince bir hipointens çizgi veya küçük bir hipointens nokta olarak görünür. Ak madde lezyonlarında santral ven bulgusunun görülmesi MS patolojisi için spesifiktir çünkü bu bulgu MS patolojisini taklit eden diğer hastalıklarda (Nöromiyelitis optika spektrum hastalıkları, Susac sendromu gibi) görülmez (77), (78).

Ependimal ‘Dot-Dash’ işareti, kallozo septal yüzey boyunca ortaya çıkan minik alternan hiperintensite odaklarıdır. İnce kesit sagittal fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) görüntülemelerde erken dönemde bir ependimal düzensizlik olarak görülür. Özellikle genç hastalarda MS için erken bir belirteçtir ve gelecekteki periventriküler ovoid lezyonu göstermektedir. Erken bulgu olarak literatürde MS için tarif edilen tüm görüntüleme bulgularından daha duyarlı olduğu söylenmektedir (79). Jukstakortikal u liflerini tutan lezyonlar da MS için tipiktir (73).

Kontrast tutan lezyonlar, kan beyin bariyerinin bozulduğu yeni gelişen lezyonları gösterir ve fokal inflamasyonun gelişiminden sonra ilk 3 hafta içinde görülür (bazen 3 aya kadar sürebilir). Eğer bir lezyonda kontrast tutulumu 3 aydan daha uzun süre devam ediyorsa, o zaman ayırıcı tanıda yer alan diğer tanılar göz önünde bulundurulmalıdır. 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 (80).

Akut lezyonlarda, kontrast tutulumu ile birlikte olan T1 hipointensitelerinin %40-60’ı, 6-12 ay içerisinde T1’de doku ile izointens hale döner. Sebat eden kara delikler sıklıkla, geri dönüşümsüzdürler ve akson kaybı, doku hasarını gösterirler (81).

MS olgularında yapılan diffüzyon ağırlıklı MRG incemelerinde bazı plaklarda diffüzyon kısıtlaması saptanmıştır. Bu alanlar diffüzyon ağırlıklı MRG kesitlerinde fokal hiperintens alanlar olarak izlenirler ve aktif lezyonlarda gelişen doku hasarını yansıtmakta ve şiddetli kan-beyin bariyeri yıkımını göstermektedir. Diffüzyon ağırlıklı çekimlerde düşük ve yüksek ADC (artmış ve azalmış difüzyon) ve açık halka morfolojisi saptanabilir (82).

Demyelinizasyonun belirgin olduğu hastalığın erken döneminde yavaş seyir gösteren atrofi, daha sonra demyelinizasyonun önüne geçer ve yaşla ilişkili gelişen atrofiden daha hızlı ilerler. Atrofi hem ak, hem de gri maddede (kortikal ve derin gri madde nukleusları) görülmektedir, özellikle gri madde atrofisi, tüm beyin veya ak maddede görülen atrofiye kıyasla hastalık progresyonunun daha iyi bir göstergesi gibi görünmektedir (83).

2.2.10.3 Uyarılmış potansiyeller:

Uyarılmış potansiyeller, subklinik, anormal merkezi sinir sistemi fonksiyonunu tespit etmek için kullanılır.

MS’te görsel uyandırılmış potansiyellerde(VEP-Visually evoked potential) latans ve amplitudun değerlendirilmesi hem tanı hem de izlem açısından önem taşımaktadır. VEP’ te öncelikle P100 latansı değerlendirilir. Latans uzaması demyelinizasyon lehine yorumlanır. Amplitüdün düşük oluşunun ise aksonal hasar ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (84).

Bunun dışında somatosensoryel uyarılmış potansiyeller(SEP) ve beyin sapı uyarılmış potansiyelleri kullanılan diğer elektrofizyolojik testlerdendir. Klinik kesin MS’li olguların yaklaşık %75 inde , SEP’te yavaşlamış ileti bulunur. Beyin sapı uyarılmış potansiyelleri nispeten daha az duyarlıdır ve %50 oranında patolojik bulgu saptanır (85).

Tüm bunların dışında hastada olası farklı diğer hastalıkları dışlamak ve mevcut tanıyı desteklemek için; hemogram, sedimentasyon, C-reaktif protein, kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, lipid paneli, homosistein, tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikorları, B12, folik asit, ANA, antidsDNA, antikardiolipin antikorları, Anti-ssA, Anti-ssB, P-ANCA da bakılmalıdır (84).

2.2.10.4 Optik koherens tomografi:

Optik koherens tomografi(OKT), retinayı yüksek çözünürlükte görüntülemenin invaziv olmayan bir yoludur. OKT’de, ışıkla retina sinir lifi tabakası kalınlığı ölçülür. Optik nöritli hastaların çoğunda azalmış olan retina sinir lifi tabakasının kalınlığını ölçmek için kullanılabilir. Optik sinir veya optik trakt demyelinizasyonu, miyelinsiz retina sinir lifi tabakası aksonlarının retrograd dejenerasyonuna yol açar. Optik nöritten yaklaşık üç ay sonra OKT ile retina sinir lifi tabakası kaybı belirgin hale gelir (86).

2.1.11 Tedavi

MS tedavisi atak tedavisi ve hastalık modifiye edici tedaviler olmak üzere temelde 2 sınıfa ayrılmıştır.

Bunların yanı sıra MS'in kendi patolojisine yönelik değil ancak semptomları baskılamaya yönelik de semptomatik tedaviler mevcuttur.

2.2.11.1 Atak tedavisi:

MS atağı, merkezi sinir sisteminde akut veya subakut gelişen, en az 24 saat süren sonrasında iyileşme olsun ya da olmasın, ateş veya enfeksiyon yokluğunda, MS'e özgü, hasta tarafından bildirilen semptomların ve objektif bulguların olduğu monofazik bir klinik epizod olarak tanımlanır (66).

MS atakta günümüzde en sık kullanılan tedavi yüksek doz(500-1000mg/gün) intravenöz metilprednizolon(İVMP)dur. 3,5,7,10 gün olacak şekilde, yapılan çalışmalarda etkili bulunmuştur (85). 1970 'lerde kullanıma giren ve esas amacı endojen steroid üretimini arttırmak olan Adrenokortikotropin hormon(ACTH) ise günümüzde pek tercih edilmemektedir. Çünkü yapılan klinik çalışmalar ACTH'nin MS atak tedavisinde etkili olduğu ancak IVMP'nin, antienflamatuvar etkisinin ACTH'den daha güçlü olduğunu göstermiştir (85), (8).

Bunun dışında rutin kullanıma girmemiş, ancak kortikosteroid tedaviye yanıtız ya da kortikosteroidlerin kontrendike olduğu durumlarda, ciddi yan etki potansiyelleri düşünülerek özenle seçilmiş hastalarda kullanılabilecek atak tedavisi alternatifleri : plazmaferez ve intravenöz immünglobulindir. Ancak bu tedavi yöntemleri ile ilgili hala çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır (85).

2.2.11.2 Hastalık modifiye edici tedaviler:

Multipl sklerozda focal ve yaygın hasara yol açan, altta yatan patolojiye yönelen tedavilerin uzun süreli hastalık kontrolünü sağlayabileceği düşünülür (85). Modifiye edici ajanlarla tedavide ana hedef atakları engellemek, atak sıklık ve şiddetini azaltarak ataklar arası süreyi uzatmaktır (87). Hastalığı modifiye edici tedaviler farklı otörler tarafından ; oral / enjektabl tedaviler ya da basamak tedavileri şeklinde kendi içinde ayrılabilir.

2.2.11.2.1 İnterferonlar:

İnterferonlar, çeşitli mekanizmalar yoluyla bağışıklık tepkisini modüle eden sitokinlerdir. İnterferon beta'nın (IFN- β) reseptörlerine bağlanarak T hücre aktivasyonunu azalttığı, süpresör T hücre aktivitesini arttırdığı, MHC ekspresyonunu düzenlediği, bağışıklık sistemi üzerinde pleiotropik etkileri olduğu, sitokin yanıtında TH1–TH2 kaymasını kolaylaştırdığı, antijen sunan hücreler üzerindeki ko-stimülatör molekülleri düzenlediği, T hücre göçünü azalttığı bildirilmektedir. (85) Bu bağlamda IFN- β 1b MS'te ilk onaylanan hastalık modifiye edici ajandır. RRMS'te uzun vadeli koruyucu tedavide kullanılmakta olan IFN- β 'ların klinik olarak atak sıklık ve şiddetini, radyolojik olarak da yeni lezyon gelişimini ve lezyon yükünü azaltıcı etkileri bilinmektedir (8).

IFN- β 1a, IFN- β 1b şeklinde kendi içinde 2 temel gruba ayrılır. İntramüsküler ve subkutan şekillerde uygulanır. Bunlar arasında doz miktarları ve aralıkları temel farklar olsa da INF- β 1b ve 1a yı karşılaştıran büyük bir çalışmada IFN- β 1b nin klinik özürülük ve MRG üzerine olumlu anlamda daha etkili olduğu bulunmuştur (88).

Yan etki olarak; enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, grip benzeri semptomlar, karaciğer fonksiyon bozukluğu (transaminazlarda artış) , nötropeni, lenfopeni, lökopeni, trombositopeni, anemi, insomnia, baş ağrısı, kaşıntı, raş, alopesi, miyalji, artralji, polinöropati ve nadiren de trombotik mikroanjiyopati yapabilmektedir (8, 89, 90).

2.2.11.2.2 Glatiramer asetat:

T hücrelerini uyararak, MSS antijenlerinin prezantasyonunu önlemek için karmaşık bir mekanizma ile MHC'ye bağlanmayı sağlayarak, dendritik hücreler üzerindeki etkileriyle T hücre yanıtlarında TH1'den TH2'ye kaymayı uyarıp, MSS' ye TH2 hücrelerinin göçünü kolaylaştırarak, MBP'ye özgül T hücre yanıtlarını inhibe edip, "Brain-Derived Neurotrophic Factor" ün uyarılmasıyla doğrudan nörotrofik etkilerle ve remiyelinizasyonu kolaylaştırarak etki etmektedir (85). Subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır. Enjeksiyon yeri reaksiyonu, kronik kullanımda lokalize lipoatrofi, ani enjeksiyon sonrası reaksiyon (saniyeler dakikalar süren dispne, flushing, palpasyon, göğüs ağrısı, anksiyete), deride döküntü en sık görülen yan etkilerindendir (8).

2.2.11.2.3 Teriflunomid:

MS'in inflamatuvar komponentinin pirimidin sentezi için gerekli mitokondrial enzimin (dihidroorotat dehidrogenaz) seçici inhibisyonunu yaparak, aktif T ve B lenfositlerinde azalma yolu ile etki etmektedir. Oral yoldan kullanılır (85). En sık görülen yan etkileri; baş ağrısı, ishal, mide bulantısı, saç incilmesi ve karaciğer transmanizaları düzeylerinin yükselmesidir. Yaygın olmayan ancak potansiyel olarak ciddi yan etkiler arasında hepatotoksisite, kemik iliği supresyonu, immünosupresyon, enfeksiyonlar, aşırı duyarlılık ve ciddi cilt reaksiyonları, periferik nöropati, yüksek kan basıncı yer alır (91).

2.2.11.2.4. Dimetil fumarat:

Aktif metaboliti olan monometil fumarata metabolize olarak etki gösterir. Oral yoldan kullanılır. Etki mekanizması üzerine pek çok çalışma yapılmış olsa da halen net değildir. Anti-enflamatuvar, nöroprotektif ve antioksidan etkileri vardır (8). Yan etki olarak; , kızarıklık ve ishal, mide bulantısı ve karın ağrısı gibi mide-bağırsak semptomları sık olarak görülür. En fatal yan etkisi progresif multifokal lökoensefalopatidir. Lenfopeni, anafilaksi ve anjiyoödem, herpes zoster ve diğer ciddi fırsatçı enfeksiyonlar, hepatotoksisite bildirilen diğer önemli yan etkiler arasındadır (92), (93).

2.2.11.2.5 Fingolimod:

Fingolimod lenfositler üzerindeki "Sifingozin-1-fosfat" reseptörünü modüle ederek T-hücrelerinin lenf dokularından ayrılmasını önleyerek oto-agresif lenfositlerin SSS'ye girmelerini engellemektedir (94).

Yan etkileri arasında baş ağrısı, karaciğer enzimlerinde yükselme, ishal, öksürük, grip, sinüzit, sırt ağrısı, karın ağrısı ve kolları veya bacaklarda ağrı, bradikardi ve atriyoventriküler blok, maküler ödem, karaciğer hasarı, malignite riskinde artış, azalmış solunum fonksiyonu, artmış fırsatçı enfeksiyon riski ve progresif multifokal lökoensefalopati sayılmaktadır (94), (95).

2.2.11.2.6 Natalizumab:

Natalizumab, rekombinant bir monoklonal antikordur. SSS'de enflamasyonun başlıca aktörleri olan lökositlerin beyin dokusuna geçmeleri; öncelikle kan beyin bariyeri vasküler endoteline adezyonuna ve ardından endotel arasından içeri göç edebilmelerine bağlıdır. Natalizumab integrin'in vasküler reseptörlerle ilişkisini

bloke eder ve lökositlerin adezyon ve göçünü sınırlar. MS hastalarında, bağışıklık hücrelerinin azalmış göç kapasitesinden ve BOS'taki lenfosit sayılarında uzun süreli azalmadan sorumludur (96). İntravenöz yolla uygulanır. Yan etkileri arasında; en sık görülenleri infüzyonla ilişkili semptomlar (baş ağrısı, kızarma, eritem, bulantı ve baş dönmesi), yorgunluk, enfeksiyonlar (esas olarak idrar yolu ve alt solunum yolu enfeksiyonları), artralji, gastroenterit, vajinit, ekstremitte ağrısı, hepatotoksisitedir. En fatal yan etkisi ise progresif multifokal lökoensefalopatiye yol açmasıdır. Tedavi öncesi hastada mutlaka JC virüs antikoru bakılmalıdır (97).

2.2.11.2.7 Okrelizumab:

PPMS tedavisinde onaylı tek ilaçtır. Okrelizumab, miyelin ve akson yıkımında anahtar rol üstlendiği düşünülen, özgül bir hücre tipi olan, CD20 pozitif hücreleri hedef alan humanize bir monoklonal antikordur. İntravenöz yolla kullanılır (85).

Yan etkileri arasında infüzyon reaksiyonları, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları ve cilt enfeksiyonları, Herpes simpleks virüsü ve varicella-zoster virüsünün neden olduğu ciddi enfeksiyon vakaları, meme kanseri de dahil olmak üzere malignite riskinde artış sayılabilir (85), (98).

2.2.11.2.8 Kaldribin:

Kladribinin adeozin deaminazı inhibe ederek etki eden sentetik bir pürin analogudur. Kladribin MS'deki immunitede rol alan bazı lenfosit tiplerini hedef alan bir bileşiktir. Geçici olarak, bağışıklık sisteminin sürekli süpresyonu olmaksızın hem T hem de B hücrelerinin sayısını azaltır. Oral yol ile kullanılır ve kan-beyin bariyerini geçebilir.

En sık görülen yan etkileri; baş ağrısı, nazofarenjit ve lenfopenidir. Ayrıca fırsatçı enfeksiyonlar, malign melanom, pankreas kanseri ve over kanseri gibi malignite riskleri de mevcuttur. Teratojendir (99).

2.2.11.3 Diğer tedavi seçenekleri

Ozanimod, Siponimod, Ponesimod MS tedavisi için FDA tarafından onaylanmış diğer sfingozin-1 fosfat modülatörleridir.

Alemtuzumab, ofatumumab, rituksimab ise MS tedavisinde kullanılan diğer anti cd-20 monoklonal antikolarlarıdır.

2.2.11.3.1 Semptomatik tedaviler:

Semptomları baskılamaya yönelik olarak da bir takım ilaçlar kullanılmaktadır.

Bunlar;

- Spastisite tedavisinde baklofen, tizanidin ve botulinum toksin uygulaması,
- Yürüme güçlüğünde fampridin,
- Ağrı tedavisinde karbamazepin,gabapentin ve klonazepam,
- Paroksizmal belirtiler için karbamazepin, okskarbazepin, lamotrijin, valproat, gabapentin ve benzodiazepinler ,
- Mesane disfonksiyonları için temiz aralıklı kateter uygulaması, oksibutinin, propiverin, tolterodin, darifenasin ve trospium,
- Cinsel işlev bozuklukları ve impotanza sildenafil ve tadalafil,
- Tremorda izoniazid, topiramat, primidon, klonazepam ve botulinum toksini,
- Patolojik yorgunlukta modafinil ve amantadindir (85).

2.1.12 Expanded Disability Status Scale(Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği- EDSS)

EDSS ölçeği 1983 yılında John Kurtzke tarafından kendisinin bir önceki 10 adımlık “özürlülük durumu ölçeği”ni geliştirmesiyle ortaya çıkmıştır. Temel olarak görsel, serebellar, serebral, piramidal, duysal, beyin sapı, bağırsak ve mesane, ambulasyon şeklinde 8 farklı kategoriden hastaların sakatlık derecelerine göre puanlandırılması ile 0-10 arasında bir değer ile hesaplanır. EDSS skor ve değerlendirme tablosu aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 3 EDSS (Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği)

Skor	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 ambulatuvar
3,5	Tam ambulatuvar hasta, bir FS de orta derecede özürlülük (bir FS Seviye 3) ve bir veya iki FS Seviye 3 veya beş FS Seviye 2 (diğerleri 0 veya 1)
4	Tam ambulatuvar 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 önceki basamakların limitlerini aşan daha küçük seviyelerin kombinasyonları. 500 metreden daha uzun mesafeyi yardım almadan ve dinlenmeden yürütebilir.
4,5	Günün önemli bir bölümünde yardımsız olarak tam ambulatuvar, geri kısmında minimal düzeyde yardıma gereksinim duyar. Nispeten şiddetli özürlülük söz konusudur. Genellikle bir FS Seviye 4 (diğerleri 0 veya 1) veya önceki basamakların limitlerini aşan daha küçük derecelerin kombinasyonları. Yardım almadan ve dinlenmeden 300 metre yürütebilir.
5	Yardımsız 200 metre yürütebilir; 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 yürütebilir. Özürlülük tüm günlük aktivitelere engel olabilecek kadar şiddetli. Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS' de tek başına bir Seviye 5, diğerleri 0 veya 1 ya da daha önceki basamağın limitlerini aşan daha küçük derecelerin kombinasyonları.
6	Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürütebilmek için aralıklı veya tek taraflı 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 yürütebilmek için sabit iki taraflı 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 sürebilir ve tek başına yer değiştirebilir; günde 12 saatini tekerlekli sandalyede geçirir (genel FS eşdeğerleri birden fazla FS' de Seviye 4+ kombinasyonlarıdır; (çok nadiren, tek başına piramidal Seviye 5).
7,5	Bir kaç adımdan fazlasını atamaz, tekerlekli sandalyeye bağımlı; yer değiştirmek için yardıma ihtiyacı olabilir; sandalyeyi sürebilir, fakat standart tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalyeye ihtiyaç 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 işini 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; iletişim kurabilir ve yemek yiyebilir. Genel FS eşdeğerlerinin çoğu Seviye 4+ kombinasyonları).
9,5	Tamamen çaresiz yatalak; etkin iletişim kurulamaz ya da yiyemez, yutamaz. Genel FS eşdeğerleri hemen hepsi Seviye 4+ kombinasyonları).
10	MS' e bağlı ölüm.

Fonksiyonel Sistemler

Seviye	Piramidal Fonksiyonlar
0	Normal

1	Özürlülük olmaksızın anormal belirtiler
2	Minimal özürlülük
3	Hafif ya da orta derecede paraparezi ya da hemiparezi veya şiddetli monoparezi
4	Belirgin paraparezi ya da hemiparezi; orta derecede kuadriparezi veya monopleji
5	Parapleji, hemipleji veya belirgin kuadriparezi
V	Kuadriplejik
Seviye	Serebellar Fonksiyonlar
0	Normal
1	Özürlülük olmaksızın anormal belirtiler
2	Hafif ataksi
3	Orta derecede gövde ya da ekstremit ataksisi
4	Tüm ekstremitelerde şiddetli ataksi
5	Ataksi nedeniyle koordine hareketleri yapmada yetersizlik
V	Bilinmeyen
X	Bu işaretleme kas güçsüzlüğü de testin içine karışmışsa her rakamın sonuna eklenir.
Seviye	Beyinsapı Fonksiyonları
0	Normal
1	Yalnızca bulgular
2	Orta derecede nistagmus ya da diğer hafif özürlülükler
3	Şiddetli nistagmus, belirgin ekstraoküler güç kaybı ya da diğer kraniyal sinirlerde orta derecede yetersizliği
4	Belirgin dizartri ya da belirgin diğer özürlülükler
5	Yutma ya da konuşma yeteneğinin kaybı
V	Bilinmeyen
Seviye	Duyusal Fonksiyonlar
0	Normal
1	Bir ya da iki ekstremitede vibrasyon ya da şekil çizmede azalma
2	Bir ya da iki ekstremitede dokunma, ağrı ya da pozisyon duyusunda hafif azalma ve/veya bir veya iki ekstremitede vibrasyon duyusunda orta derecede azalma veya üç ya da dört ekstremitede tek başına vibrasyon kusuru.
3	Bir ya da iki ekstremitede dokunma veya ağrı ya da pozisyon duyusunda orta derecede azalma ve/veya temel olarak vibrasyon kaybı; ya da üç-dört ekstremitede hafif derecede dokunma ağrı ve/veya orta derecede tüm duyu testlerinde bozukluk.
4	Bir ya da iki ekstremitede, tek başına veya kombine, dokunma veya ağrı duyusunda belirgin azalma ve derin duyu kaybı veya ikiden fazla ekstremitede orta derecede dokunma ağrı ve/veya ağır derin duyu kaybı.
5	Bir ya da iki ekstremitede duyu kaybı veya baş altındaki vücudun hemen tamamında dokunma veya ağrı duyusunda orta derecede azalma ve/veya derin duyu kaybı.
6	Kafa altında kalan bölümlerde temel olarak duyu kaybı
V	Bilinmeyen
Seviye	Bağırsak ve Mesane Fonksiyonları
0	Normal
1	İdrara başlamada hafif derecede duraklama, idrara sıkışma hissi, idrar yapamama
2	Orta derecede idrar duraklaması idrara sıkışma, barsak ve mesanede retansiyon ya da nadir idrar kaçırma
3	Sık idrar kaçırma

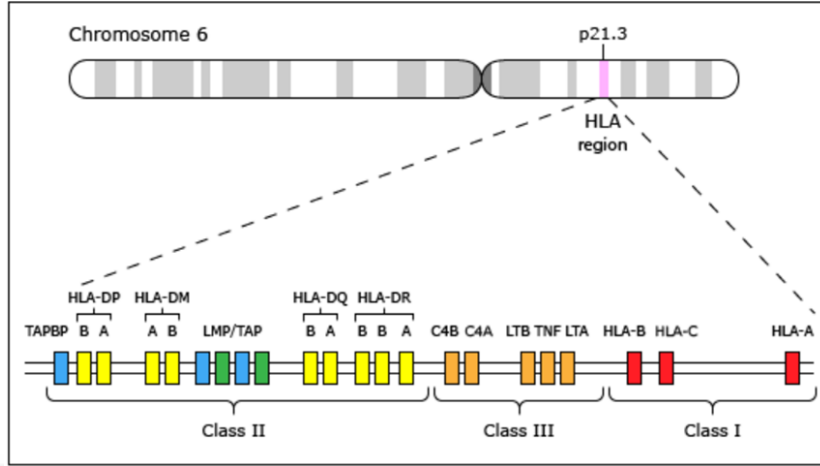
4	Neredeyse devamlı olarak kateterizasyon gereği
5	Mesane işlevlerinin kaybı
V	Barsak ve mesane işlevlerinin kaybı
X	Bilinmeyen
Seviye	Görsel (Optik) Fonksiyonlar
0	Normal
1	Düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/30'dan daha iyi olduğu skotom
2	Daha kötü gözde en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/30 ile 20/59 arasında
3	Daha kötü gözde geniş skotom ya da görme alanlarında orta derecede azalma, fakat en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/60 ile 20/99 arası
4	Daha kötü gözde görme alanlarında belirgin azalma ve en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/100 ile 20/200 arasında; üçüncü dereceye ek olarak daha iyi gözün en yüksek görme keskinliği 20/60 veya daha az
5	Daha kötü gözde en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/200 den az: dördüncü dereceye ek olarak daha iyi gözde en fazla görme keskinliği 20/60 veya daha az
6	Beşinci dereceye ek olarak daha iyi gözün en yüksek görme keskinliği 20/60 veya daha az
V	Bilinmeyen
X	Optik sinirde 0-6 derece arası temporal solukluk varlığında diğer derecelerin sonuna eklenir.
Seviye	Serebral Fonksiyonlar
0	Normal
1	Sadece duygulanımda değişiklik (EDSS) skorunu etkilemez)
2	Zihinsel aktivitede hafif azalma
3	Zihinsel aktivitede orta derecede azalma
4	Zihinsel aktivitede belirgin azalma (orta derecede kronik beyin sendromu)
5	Demans ya da şiddetli veya yetersiz kronik beyin sendromu
V	Bilinmeyen
Seviye	Diğer
0	Yok
1	Multipl Skleroza bağlanabilen diğer nörolojik bulgulardan herhangi biri
V	Bilinmeyen

2.3. HLA' nın Yapısı, Sınıflandırılması

Tarihte doku ve organ transplantasyonları başarı ile yapıldıkça; alıcı ve verici arasındaki dokuların hücre yüzey antijenleri açısından birbirleri ile uyumlu olması gerektiği düşüncesi HLA sistemleri ile ilgili çalışmaların da ilk adımını oluşturmuştur (100).

1967'de bu hücre yüzey antijenlerine ilk kez lökositlerde gösterilmiş olmalarından dolayı "insan lökosit antijenleri" anlamına gelen "HLA:Human Leukocyte Antigens" ismi verilmiştir. HLA antijenlerinin oluşması organizmada "Majör Histokompatibilite kompleksi-Major Histocompatibility Complex Gen Region" adı verilen bir gen bölgesinin kontrolü altındadır ve 6 numaralı kromozomun kısa kolu

üzerinde yer almakta ve kromozom haritasında p21 pozisyonunda gösterilmektedir. (Şekil 1)



Şekil 1 Janeway's Immunobiology, 7th edition, 2007' den alınmıştır.

MHC gen bölgesinin her lokusunda her biri farklı HLA antijenlerinden sorumlu allel genler bulunur.

Yapısal, hücre dağılımı ve kodlandığı gen bölgeleri bakımından üç farklı MHC molekülü vardır. MHC Sınıf-II antijenleri özellikle B lenfositleri, makrofaj, dentritik hücre, endotel hücreleri ve bazı aktif T hücrelerinde bulunurlar. Hücreler arası tanıma olaylarında CD4 T lenfosit, immünojen peptidi HLA Sınıf-II antijenleri ile birlikte tanır. Bu antijenler başlangıçta HLA-D olarak isimlendirilmiş ancak yapılan çalışmalarla birlikte farklı antijenler bulununca D ile ilgili anlamına gelen (D related) HLA-DR antijeni denilmiştir (101).

HLA genleri kodominanttır, hem anne hem de baba 2 haplotip taşır ve bunlardan herhangi birini çocuklarına verebilir. Haplotiplerin kalıtımı Mendel yasalarına göredir (102). HLA-DRB1 lokusuna ait 269 allel gen vardır.

2.3.1 HLA-DRB1 15:01 Geni ile İlişkilendirilmiş Hastalıklar

Yapılmış pek çok çalışma ile gösterilmiş ve halen de gösterilmektedir ki belirli HLA tipleri bazı hastalıklarda yüksek sıklıkta görülmektedir.

Buna göre ;HLA- DRB1 15:01 alleli ; fosfolipaz A2 resptör ilişkili membranöz nefropati (103), sistemik lupus eritamotozus (104), geç başlangıçlı miyastenia gravis (105), erişkin başlangıçlı Still hastalığı (106), miks bağ dokusu hastalığı (107), dev hücreli arterit (108), kronik inflamatuvar demiyelinizan poliradikülopati (109),

edinilmiş anti-İnterferon-Gama otoantikörleri ile yetişkin başlangıçlı immün yetmezlik (110), kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile ilgili bulunmuştur (111).

Ayrıca parkinsondaki demansa karşı koruyucu olduğunu ileri süren bir çalışma da mevcuttur (112).

2.4. Menarş

Kız çocuklarında pubertal dönemin bir parçası olarak ilk adet görme siklusuna menarş denmektedir. Menarş yaşı pek çok genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimine bağlıdır. Yapılan çalışmalarla ülkeler arası coğrafi özelliklere göre değişmekle birlikte yaklaşık olarak menarş 12 ile 15 yaşları arasında gerçekleşir. 12 yaş öncesi adet görme erken menarş olarak değerlendirilir (113).

2.4.1. Erken Menarş Yaşı İle İlgili Hastalıklar

Erken menarş; metabolik sendrom, artmış meme kanseri riski, artmış kardiyovasküler hastalık ve inme riski ve MS gelişim riski ile ilişkili bulunmuştur (114), (115), (2).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Etik Kurulu 12/10/2020 tarih ve 402 karar numarası onayı alınmıştır.

Çalışma Aralık 2020 - Ağustos 2021 arasında, Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, Nöroloji polikliniğinde yapılmıştır. Nöroloji polikliniğine başvuran 2017 Revize Mc Donald kriterlerine göre mevcut MS/KİS tanısı olan kadın hastalar ile bilinen sistemik hastalık tanısı olmadan başvuran ve MS düşündüren yakınması olmayan sağlıklı, 18 yaşını geçmiş kadınlar çalışmaya alınmıştır. Gönüllülere nörolojik muayene yapılarak, onam formu doldurulmuş, MS olanların ilk semptom ortaya çıkış yaşı, menarş yaşı ve bu sıradaki kilo ve boyları ile doğum yerleri sorulmuş, MS olmayanlara ise menarş yaşı ve bu sıradaki kilo ve boyları ile doğum yerleri sorularak MS olanların EDSS skoru hesaplanmıştır. Gönüllü olanlardan çalışma için 1 adet mor kapaklı EDTA(etilendiamid tetraasetikasit)lı tüpe hastanemiz kan alma merkezinde 10 ml periferik venöz kan örneği alınmıştır. +4 derecede muhafaza edilerek taşıma çantası ile ilgili kurumun ilgili personeline teslim edilmiştir. (Labgen laboratuvar sistemleri Atatürk Mah. Namık Kemal Cad. Ekincioglu Sk. No:29 Ataşehir/İSTANBUL). İlgili kurumca alınan kan örnekleri İstanbul Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Laboratuvarında HLA-DRB1 geni için çalıştırılmıştır.

Genomik DNA'lar, ticari DNA izolasyon kiti ile EZ1 DNA izolasyon cihazında (Qiagen N.V, Venlo, Hollanda) izole edilmiştir. Uygun konsantrasyon ve saflığını belirlemek için DNA örnekleri spektrofotometre ile ölçülerek konsantrasyonu 35-40 ng/ml ve saflık $260/280=1.8-2$ olan numuneler çalışmaya dahil edilmiştir. HLA-DRB1 alellerinin genotiplenmesi, spesifik primerler ile hedeflenen HLA-DRB1 bölgelerinin PCR amplifikasyonunun ardından, spesifik alellerin varlığını veya yokluğunu belirlemek için her biri diziye özgü oligonükleotit problemleri ile kaplanmış mikrobuncuk hibridizasyonuna dayalı teknoloji (PCR-SSO) ticari kitleri (Immucor, Lifecodes) ile Luminex cihazında yüksek çözünürlükte gerçekleştirilmiştir.

3.1.Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

3.1.1 Vaka grubu için

2017 Revize Mc Donald kriterlerine göre MS/KİS tanısı almış olmak, 18 yaşını geçmiş olmak, kadın olmak.

3.1.2 Kontrol grubu için

Bilinen sistemik hastalığı ve MS/KİS tanısı olmayıp bunları düşündürecek yakınma ile başvurmamış, 18 yaşını geçmiş kadın olmak.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

Erkek olmak, 18 yaşın altında olmak, ek başka(sistemik, inflamatuvar) hastalığı olması.

3.3. Çıkar Çatışması

Çalışmamızda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistik hesaplamalar IBM SPSS Statistics version 22 (U.S.A.) programı kullanılarak gerçekleştirildi.

Analizlerde p anlamlılık değerleri; 0,01 ile 0,05 aralığında ise; istatistiksel olarak anlamlı fark var,

0,001 ile 0,01 aralığında ise; yüksek düzeyde olarak anlamlı fark var,

0,001 den daha küçük ise; çok yüksek düzeyde istatistiksel olarak anlamlı fark var,

0,10 ile 0,05 aralığında ise; sınırda anlamlılık-marginally significant- olarak kabul edildi.

Hastalık ile geçen zaman(HİGZ) ile EDSS arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yapılan analizde EDSS skorunun normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. $P < 0,05$ çıktığı için normal dağılım olmadığı görüldü ve bu yüzden Spearman testi tercih edildi.

Hastaların menarş yaşı ile ilk semptomun görüldüğü yaş arasındaki ilişkiyi değerlendirmeden önce normal dağılım analizi yapıldı. Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. $P > 0,05$ çıktığı için normal dağılıma uyduğu görüldü ve bu yüzden Pearson testi tercih edildi.

HLADRB-1 15:01 geni varlığı ile menarş yaşı arasındaki ilişki Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi.

HLADRB-1 15:01 geni varlığı ile ilk semptomun görüldüğü yaş arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için Mann-Whitney u testi kullanıldı.

Hastaların menarş yaşı ile EDSS arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Pearson testi kullanıldı.



4.BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 2'si SPMS, 18'i RRMS idi. Vaka grubunda üç HLA-DRB1 15:01 gen taşıyıcısı da RRMS idi.

Vaka grubu hastaların yaş aralığı 25-55 iken yaş ortalaması: 38,6 ; kontrol grubu hastaların yaş aralığı 22 -38 iken yaş ortalaması: 28,25'tir.

Hasta grubunun menarş yaşı 10-17 arasında olup ortalaması : 12,85'tir.

Kontrol grubunun ise menarş yaşı 9-15 arasında olup ortalaması: 12,85'tir.

Her iki grubun menarş yaş ortalaması benzerdi.

Hasta grubunun EDSS skorları 0-7 aralığında olup medyan değeri : 1 idi.

Çalışmamızda ikincil değerlendirme olarak menarş sırasında VKİ ile hastalığın ortaya çıkış yaşı arasındaki ilişkiyi değerlendirme hedefimiz katılımcılardan yalnızca birinin menarştaki boyunu hatırlayabilmesi, diğerlerinin hatırlayamaması nedeniyle tamamlanamadı.



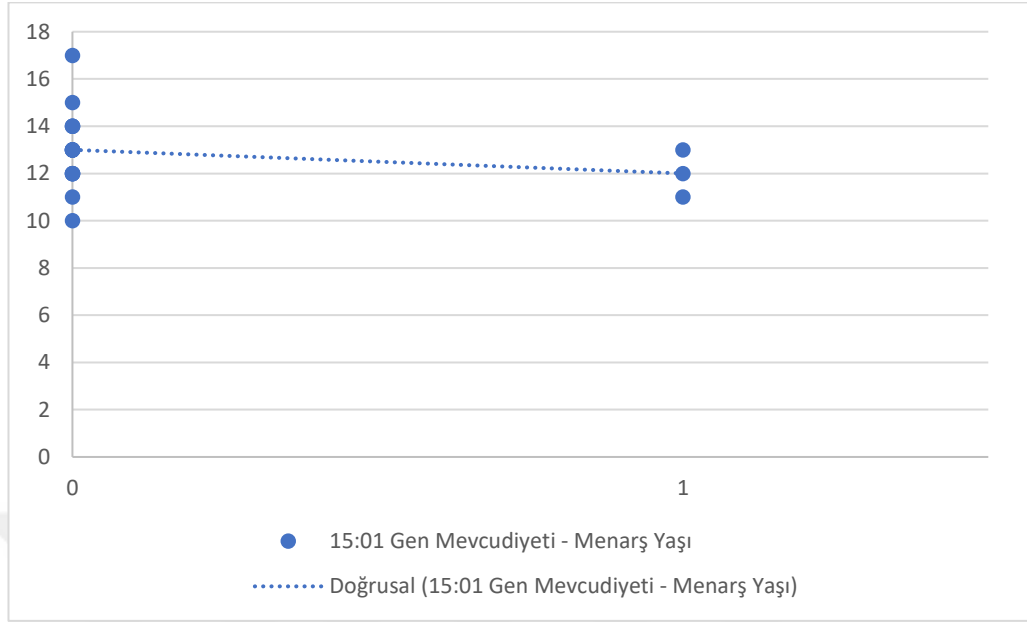
Tablo 4 HLA-DRB1 gen durumuna göre genel özellikler

		Vaka Grubu	Kontrol Grubu
HLA-DRB1 15:01 Pozitif	Kişi Sayısı	3	2
	Kişi Oranı	%15	%10
	Menarş Yaş Ortalaması	12	11,5
	İlk Semptom Görülme Yaşı Ortalaması	35,7	-
	İlk Semptom Görülme Yaş Aralığı	30-39	-
HLA-DRB1 15:01 Negatif	Kişi Sayısı	17	18
	Kişi Oranı	%85	%90
	Menarş Yaş Ortalaması	13	13
	İlk Semptom Görülme Yaşı Ortalaması	30	-
	İlk Semptom Görülme Yaş Aralığı	17-52	-

Vaka grubunda araştırmakta olduğumuz HLA-DRB1 15:01 geni 3 katılımcıda varken kontrol grubunda 2 katılımcıda araştırılan gen varlığı bulunmaktaydı.

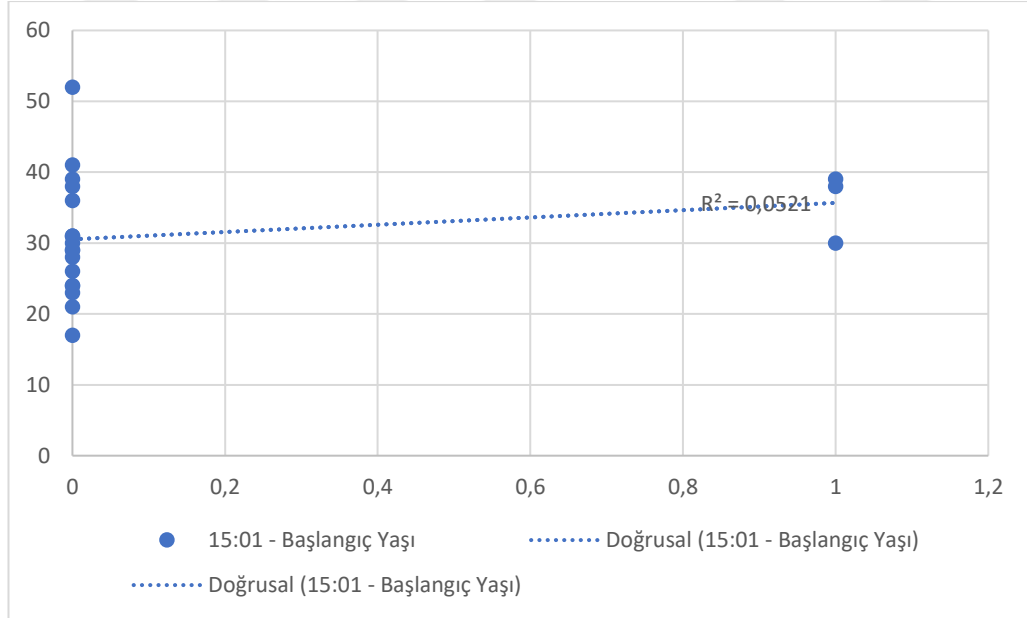
HLADRB-1 15:01 gen varlığı ile menarş yaşı arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p < 0,05$) HLA-DRB1 15:01 genine sahip katılımcıların diğerlerine göre daha erken menarş olduğu görüldü.

Tablo 5 HLA-DRB1 15:01 Gen Varlığı - Menarş Yaşı



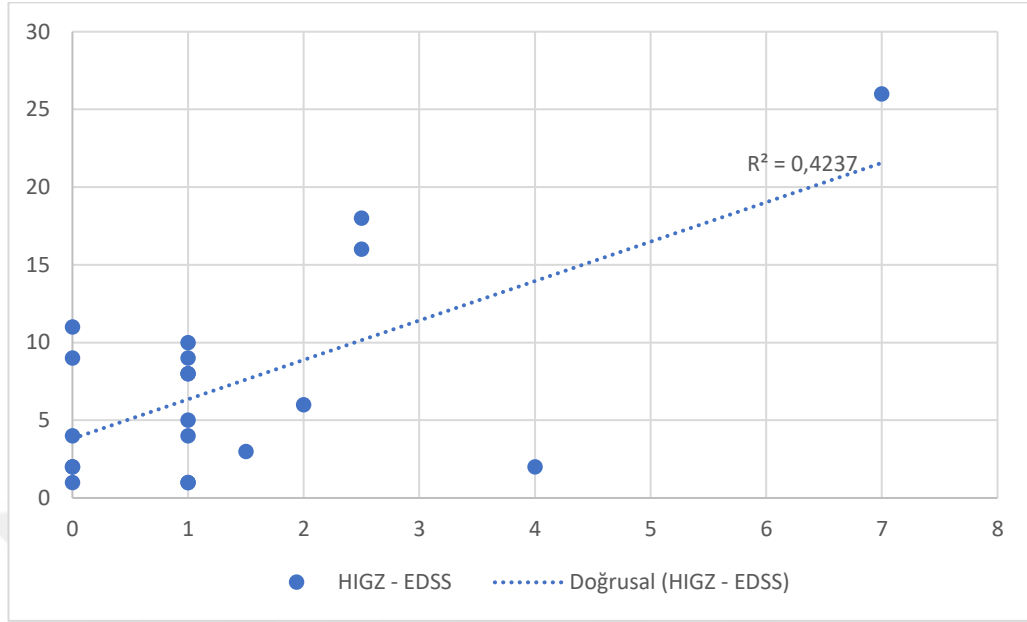
HLA -DRB1 15:01 geni varlığı ile ilk semptomun görüldüğü yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı ($p > 0,1$).

Tablo 6 HLA-DRB1 15:01 Gen Varlığı - İlk Semptomun Görüldüğü Yaş



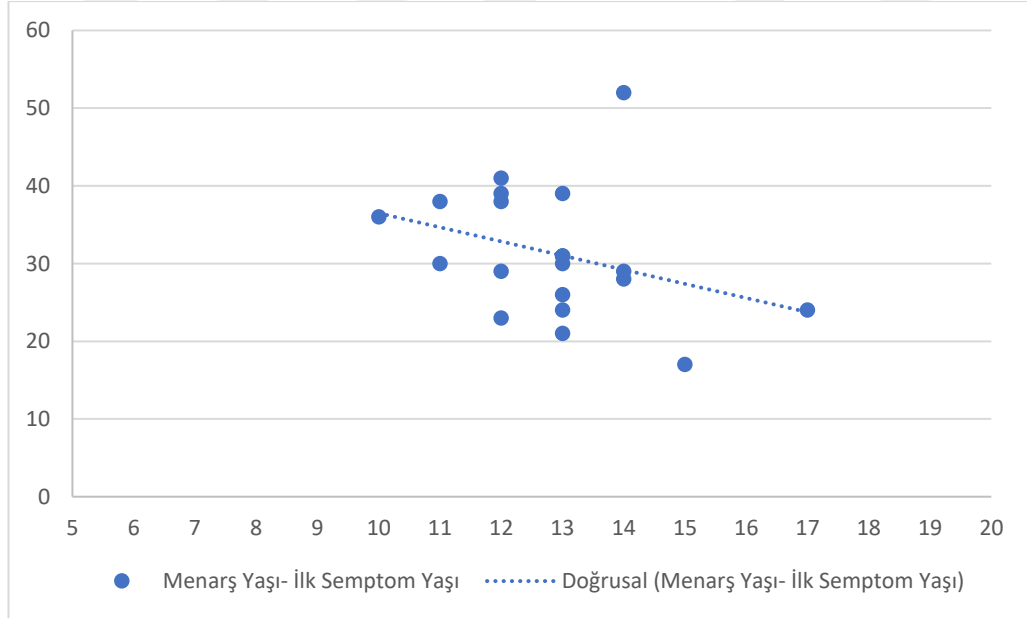
Katılımcıların hastalık ile geçen zaman(HİGZ) ve EDSS skorları arasında anlamlı ilişki saptanamadı ($p>0,1$).

Tablo 7 HIGZ - EDSS Skoru



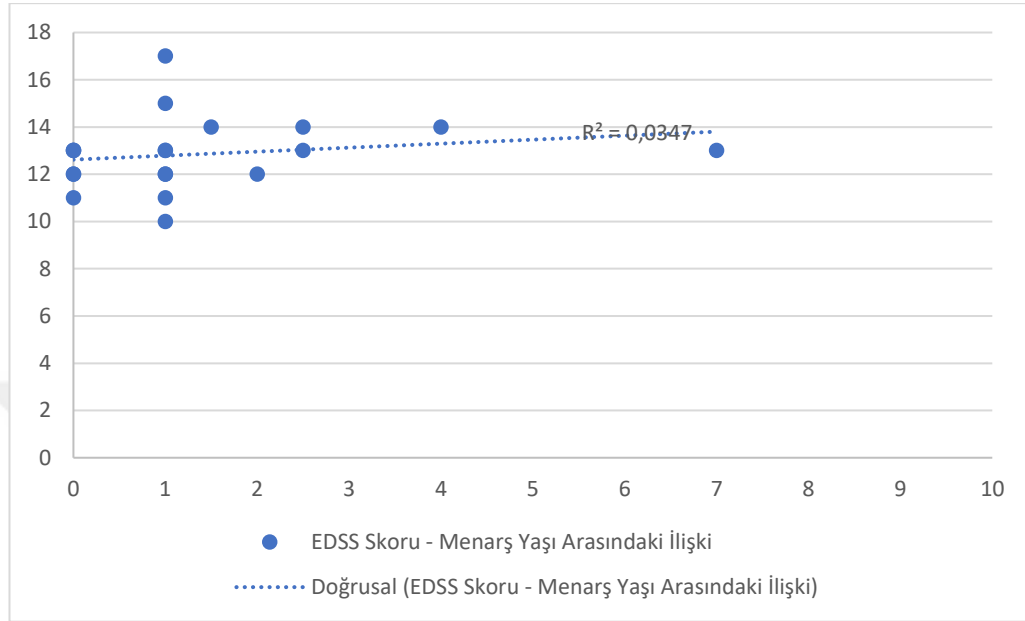
Hastaların menarş yaşı ile hastalığın ilk semptomunun görüldüğü yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0,1$).

Tablo 8 Menarş Yaşı- İlk Semptomun Görüldüğü Yaş



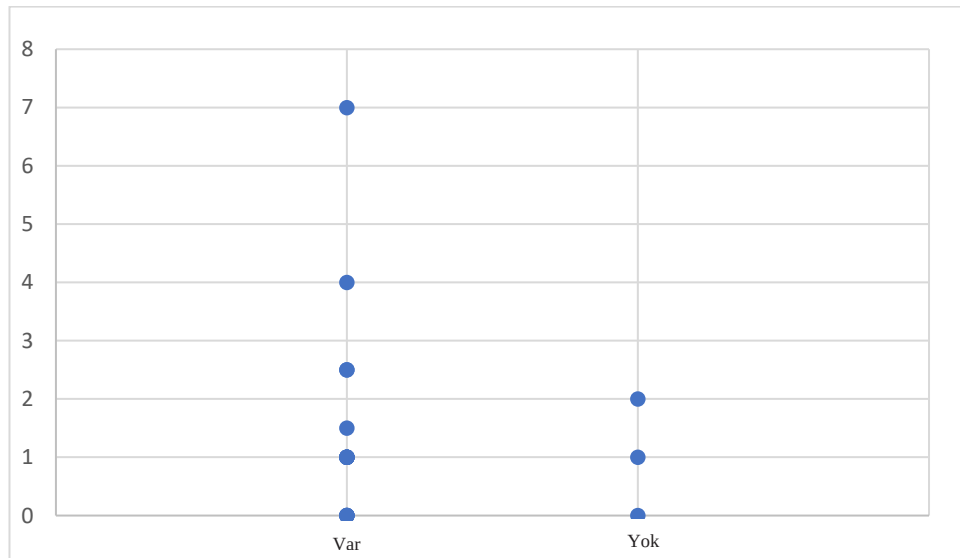
Hastaların menarş yaşı ile EDSS skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0,1$).

Tablo 9 EDSS - Menarş Yaşı Arasındaki İlişki



Vaka grubundaki HLA-DRB1 15:01 geni taşıyan ve taşımayan vakaların EDSS skoru Mann-Whitney u testi ile değerlendirildi. Aralarında anlamlı ilişki bulunmadı ($p > 0,1$).

Tablo 10 15:01 Gen Varlığı - EDSS İlişkisi



Çalışılan grupta HLA-DRB1 15:01 dışında görülen alleller; 01:01, 01:02, 04:02, 04:03, 04:05, 07:01, 08:01, 08:03, 09:01, 10:01, 11:01, 11:03, 11:04, 12:01, 12:02,

13:01, 13:02, 14:03, 14:05, 15:02, 15:03, 16:01 idi. Tabloda vaka- kontrol gruplarına göre dağılımları oransal olarak gösterilmiştir

Tablo 11 HLA-DR allellerinin gruplar arası dağılımı (n=20)

HLA DRB1 Allelleri	Vaka Grubu	Kontrol Grubu
01:01	10%	15%
01:02	0%	5%
03:01	0%	15%
04:02	20%	10%
04:03	10%	5%
04:04	0%	10%
04:05	5%	10%
07:01	30%	25%
08:01	0%	5%
08:03	0%	5%
09:01	0%	5%
10:01	15%	5%
11:01	15%	10%
11:03	5%	0%
11:04	15%	20%
12:01	0%	5%
12:02	0%	0%
13:01	5%	10%
13:02	0%	5%
13:03	15%	0%
14:01	10%	5%
14:03	10%	0%
14:05	0%	5%
15:02	5%	0%
15:03	5%	0%
16:01	5%	5%

Katılımcıların farklı allel gruplarına göre değerlendirilmesinde hastalık riski açısından ki-kare testi yapıldı ve herhangi bir allele yönelik hastalık penetransında anlamlılık saptanmadı. ($p>0,1$)

5. TARTIŞMA

Ms evrensel olarak kadınlarda daha sıktır. Bu nedenle pek çok çalışmada MS'li kadınların erkeklerden genetik, hormonal, çevresel farklılıkları araştırılmış. Literatürde kadınlarda MS in daha erken başladığı , erkeklere göre progresif forma geçişin daha yavaş olduğu gösterilmiş (116).

Cinsiyete bağlı gen ekspresyon profillerinin erkek ve kadın RRMS hastaları arasındaki klinik seyrinde farklılıklara katkıda bulunduğunu düşündüren çalışmalar mevcuttur (117).

MS ve HLA-DRB1 15:01 allelinin ilişkisinin kadın cinsiyette erkeklerden daha güçlü olduğuna ilişkin çalışmalar olsa da (118) MS'deki HLA ya da non-HLA genlerle ilişkinin kadınlar ve erkekler arasında net bir farkı henüz tespit edilememiştir (119).

MS herediter bir hastalık değildir. Ancak genel popülasyonda risk % 0.1 - 0.3 iken birinci derece akrabada hastalık varsa çocuğun hasta olma riski % 2-4'e, ebeveynlerin ikisi de hasta ise %6-12'ye yükselmektedir(36). MS'e ilişkin aile çalışmalarında; ebeveynlerden her ikisinde de MS varlığında MS riski belirgin düzeyde artmış ve MS li öz kardeşi olanlarda bu risk MS li üvey kardeşi olanlara göre daha da artmış olarak bulunmuş. Ancak MS aileler tarafından evlat edinilmiş çocuklarda MS riski genel popülasyon ile benzerdir. Böylece ailede MS rekürrens riski etkilenen birey ile genetik paylaşım miktarına göre artmakta ancak bu lineer bir biçimde olmamaktadır (120).

HLA-DRB1 (03:01, 13:03, 04:04, 04:01 ve 14:01) in MS ile birden çok bağımsız ilişkisi olduğu kanıtlanmış (35). Bizim katılımcılarımızdan vaka grubunda HLA-DRB1 03:01 hiç yokken; 13:03 3 vakada; 14:01 ise 2 vakada görüldü.

Günümüzde halen MS spesifik gen haritaları çıkarılmaya, hatta bunların hangi MS alt tipine işarete edeceğine ilişkin çalışmalar devam etmektedir.

HLA-DRB1 15:01 alleli erken MS başlangıç yaşı ile ilişkili bulunmuştur (1, 118). Biz çalışmamızda bunu ortaya koyamadık.

DRB1*15:01 ve *15:03 sadece 30. amino asit pozisyonu farklılık gösteren, aynı peptit bağlama motifine sahiptir ve her ikisi de miyelin bazik proteinin (MBP) 85-89 immünodominant peptidini sunma kapasitesine sahiptir (121).

MS in genetik faktörler yanı sıra bunların çevresel faktörlerle de etkileşiminin hastalık ortaya çıkmasına sebep olan doğasını ; vaka grubundaki tüm katılımcıların riskli genleri taşımasından anlayabiliyoruz.

MS duyarlılığı ile ilgili olduğu düşünülen 200 gen bölgesinin olduğu farklı lokuslar keşfedilmiş olduğu düşünülse de bunların hastalığın klinik alt tipleri ile ilişkisi hala ortaya konmamıştır. Şimdiye kadar yapılan çalışmaların pek çoğunda bu genlerin hastalık ciddiyeti ile ilişkili olduğu ortaya konulamamıştır (122, 123), (124). Biz de çalışmamızda HLA-DRB1 15:01 geni varlığı ile hastaların EDSS skorları arasındaki ilişkiyi inceledik ancak aralarında anlamlı bir ilişki olmadığını gördük. Bu hem hastalık ile geçirilen sürelerin farklı olmasından hem hastalık alt tiplerinin farklı olmasından hem de çevresel etkenlerle değişen atak sıklığından kaynaklanıyor olabilir.

Başka bir çalışmada Romero ve arkadaşları HLA-DRB1 15:01 geni olanlarda hastalık progresyonunda ve dizabiledede artış bildirilmiş(125) ; bazı çalışmalar da HLA- B01, B04 ile dizabilite bağlantısı kurmuştur. Biz çalışmamızda böyle bir ilişki saptamadık. Ayrıca söz konusu genler varlığında T2 MRG’de lezyon yükünün arttığı, beyin hacminin azaldığı ve kognitif performansta düşmeler olduğu gösterilmiş (126).

Goris ve arkadaşları yaptıkları HLA-DRB1 15:01 başta olmak üzere non-MHC grubu genleri de içeren bir çalışmada riskli gen varlığının artmış intratekal IgG sentezi ile ilgili olduğunu ortaya koymuştur (127).

MS kadınları erkeklerden 3 kat fazla etkileyen bir hastalık olmasına rağmen 12 yaş öncesi hastalık başlangıcında kadın erkek oranı 1.2:1 e düşmektedir (128). Bu da bize pubertenin MS başlangıcında önemli bir rol oynayabileceğini söylemektedir. Ergenliğin MS riski üzerindeki etkisinin altında yatan biyolojinin açıklığa kavuşturulması gerekmektedir.

Sloka ve arkadaşları çalışmalarında; erken menarş yaşı ile erken MS semptom yaşının ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (2). Ancak erkekleri de içine alan bir çalışmada puberte yaşının MS başlangıç yaşı ile ilişkisi olmadığı ortaya konulmuştur (129). Biz de çalışmamızda, yaptığımız analizler sonucu erken menarş yaşı ile erken hastalık ortaya çıkışı arasında anlamlı bir ilişki bulamadık.

Bu alanda yapılmış diğer çalışmaları değerlendirdiğimizde kadınları MS ve kontrol grubu olarak ikiye ayıran çalışmalarda her iki grubun menarş yaşları kıyaslanmış ve MS grubunda erken menarş yaşına rastlanmadığı ortaya konmuştur (130, 131).

Ramagopalan ve arkadaşları da MS ile kontrol grubu menarş yaşlarını kıyasladığı bir çalışmada iki grup arasında çok küçük bir miktar fark (0,2 yaş) bulsa da istatistiksel olarak anlamlı; erken menarşı olanların MS grubunda olduğunu gözlemlemiştir (129). Aynı şekilde Nielsen ve arkadaşları da yaptıkları prospektif kontrollü çalışmada MS tanısı olan kadınların kontrol grubuna göre daha erken menarş olduğunu ortaya koymuştur (132).

Yani tüm bu çalışmalar bize gösteriyor ki erken menarş yaşı hem MS olmanın kendisi ile ilgili hem de MS semptomunun erken ortaya çıkması ile ilgilidir. Bizim hasta grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında menarş yaşları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Kontrol grubunda iki vakada riskli gene rastladık. Bu vakaların yaşları ; 24 ve 27 ve menarş yaşları da sırasıyla ; 12 ve 11. Bu katılımcıların MS gelişim riski açısından önümüzdeki süreçte izlenmesi gerekebileceğini düşündük.

Bove ve arkadaşları yaptığı çalışmada HLA-DRB1 15:01 alleleline sahip olanların daha geç menarş yaşı olduğunu ortaya çıkarmış (133). Biz çalışmamızda bunun tam tersini bulduk. Yani bizim çalışmamıza göre araştırılan gen varlığı, kadınlarda erken menarş yaşı ile ilişkili bulundu.

Literatür ışığında söyleyebiliriz ki; bu sonuçlar, genetiğin, hormonal faktörlerin ve hastalığın altında yatan karmaşık dinamiklerin yanı sıra, bu faktörler ve MS arasındaki karmaşık ilişkiyi incelerken genetik belirteçlerin dahil edilmesinin önemini ortaya koymaktadır.

Yapılan bir çalışmada menarş yaşı ile ilişkilendirilebilecek genlere değinilmiş; bunlardan seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) geninde daha uzun TAAAA alel tekrarları olan kızlarda geç menarş görüldüğü yönünde kanıtlar vardır (134).

Ancak menarş yaşı ve MS tanısı ile ilgili değerlendirmeler yaparken, kişinin beyan ettiği menarş yaşı yanlış olabilir ve MS'in uzun indüksiyon dönemi göz önüne alındığında, klinik tanı veya semptom başlangıcından birkaç yıl önce belirli

immünolojik değişiklikler zaten gerçekleşmiş olabilir, bu süre zarfında toplanan bilgiler bu nedenle hastalığın kendisinin subklinik fazından etkilenebilir.

MS başlangıç yaşının erken olmasının prognoz üzerinde olumlu etkisi olduğuna dair çalışmalar vardır, biz çalışmamızda bunu kanıtlayamadık.

Genom ve MS ilişkili çalışmaların çoğu Avrupa da yürütülmüş olup Avrupa dışı popülasyonlarda da geniş kapsamlı genom çalışmalarına ihtiyaç vardır. HLA-DRB1*15:01'in MS ile ilişkili olmadığı çalışmaların neredeyse tama yakını Avrupa dışı popülasyonlarda yürütülmüştür.

Hastalığın multifaktöriyel olduğu ve MS'e yatkın genotipin, popülasyonda yaygın risk alelleri olan ve her biri küçük veya en fazla orta derecede bir etki uygulayan çok sayıda bağımsız veya etkileşimli polimorfik genden kaynaklandığı konusunda geniş bir fikir birliği vardır.

HLA-DRB1 15:01 alleli ve bununla ilişkili haplotiplerin (DRB1*1501-DQB1*0602 veya DR2) iki kopyasını da taşıyan bireylerde MS riskinin daha da artmış ve MS hastalık ciddiyetinin de daha yüksek olduğu görülmüş (135).

DRB1*15:01 homozigot genotipleri için gözlemlenen artan hastalık riskine ek olarak, DRB1*15:01/*08:01 heterozigot genotipi için diğer heterozigot genlere göre artan bir hastalık riski var gibi gözükmemektedir (136). Bizim çalışmamızda vaka grubunda bu genotip yokken kontrol grubunda bir katılımcıda 15:01/08:01 heterozigot genotipi bulunmakta.

MS hastalarında, farklı ilaç yanıtlarında genetik-kişisel farklılıklar olabilir. HLA-DRB1 15:01 homozigot hastalarda glatiramer asetata daha iyi cevap olduğu gösterilmiş (137).

Çalışmamızın büyük kısıtlılıklarından biri katılımcıların menarş yaşındaki VKİ lerini hatırlayamamalarından ötürü hesaplayamamış olmamızdır. Bu şekilde vki lerle menarş yaşının etkileşimde olup olmadığını ve bunun da erken MS semptomu geliştirmede sekonder bir risk faktörü olup olamayacağını ortaya koyamadık. İkinci kısıtlılamamız hastaların menarş ve ilk MS semptomu ortaya çıkarma yaşlarında hatırlama yöntemi kullanıldığı için BİAS olabilme ihtimalidir. Çalışmamız bir modelleme olarak hastanemiz hasta popülasyonunda sınırlı sayıda katılımcı ile yapılabildi katılımcı miktarının az olması çalışmamızın dezavantajlarından biridir.

6. SONUÇ

“HLA-DRB1 15:01 geni ile menarş yaşının multipl skleroz başlangıç yaşı ve birbirleri ile ilişkisinin değerlendirilmesi” alışmamızda ;

1. Erken menarş yaşının erken ms ilk semptomu görülme yaşına sebep olduğu yönündeki literatür çalışmalarının aksine, erken menarş yaşının MS ilk semptomu yaşı ile iligisi olmadığı
2. HLA DRB1 15:01 gen taşıyıcılığının geç menarşa sebep olduğu literatür çalışmasının aksine gen varlığının erken menarş ile ilişkili olduğunu bulduk.

Literatürden farklı sonuçlarımızın muhtemel coğrafi farklılıklara bağlı olduğunu düşündük.

Çalışmamızın kısıtlı tarafı örneklem grubumuzun küçük oluşudur.

Çoğu Avrupa kökenli çalışmada erken menarş yaşının erken Ms ilk semptom görülme yaşı ile ilikili olduğu ortaya konsa da kesin risk faktörü olarak kabul edilmemiştir.Bunun için bizim çalışmamız da göz önünde bulundurulduğunda farklı coğrafyalarda geniş hasta grupları ile çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Masterman T, Ligers A, Olsson T, Andersson M, Olerup O, Hillert J. HLA-DR15 is associated with lower age at onset in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2000;48(2):211-219.
2. Sloka JS, Pryse-Phillips WE, Stefanelli M. The relation between menarche and the age of first symptoms in a multiple sclerosis cohort. *Multiple Sclerosis Journal*. 2006;12(3):333-339.
3. Kavak KS, Teter BE, Hagemeyer J, Zakalik K, Weinstock-Guttman B; New York State Multiple Sclerosis Consortium. Higher weight in adolescence and young adulthood is associated with an earlier age at multiple sclerosis onset. *Mult Scler*. 2015;21(7):858-865.
4. Briggs FBS, Yu JC, Davis MF, et al. Multiple sclerosis risk factors contribute to onset heterogeneity. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;28:11-16.
5. Krieger SC. New Approaches to the Diagnosis, Clinical Course, and Goals of Therapy in Multiple Sclerosis and Related Disorders. *Continuum (Minneapolis)*. 2016;22(3):723-729.
6. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol*. 2019;26(1):27-40.
7. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018;391(10130):1622-1636.
8. Efendi H, Kuşçu D., Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Kılavuzu, T.N. Derneği, 2018.
9. Murray TJ. The history of multiple sclerosis: the changing frame of the disease over the centuries. *J Neurol Sci*. 2009;277 Suppl 1:S3-S8.
10. Zalc B. One hundred and fifty years ago Charcot reported multiple sclerosis as a new neurological disease. *Brain*. 2018;141(12):3482-3488.
11. Number of people with MS, MS International Organization. Güncellenme tarihi Kasım 2018. Erişim tarihi Eylül, 2021
12. Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology*. 2008;71(2):129-135.
13. Dunn SE, Steinman L. The gender gap in multiple sclerosis: intersection of science and society. *JAMA Neurol*. 2013;70(5):634-635.
14. Kotzamani D, Panou T, Mastorodemos V, et al. Rising incidence of multiple sclerosis in females associated with urbanization. *Neurology*. 2012;78(22):1728-1735.
15. Goodin D.S., *Multiple Sclerosis and Related Disorders. Handbook of Clinical Neurology*. 1. Baskı, Elsevier; 2014
16. Börü ÜT, Bilgiç AB, Köseoğlu Toksoy C, ve ark. Prevalence of Multiple Sclerosis in a Turkish City Bordering an Iron and Steel Factory. *J Clin Neurol*. 2018;14(2):234-241.
17. Türk Börü Ü, Duman A, Kulualp AŞ, ve ark. Multiple sclerosis prevalence study: The comparison of 3 coastal cities, located in the black sea and mediterranean regions of Turkey. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(42):e12856.
18. Popescu BF, Pirko I, Lucchinetti CF. Pathology of multiple sclerosis: where do we stand?. *Continuum (Minneapolis)*. 2013;19(4 Multiple Sclerosis):901-921.

19. Kale N. Multipl sklerozun immunopatogenezi, nöroinflamasyon, demyelinizasyon, remyelinizasyon, nörodejenerasyon ve aksonal kayıp. *Multipl Skleroz*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.1-4.
20. Popescu BF, Lucchinetti CF. Pathology of demyelinating diseases. *Annu Rev Pathol*. 2012;7:185-217.
21. Calabrese M, Filippi M, Gallo P. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2010;6(8):438-444.
22. Weiner HL. Multiple sclerosis is an inflammatory T-cell-mediated autoimmune disease. *Arch Neurol*. 2004;61(10):1613-1615.
23. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1502-1517. doi:10.1016/S0140-6736(08)61620-7
24. Lazibat I, Rubinić Majdak M, Županić S. Multiple Sclerosis: New Aspects of Immunopathogenesis. *Acta Clin Croat*. 2018;57(2):352-361.
25. Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, et al. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nat Med*. 2007;13(10):1173-1175.
26. Tzartos JS, Friese MA, Craner MJ, et al. Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis. *Am J Pathol*. 2008;172(1):146-155.
27. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;378(2):169-180.
28. Oksenberg JR, Panzara MA, Begovich AB, et al. Selection for T-cell receptor V beta-D beta-J beta gene rearrangements with specificity for a myelin basic protein peptide in brain lesions of multiple sclerosis. *Nature*. 1993;362(6415):68-70.
29. Zhang J, Markovic-Plese S, Lacet B, Raus J, Weiner HL, Hafler DA. Increased frequency of interleukin 2-responsive T cells specific for myelin basic protein and proteolipid protein in peripheral blood and cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *J Exp Med*. 1994;179(3):973-984.
30. Zamvil SS, Hauser SL. Antigen Presentation by B Cells in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2021;384(4):378-381.
31. Tarlinton RE, Martynova E, Rizvanov AA, Khaiboullina S, Verma S. Role of Viruses in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Viruses*. 2020;12(6):643. Published 2020 Jun 13.
32. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann Neurol*. 2007;61(6):504-513.
33. Heinzlef O, Alamowitch S, Sazdovitch V, et al. Autoimmune diseases in families of French patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2000;101(1):36-40.
34. Marrie RA, Reider N, Cohen J, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of autoimmune disease in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015;21(3):282-293.

35. Patsopoulos NA, Barcellos LF, Hintzen RQ, et al. Fine-mapping the genetic association of the major histocompatibility complex in multiple sclerosis: HLA and non-HLA effects. *PLoS Genet.* 2013;9(11):e1003926.
36. Sawcer S, Franklin RJ, Ban M. Multiple sclerosis genetics. *Lancet Neurol.* 2014;13(7):700-709.
37. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC), Beecham AH, Patsopoulos NA, et al. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet.* 2013;45(11):1353-1360.
38. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis [published correction appears in *Lancet* 2002 Aug 24;360(9333):648]. *Lancet.* 2002;359(9313):1221-1231.
39. Ramagopalan SV, Maugeri NJ, Handunnethi L, et al. Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II Allele HLA-DRB1*1501 is regulated by vitamin D. *PLoS Genet.* 2009;5(2):e1000369.
40. Mokry LE, Ross S, Ahmad OS, et al. Vitamin D and Risk of Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study [published correction appears in *PLoS Med.* 2016 Mar;13(3):e1001981. Goltzman, David [added]]. *PLoS Med.* 2015;12(8):e1001866. Published 2015 Aug 25.
41. Lucas RM, Ponsonby AL, Dear K, et al. Sun exposure and vitamin D are independent risk factors for CNS demyelination. *Neurology.* 2011;76(6):540-548.
42. Hedström AK, Huang J, Michel A, et al. High Levels of Epstein-Barr Virus Nuclear Antigen-1-Specific Antibodies and Infectious Mononucleosis Act Both Independently and Synergistically to Increase Multiple Sclerosis Risk. *Front Neurol.* 2020;10:1368. Published 2020 Jan 24.
43. Riise T, Nortvedt MW, Ascherio A. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology.* 2003;61(8):1122-1124.
44. Munger KL, Bentzen J, Laursen B, et al. Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: a long-term cohort study. *Mult Scler.* 2013;19(10):1323-1329.
45. Langer-Gould A, Brara SM, Beaber BE, Koebeck C. Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology.* 2013;80(6):548-552.
46. Munger KL, Chitnis T, Ascherio A. Body size and risk of MS in two cohorts of US women. *Neurology.* 2009;73(19):1543-1550.
47. Hernán MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology.* 2004;63(5):838-842.
48. Ramagopalan SV, Dobson R, Meier UC, Giovannoni G. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *Lancet Neurol.* 2010;9(7):727-739.
49. Balcer LJ. Clinical practice. Optic neuritis. *N Engl J Med.* 2006;354(12):1273-1280.
50. Boz C. Multipl skleroz tanısı; Semptomatoloji ve güncel tanı kriterleri. *Multipl Skleroz.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.5-12
51. Selhorst JB, Saul RF. Uhthoff and his symptom [published correction appears in *J Neuroophthalmol* 1995 Dec;15(4):264]. *J Neuroophthalmol.* 1995;15(2):63-69.
52. Wintner A, Kim MM, Bechis SK, Kreydin EI. Voiding Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Semin Neurol.* 2016;36(2):219-220.

53. Achiron A, Barak Y. Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(4):443-446.
54. Patten SB, Beck CA, Williams JV, Barbui C, Metz LM. Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective. *Neurology*. 2003;61(11):1524-1527.
55. Koch M, Uyttenboogaart M, Polman S, De Keyser J. Seizures in multiple sclerosis. *Epilepsia*. 2008;49(6):948-953.
56. Frohman EM, Frohman TC, Zee DS, McColl R, Galetta S. The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2005;4(2):111-121.
57. Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, Vollmer TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2004;10(5):589-595.
58. Foley PL, Vesterinen HM, Laird BJ, et al. Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2013;154(5):632-642.
59. Kanchandani R, Howe JG. Lhermitte's sign in multiple sclerosis: a clinical survey and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982;45(4):308-312.
60. Lew-Starowicz M, Gianotten WL. Sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2015;130:357-370.
61. Marrie RA, Reider N, Cohen J, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of sleep disorders and seizure disorders in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015;21(3):342-349.
62. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome [published correction appears in *Neurology*. 2009 Apr 7;72(14):1284]. *Neurology*. 2009;72(9):800-805.
63. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-286.
64. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet*. 2017;389(10076):1336-1346.
65. Solomon AJ. Diagnosis, Differential Diagnosis, and Misdiagnosis of Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneap Minn)*. 2019;25(3):611-635.
66. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-173.
67. Stangel M, Fredrikson S, Meinl E, Petzold A, Stüve O, Tumani H. The utility of cerebrospinal fluid analysis in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(5):267-276.
68. Andersson M, Alvarez-Cermeño J, Bernardi G, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report [published correction appears in *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Jul;82(7):826]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57(8):897-902.
69. Reiber H, Peter JB. Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. *J Neurol Sci*. 2001;184(2):101-122.
70. Reiber H, Ungefehr S, Jacobi C. The intrathecal, polyspecific and oligoclonal immune response in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 1998;4(3):111-117.

71. Jarius S, Eichhorn P, Franciotta D, et al. The MRZ reaction as a highly specific marker of multiple sclerosis: re-evaluation and structured review of the literature. *J Neurol*. 2017;264(3):453-466.
72. Arrambide G, Tintore M, Espejo C, et al. The value of oligoclonal bands in the multiple sclerosis diagnostic criteria. *Brain*. 2018;141(4):1075-1084.
73. Altunrende B. Multipl skleroz radyolojisi ve radyolojik ayırıcı tanı. *Multipl Skleroz*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.22-32
74. Matthews PM, Roncaroli F, Waldman A, et al. A practical review of the neuropathology and neuroimaging of multiple sclerosis. *Pract Neurol*. 2016;16(4):279-287.
75. Fog T. The topography of plaques in multiple sclerosis with special reference to cerebral plaques. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1965;15:1-161.
76. Dawson JW. The Histology of Disseminated Sclerosis. *Edinb Med J*. 1916;17(4):229-241.
77. Wuerfel J, Sinnecker T, Ringelstein EB, et al. Lesion morphology at 7 Tesla MRI differentiates Susac syndrome from multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012;18(11):1592-1599.
78. Sinnecker T, Dörr J, Pfueller CF, et al. Distinct lesion morphology at 7-T MRI differentiates neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Neurology*. 2012;79(7):708-714.
79. Lisanti CJ, Asbach P, Bradley WG Jr. The ependymal "Dot-Dash" sign: an MR imaging finding of early multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26(8):2033-2036.
80. Rovaris M, Filippi M. Contrast enhancement and the acute lesion in multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am*. 2000;10(4):705-ix.
81. Sahraian MA, Radue EW, Haller S, Kappos L. Black holes in multiple sclerosis: definition, evolution, and clinical correlations. *Acta Neurol Scand*. 2010;122(1):1-8.
82. Karabudak R. Magnetic Resonance Imaging as a Major Milestone in Multiple Sclerosis Diagnosis and Treatment. *Noro Psikiyatr Ars*. 2015;52(Suppl 1):S16-S24.
83. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain*. 2005;128(Pt 11):2705-2712.
84. Ünal A., Mavioğlu H., Emre U.Efendi H, Kuşçu D., Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Kılavuzu, T.N. Derneği, 2016.
85. Mefkure E., *Multiple Skleroz*, İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji, Baykan B, Öge E., Bilgiç B., Editor. 2020.
86. Petzold A, de Boer JF, Schippling S, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis [published correction appears in Lancet Neurol. 2010 Nov;9(11):1045]. *Lancet Neurol*. 2010;9(9):921-932.
87. Corboy JR, Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Comment on 2018 American Academy of Neurology guidelines on disease-modifying therapies in MS. *Neurology*. 2018;90(24):1106-1112.
88. Durelli L, Verdun E, Barbero P, et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet*. 2002;359(9316):1453-1460.

89. Ekstein D, Linetsky E, Abramsky O, Karussis D. Polyneuropathy associated with interferon beta treatment in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2005;65(3):456-458.
90. Hunt D, Kavanagh D, Drummond I, et al. Thrombotic microangiopathy associated with interferon beta. *N Engl J Med*. 2014;370(13):1270-1271.
91. O'Connor P, Comi G, Freedman MS, et al. Long-term safety and efficacy of teriflunomide: Nine-year follow-up of the randomized TEMSO study [published correction appears in *Neurology*. 2016 Oct 4;87(14):1524]. *Neurology*. 2016;86(10):920-930.
92. Lehmann-Horn K, Penkert H, Grein P, et al. PML during dimethyl fumarate treatment of multiple sclerosis: How does lymphopenia matter?. *Neurology*. 2016;87(4):440-441.
93. Narapureddy B, Dubey D. Clinical evaluation of dimethyl fumarate for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: efficacy, safety, patient experience and adherence. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:1655-1666. Published 2019 Oct 1.
94. Cohen JA, Chun J. Mechanisms of fingolimod's efficacy and adverse effects in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2011;69(5):759-777.
95. Berger JR, Cree BA, Greenberg B, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after fingolimod treatment. *Neurology*. 2018;90(20):e1815-e1821.
96. Niino M, Bodner C, Simard ML, et al. Natalizumab effects on immune cell responses in multiple sclerosis [published correction appears in *Ann Neurol*. 2006 Jun;59(6):990]. *Ann Neurol*. 2006;59(5):748-754.
97. Butzkueven H, Kappos L, Pellegrini F, et al. Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(11):1190-1197.
98. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2017 Jan 19;376(3):221-234.
99. Jacobs BM, Ammoscato F, Giovannoni G, Baker D, Schmierer K. Cladribine: mechanisms and mysteries in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(12):1266-1271.
100. Kılıçturgay K. Majör histokompatibilite kompleksi. *İmmünolojiye Giriş*. 3. Baskı. İstanbul: Güneş ve Nobel Tıp Yayınevi; 1994. p.33-40.
101. Gülmezoğlu E, Ergüven S. Doku uygunluk antijenleri. *İmmünoloji*. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık; 1994. p.29-40.
102. Başaran N., HLA, *Tıbbi Genetik*. 6. Baskı. Eskişehir: Bilim Teknik Kitabevi; 1996. p.320-52.
103. Le WB, Shi JS, Zhang T, et al. HLA-DRB1*15:01 and HLA-DRB3*02:02 in PLA2R-Related Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(5):1642-1650.
104. Shimane K, Kochi Y, Suzuki A, et al. An association analysis of HLA-DRB1 with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in a Japanese population: effects of *09:01 allele on disease phenotypes. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(7):1172-1182.

105. Maniaol AH, Elsais A, Lorentzen ÅR, Owe JF, Viken MK, Sæther H, et al. (2012) Late Onset Myasthenia Gravis Is Associated with HLA DRB1*15:01 in the Norwegian Population. *PLoS ONE* 7(5): e36603.
106. Asano T, Furukawa H, Sato S, et al. Effects of HLA-DRB1 alleles on susceptibility and clinical manifestations in Japanese patients with adult onset Still's disease. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):199. Published 2017 Sep 12.
107. Paradowska-Gorycka A, Stypińska B, Olesińska M, et al. Association of HLA-DRB1 alleles with susceptibility to mixed connective tissue disease in Polish patients. *HLA*. 2016;87(1):13-18.
108. Prieto-Peña D, Remuzgo-Martínez S, Ocejó-Vinyals JG, et al. The presence of both HLA-DRB1[*]04:01 and HLA-B[*]15:01 increases the susceptibility to cranial and extracranial giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39 Suppl 129(2):21-26.
109. Martinez-Martinez L, Lleixà MC, Boera-Carnicero G, et al. Anti-NF155 chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy strongly associates to HLA-DRB15. *J Neuroinflammation*. 2017;14(1):224. Published 2017 Nov 16.
110. Pithukpakorn M, Roothumnong E, Angkasekwinai N, et al. HLA-DRB1 and HLA-DQB1 Are Associated with Adult-Onset Immunodeficiency with Acquired Anti-Interferon-Gamma Autoantibodies. *PLoS One*. 2015;10(5):e0128481. Published 2015 May 26.
111. Díaz-Peña R, Silva RS, Hosgood HD 3rd, Jaime S, Miravittles M, Olloquequi J. HLA-DRB1 Alleles are Associated With COPD in a Latin American Admixed Population. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2021;57(4):291-297.
112. James LM, Georgopoulos AP. Shared Human Leukocyte Antigen (HLA) Coverage in Dementia and Parkinson's disease. *J Neurol Neuromedicine* (2020) 5(3): 45-54
113. Karapanou O, Papadimitriou A. Determinants of menarche. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010;8:115. Published 2010 Sep 30.
114. Apter D, Vihko R. Early menarche, a risk factor for breast cancer, indicates early onset of ovulatory cycles. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;57(1):82-86.
115. Jacobsen BK, Oda K, Knutsen SF, Fraser GE. Age at menarche, total mortality and mortality from ischaemic heart disease and stroke: the Adventist Health Study, 1976-88. *Int J Epidemiol*. 2009;38(1):245-252.
116. Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H; UBC MS Clinic Neurologists. The natural history of secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(9):1039-1043.
117. Achiron A, Gurevich M. Gender effects in relapsing-remitting multiple sclerosis: correlation between clinical variables and gene expression molecular pathways. *J Neurol Sci*. 2009;286(1-2):47-53.
118. Hensiek AE, Sawcer SJ, Feakes R, et al. HLA-DR 15 is associated with female sex and younger age at diagnosis in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(2):184-187.
119. Harbo HF, Gold R, Tintoré M. Sex and gender issues in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2013;6(4):237-248.

120. Patsopoulos NA. Genetics of Multiple Sclerosis: An Overview and New Directions. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(7):a028951. Published 2018 Jul 2.
121. Quelvennec E, Bera O, Cabre P, et al. Genetic and functional studies in multiple sclerosis patients from Martinique attest for a specific and direct role of the HLA-DR locus in the syndrome. *Tissue Antigens*. 2003;61(2):166-171.
122. George MF, Briggs FB, Shao X, et al. Multiple sclerosis risk loci and disease severity in 7,125 individuals from 10 studies. *Neurol Genet*. 2016;2(4):e87. Published 2016 Aug 4.
123. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Genome-wide association study of severity in multiple sclerosis. *Genes Immun*. 2011;12(8):615-625.
124. Schreiber K, Otura AB, Ryder LP, et al. Disease severity in Danish multiple sclerosis patients evaluated by MRI and three genetic markers (HLA-DRB1*1501, CCR5 deletion mutation, apolipoprotein E). *Mult Scler*. 2002;8(4):295-298.
125. Romero-Pinel L, Pujal JM, Martínez-Yélamos S, et al. HLA-DRB1: genetic susceptibility and disability progression in a Spanish multiple sclerosis population. *Eur J Neurol*. 2011;18(2):337-342.
126. Okuda DT, Srinivasan R, Oksenberg JR, et al. Genotype-Phenotype correlations in multiple sclerosis: HLA genes influence disease severity inferred by 1HMR spectroscopy and MRI measures. *Brain*. 2009;132(Pt 1):250-259.
127. Goris A, Pauwels I, Gustavsen MW, et al. Genetic variants are major determinants of CSF antibody levels in multiple sclerosis. *Brain*. 2015;138(Pt 3):632-643.
128. Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurol*. 2007;6(10):887-902.
129. Ramagopalan SV, Valdar W, Criscuoli M, et al. Age of puberty and the risk of multiple sclerosis: a population based study. *Eur J Neurol*. 2009;16(3):342-347.
130. Kurtzke JF, Hyllested K, Arbuckle JD, et al. Multiple sclerosis in the Faroe Islands. 7. Results of a case control questionnaire with multiple controls. *Acta Neurol Scand*. 1997;96(3):149-157.
131. Gustavsen MW, Page CM, Moen SM, et al. Environmental exposures and the risk of multiple sclerosis investigated in a Norwegian case-control study. *BMC Neurol*. 2014;14:196. Published 2014 Oct 3
132. Nielsen NM, Harpsøe M, Simonsen J, et al. Age at Menarche and Risk of Multiple Sclerosis: A Prospective Cohort Study Based on the Danish National Birth Cohort. *Am J Epidemiol*. 2017;185(8):712-719.
133. Bove R, Chua AS, Xia Z, Chibnik L, De Jager PL, Chitnis T. Complex relation of HLA-DRB1*1501, age at menarche, and age at multiple sclerosis onset. *Neurol Genet*. 2016;2(4):e88. Published 2016 Jul 26.
134. Xita N, Tsatsoulis A, Stavrou I, Georgiou I. Association of SHBG gene polymorphism with menarche. *Mol Hum Reprod*. 2005;11(6):459-462.
135. Barcellos LF, Oksenberg JR, Begovich AB, et al. HLA-DR2 dose effect on susceptibility to multiple sclerosis and influence on disease course. *Am J Hum Genet*. 2003;72(3):710-716.

136. Dymment DA, Herrera BM, Cader MZ, et al. Complex interactions among MHC haplotypes in multiple sclerosis: susceptibility and resistance. *Hum Mol Genet.* 2005;14(14):2019-2026.
137. Gross R, Healy BC, Cepok S, et al. Population structure and HLA DRB1 1501 in the response of subjects with multiple sclerosis to first-line treatments. *J Neuroimmunol.* 2011;233(1-2):168-174.



EKLER

EK1:

MS VAKA GRUBU ANKET FORMU:

PROTOKOL NUMARASI:

TARİH:

ADI-SOYADININ İLK İKİ HARFİ:

YAŞI/DOĞUM TARİHİ:

İLK MS SEMPTOMUNUN ORTAYA ÇIKTIĞI YAŞ:

MENARŞ YAŞI:

MENARŞ SIRASINDAKİ KİLOSU VE BOYU:

EDSS:

KONTROL GRUBU ANKETİ:

PROTOKOL NUMARASI:

TARİH:

ADI-SOYADININ İLK İKİ HARFİ:

YAŞI/DOĞUM TARİHİ:

MENARŞ YAŞI:

MENARŞ SIRASINDAKİ KİLOSU VE BOYU:

EK2:

OLGU RAPOR FORMU

PROTOKOL NUMARASI:

TARİH:

ADI-SOYADININ İLK İKİ HARFİ:

İLETİŞİM BİLGİLERİ:

YAŞI/DOĞUM TARİHİ:

MENARŞ YAŞI:

MENARŞ VKİ:

