

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ
ŞEF: DR. NİHAL IŞIK

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA
IL-7 RESEPTÖR ALFA GEN POLİMORFİZMİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Miraç Ayşen Çakmak
(Uzmanlık Tezi)

İSTANBUL- 2009

ÖNSÖZ

Hastanemizde sağladığı çalışma ortamı ve katkıları için Başhekim sayın Prof. Dr. Hamit OKUR'a,

Tezimin hazırlanmasında ve eğitimim süresince yetişmemde, büyük emeği geçen değerli hocam, Klinik Şefi sayın Dr. Nihal IŞIK'a,

Rotasyon eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım sayın Doç. Dr. Hilmi ÇİFTÇİ'ye, Doç. Dr. Zühal YAPICI'ya ve Dr. Mecit Çalışkan'a

Destek ve hoşgörüsünden dolayı Klinik Şef Yardımcısı sayın Dr. Sevdâ GÖKÇENER'e,

Asistanlığım boyunca yardım ve desteğini esirgemeyen Başasistanımız sayın Dr. İlknur Aydın CANT'ÜRK'e,

Tezimin yapılmasında ve planlanmasında destek ve bilgilerini esirgemeyen değerli hocam Prof Dr. Güher Saruhan DİRESKENELİ ve İst

Ün Tıp Fak Fizyoloji ABD Nöroimmunoloji Labratuvarı'nda çalışan ve bilgilerinden yararlandığım arkadaşlarıma,

*Yardım ve desteklerini esirgemeyen klinik uzman doktorlarımız sayın,
Dr. Evrim AKYÜZ, Dr. Taner SELEKER, Dr. Oya DEMİRCİ ULUSAN,
Dr. Cüneyt BAŞBUĞU ve sayın Dr. Fatma CANDAN'a,*

Eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan sevgili aileme,

Teşekkür eder, saygılar sunarım.

Dr. Miraç

Ayşen ÇAKMAK

KISALTMALAR

- ADEM** : Akut dissemine ensefalomyelit
APC: Antijen sunucu hücreler
APP : Amiloid prekürsör protein
BAEP: Beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyeller (Brainstem auditory evoked potential)
BDNF: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (Brain derived neurotrophic factor)
BOS: Beyin Omurilik Sıvısı
CADASIL: Serebral otozomal dominant arteriopati, subkortikal enfarktlar ve lökoensefalopati (Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy)
CFA: Komplet Freud Adjuvanı
DNA: Deoksiribonükleik asit
EAE: Deneysel allerjik ensefalomyelit (Experimental autoimmune encephalomyelitis)
EDSS : Kurtzke Expanded Disability Status Scale
EDTA: Etilen daimine tetraasetik asit
EtBr : Etidyum bromür
FLAIR: Fluid attenuation inversion recovery
Gd-DPTA : Gadolinium-diethylenetriamine, kontrast madde
GFAP: Glial fibriler asidik protein
HLA: İnsan lökosit antijenleri (Human leukocyte antigen)
IgG: İmmünglobulin G
IL 7 RA: İnterlökin 7 reseptör alfa
IL 2 RA : İnterlökin 2 reseptör alfa
IL 7 R γ : İnterlökin reseptör gama
IL: İnterlökin
INO: İnternükleer oftalmopleji
MAG: Myelinle alakalı glikoprotein (Myelin associated glycoprotein)
MBP : Miyelin bazik proteini (Myelin basic protein)
MCP : Monosit KemoAtraktan Protein
MHC: Majör histokompabilite kompleksi
MLF: Medial longitudinal fasikül
MOG: Myelin oligodendrosit glikoprotein (Myelinoligodendrocyte glycoprotein)
MRF-1: Mikroglia response faktör-1
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA: Taşıyıcı ribonükleik asit
MS: Multipl skleroz
NaCl : Sodyum klorür
NMO: Nöromyelitis optika
NO: Nitrik oksit

OKB: Oligoklonal band

PCR-RFLP: Polimeraz zincir reaksiyonu, Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi (Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism)

PD : Proton densite

PLP: Proteolipid protein

PP MS : Primer progresif multipl skleroz

PRKCA1: Protein kinaz C alfa

PR MS : Progresif relapsing multipl skleroz

RNA: Ribonükleik asit

RR MS : Relapsing remitting multipl skleroz

SDS : Sodyum dodesil sülfat

SEP : Somatosensoriel uyarılmış potansiyeller (Somatosensory evoked potential)

SP MS : Sekonder progresif multipl skleroz

SSRI: Selektif serotonin gerilim inhibitörleri

SSS: Santral sinir sistemi

T reg : Regülatör T hücreler

TNF: Tümör nekrozis Faktör

TNP-SNP: Tek nükleotid polimorfizmi / Single Nucleotide Polymorphism

TSA: Trisiklik antidepresanlar

VEP: Görsel uyarılmış potansiyeller (Visuel-evoked potential)

VNTR : Kısa DNA dizilerinin tekrarı (Variable number tandem repeat)

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

A. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
B. GENEL BİLGİLER.....	3
MULTİPL SKLEROZ.....	3
Tarihçe.....	3
Epidemiyoloji.....	5
Genetik.....	6
Tetikleyici nedenler.....	10
Klinik belirtiler ve bulgular.....	10
Klinik alt tipler ve hastalığın prognozu.....	16
Tanı.....	22
Ayırıcı tanı.....	27
Tedavi.....	29
MULTİPL SKLEROZ'UN İMMÜN PATOGENEZİ.....	31
EAE (Deneysel Otoimmün Ensefalomyelit).....	35
Multipl Sklerozda İnflamasyonun Patogenezi ve Olumsuz Etkileri....	37
İnflamasyon Süresince Endojen Hücreler.....	38
Multipl Sklerozda İnflamasyonun Olumlu Etkileri.....	39
Demyelinizasyonun Aksonal Hasar Üzerindeki Etkisi	41
Aksonal Hasar.....	42
Remiyelinizasyon.....	42
MS' de T hücresi yanıtları.....	43
MS'te B Hücre Yanıtları ve Antikor Sentezi.....	44
MS'te T regülatuar hücre Yanıtları.....	44

SİTOKİNLER VE IL 7.....	45
GENETİK POLİMORFİZM.....	47
Tek nükleotid polimorfizmi.....	48
Mikrosatelit.....	48
POLİMORFİZMLERİN ÖNEMİ.....	49
C. MATERYAL-METOD.....	50
Hastalar.....	50
DNA izolasyonu.....	51
Polimeraz zincirleme reaksiyonu (PCR).....	52
İstatistik inceleme.....	53
D. BULGULAR.....	54
E. TARTIŞMA.....	55
F. ÖZET.....	58
G. TABLO VE ŞEKİLLER.....	60
H. KAYNAKLAR.....	61

A.GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl Skleroz (MS), patogeneğinde genetik ve çevresel nedenlerin oynadığı düşünölen, santral sinir sisteminin (SSS), immün kökenli, lenfosit infiltrasyonu ve inflamasyonu ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıdır. MS'te inflamasyon ağırlıklı akut bir süreç yanında, aksonal kayıp ve gliozisle sonuçlanan kronik değişiklikler birlikte ya da ayrı ayrı izlenebilmektedir. Daha önceleri santral sinir sisteminin immunolojik olarak "korunmuş / immune privileged" bir yapı olduğuna inanılırdı. Artık bu görüş geçerliliğini yitirmiş olup, önceden immün cevap göstermediğine inanılan santral sinir sisteminin, kendi immün sistemine sahip olduğu, belli şartlar altında inflamatuvar bir ortama dönüşebileceği ve kendi dokusu ile "yabancı-immün" hücreler arası iki yönlü bir iletişim başlatabileceği düşünülmektedir. İmmün kökenli inflamatuvar cevapların oluşumu için, karmaşık intersellüler ilişkiler gerekmektedir. Bu ilişkiler, reaksiyona katılan hücrelerin salgıladıkları ürünlerle oluşturulurlar. İnflamasyon cevabı sırasında sentezlenen bu ürünler multifonksiyonel polipeptidlerdir ve "*Sitokin*" olarak adlandırılırlar .

Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki hassas dengenin, MS' de proinflamatuvar sitokinler lehine bozulduğu düşünülmektedir. MS'de patolojik olarak değişmiş beyin dokusunda MHC molekülleri belirginleşip, lokal sitokinler üretilmekte ve bununla beraber aktive olmuş T hücreleri kan beyin bariyerini geçerek SSS'ne girebilmektedir. MS immün patogeneğinde, daha çok miyelin protein peptidleri tanıyan CD4 (+) T lenfositler sorumlu tutulmaktadır. Sağlıklı bireylerde de bulunan otoreaktif T hücrelerin, otoimmün hastalığı olanlarda sağlıklı bireylere göre çok daha kolay aktive olduğu bilinmektedir. Bu hassas dengede immünolojik self tolerans CD4 (+) regülatör T hücreler (T reg) tarafından kontrol edilir. Otoimmün hastalıkların etyolojisinde önemli rolleri olduğu düşünülmekle birlikte T reg hücrelerinin gelişiminde etkili olan moleküler mekanizmalar ve genler tam olarak bilinmemektedir.

Interlökin 7 (IL 7), stromal dokularda, timus ve kemik iliğinin epitel hücrelerinden eksprese olduğu bilinen pleotropik bir sitokindir. Kromozom 8q12-q13 de 6 ekzonlu bir yerleşkedir.

Temel olarak prekürsör B lenfosit büyüme ve farklılaşmasındaki görevi tanımlanmış olsa da son yıllarda yapılan çalışmalarla aynı etkileri T lenfositler üzerinde gösterdiği de görülmüştür. IL 7'nin, insan T hücresi gelişimi, periferdeki matür T hücre proliferasyonu ve sürvisindeki esansiyel sitokin olarak önemi bilinmektedir. Ayrıca IL 7 'nin miyelin bazik protein ve myelin oligodendrosit glikoprotein üzerinde T hücre reaktivitesini arttırdığı bilinmektedir. IL 7 reseptörleri (IL 7 R) hem lenfoid hem myeloid serilerde bulunmakta, IL 7 , reseptörüne gama (IL 7 R γ) ve alfa (IL 7 RA) reseptör zinciri ile bağlanmaktadır.

IL 7 ve IL 7 R' nin otoimmün hastalıkların patogenezinde rol aldığı uzun süredir bilinmektedir. IL 7 RA, 2003'de Teutsch ve 2005'de Zhang'in çalışmalarında MS ile bağlantılı bulunmuş, 2007 de Lundmark ve Gregory' nin iki ayrı çalışmasıyla bu ilişki doğrulanıp kuvvetlendirilmiştir. 2008 yılında çok sayıda Avrupa çalışması ile IL RA ile MS ilişkisi ortaya konulmuştur. (Weber ve ark. , Lundmark ve ark. , Alcina ve ark.)

Bu çalışmada, IL 7 RA 'nin genetik bir faktör olarak MS immün patogenezindeki rolünü tespit etmek amacıyla, MS hastalarında IL 7 RA gen polimorfizmini araştırdık.

B. GENEL BİLGİLER

MULTİPL SKLEROZ

Multipl skleroz (MS), patogeneğinde genetik ve çevresel nedenlerin rol oynadığı düşünölen, santral sinir sisteminin (SSS), immün kökenli, lenfosit infiltrasyonu ve inflamasyonu ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıdır (1-2). Hastalık erken erişkin dönemde başlamaktadır. Son yıllarda hastalığın tedavisindeki önemli gelişmelere rağmen beyaz ırkta nörolojik özörlölüğün hala en önde gelen sebebi olmayı sürdürmesi nedeniyle nöroloji pratiğinde önemli yere sahiptir (1-6).

Hastalığın, klinik prezentasyon, patoloji, seyir ve tedavi cevabı başta olmak üzere, birçok yönden hastalar arasında heterojenite göstermesi, MS'in tek bir hastalık olmayıp bir sendrom olabileceği fikrinin ortaya çıkmasına neden olmuştur.

TARİHÇE

Multipl skleroz olgusuna dair en eski tanımlar, 14. yüzyılda Hollanda'da yaşamış Schiedam'lı St. Lidwina'ya aittir. 16 yaşında yürüme güçlüğü'nün başlayan Lidwina'nın, 19 yaşına geldiğinde her iki bacağını da kullanamadığı ve görme kaybı olduğuna dair bilgiler bulunmaktadır. Takip eden 34 yıl boyunca, Lidwina'nın durumunun yavaş yavaş kötüleştiği ve belirgin iyileşme dönemleri yaşamasına rağmen, 53 yaşındayken öldüğü bilinmektedir. Hastalığın başlangıç yaşı, süresi ve seyri bakımından, patolojik kanıtlar olmaksızın tanımlanan ilk olgunun St Lidwina van Schiedam olduğu düşünölmektedir (1380-1433) (4).

18. yüzyılda yaşamış olan İngiliz Sir Augustus d'Esté (1794 -1848) ilk kez dökümente edilmiş hastadır (4). Hastalığın tekrarlayan ve kendiliğinden düzelen görme bulanıklığı şeklinde başladığı, yürüme güçlüğü ve dengesizliğinin olduğu, zaman zaman belirgin düzelleme dönemlerinin bulunduğu, 1843-1848 yılları arasında sonunda

hastanın ölümü ile sonuçlanan ilerleyici bir döneme girdiği hastanın kendi günlüğünden ulaşılmış bilgilerdir. Bu günlükte, zaman içinde hastanın yazısındaki belirgin bozulma da göze çarpmaktadır.

MS ile ilgili ilk bildiri ise 1824 yılında Oliver d'Angers tarafından sunulan 20 yaşında, tekrarlayıp-düzelen nörolojik semptomların olduğu bir olgu sunumudur (3). 1838 yılında Carswell ilk defa MS'deki patolojik değişiklikleri bir atlasta tarif etmiştir (4). Bunu takiben Cruveilhier, spinal kord hastalıkları başlığı altında 4 olgunun patolojik özelliklerini atlasında toplamıştır. 1849 yılında klinik-patoloji uzmanı olan Friedrich , ilk kez MS tanısını klinik olarak bir hastaya koymuştur (4).

Fransız nörolog, Jean Martin Charcot, 1868 yılında MS'in en önemli klinik ve patolojik yönlerini ortaya koyan ilk tanımını yapmıştır (8,9). Hastalığın klinik spektrumunu tanımlamış, inflamasyon ve miyelin kaybının temel histopatolojik görünüm olduğuna dikkat çekmiştir. Ayrıca, patolojik sürecin miyelinin seçici yıkımı ile ortaya çıktığını ve demiyelinizasyon alanında glial nedbe, bir başka deyişle skleroz oluştuğunu göstermiş ve antiteyi "sclerose en plaques" olarak adlandırmıştır (8,9,10).

Gelişen teknoloji ile araştırma yöntemlerinin gelişmesine paralel olarak 20. yüzyılda araştırmalar MS'in patofizyolojisinin tanımlanması yönünde olmuştur. 1933 yılında Thomas River, MS'in bir hayvan modeli olan deneysel allerjik ensefalomyeliti (Experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) geliştirmiştir. Bu ilk EAE modelleri monofazik seyir gösterdiği için MS'in klinik gidişini tam yansıtmamaktadır (12). Fakat takip eden yıllarda, immünizasyon yöntemleri ile kronik veya ataklarla seyreden EAE modelleri geliştirilmiştir. Bu EAE modelleri, MS'in genetik olarak yatkın bir bireyde self antijenlere karşı oluşmuş otoimmün cevaba ikincil olarak geliştiği hipotezinin ortaya çıkmasını sağlamıştır (12). Aynı zamanda bu modeller hastalığının immün patogenezinin anlaşılmasında ve potansiyel tedavilerin geliştirilip denenmesinde de önemli yer tutmaktadır.

Dr. Elvin A Kabat (1914-2000), 1940'ta Columbia Üniv (USA) Nöroloji departmanında hastalardan alınan örnekleri çalışmak için yeni geliştirilen elektroforez tekniğini kullanmış, MS hastaları ve kontrollerden aldığı kan ve beyin-omurilik sıvısı örneklerinin protein elektroforetik yapılarını karşılaştırmış ve MS'li hastaların BOS'larında gama globulin oranının arttığını bulmuştur. (13,14) Kabat'ın bu çok önemli bulgusu, ilk olarak 19. Yüzyılda ortaya sürülen MS'in immünolojik kökeni ile ilgili anahtar bir veri sağlamıştır. Sonraki araştırmalar bağışıklık sisteminin neden bu uygunsuz yanıtı oluşturduğunu bulmaya çalışırken, tedaviler de demiyelinasyona yol açan bağışıklık yanıtını baskılamaya yoğunlaşmıştır. Bu çalışmaların sonucu günümüzde halen geçerli bir görüş olan MS'in santral sinir sisteminin otoimmün bir hastalığı olduğu görüşünün ortata çıkmasına neden olmuştur. (4)

EPİDEMİYOLOJİ

1) Cinsiyet: Multipl skleroz kadınlarda daha sık görülmekte olup, kadın erkek oranı çeşitli kaynaklara göre 1,7-2,1:1 olarak bildirilmiştir (15,16,17).

2) Yaş: Hastalık genç erişkin yaşlarda görülür. Hastalığın en sık görüldüğü aralık 30-33 yaşlarıdır. Hastaların %90'ında başlama yaşı 15-50 yaş arasındadır. (%70 hastada 20-40 yaş arası, %10 daha erken, %20 daha geç). %'den az kısmında başlama yaşı 10 yaş altı veya 60 yaş üzerindedir (17).

3) Irk: Multipl skleroz, Avrupa kökenlilerde ve beyaz ırkda daha siktir. Prevalans kutuplar dışında, ekvatorдан uzaklaştıkça orantılı bir şekilde artar (5,17,19). Multipl skleroz görülme sıklığı yönünden dünyada yüksek, orta ve düşük prevalans bölgeleri tanımlanmıştır (19). Yüksek sıklıkta görülen yerler Kuzey Avrupa, İsrail, Kanada, Kuzey Amerika, Yeni Zelanda, Güneydoğu Avusturalya olup prevalans 30-80/100.000'in üzerindedir. Orta grupta Avusturalya, Güney Amerika, Güneybatı Norveç, Kuzey İskandinavya, Ukrayna, Güney Afrika olup prevalans 15-25/100.000'dir. Düşük sıklıkta

görülen yerler ise Asya, Afrika, Güney Amerika'nın kuzeyidir ve prevalans 5/100.000'in altındadır. Afrika yerlileri, Macar Çingeneleri, Eskimolar, Kızılderililer ve Aborjinlerde nadirdir.

Ülkemizde yapılmış resmi bir prevalans çalışması bulunmamakla birlikte, sıklığın 2500 kişide bir olduğu tahmin edilmektedir (20). Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde yapılan bir epidemiyolojik çalışmada sıklığı 24/100.000 bulunmuştur (20). MS'de ortaya çıkan klinik tablo da ırklara göre farklı olabilmektedir (21,22). Japonlarda optik sinir ve spinal kord sıklıkla tutulurken Avrupa ve Kuzey Amerika'da bu klinik prezentasyon nadirdir.

4) Çevre ve Göç: Aynı coğrafi bölgede yaşayan, farklı ırk veya etnik kökene sahip kişilerde MS'in prevalansı değişmektedir (4,18). Multipl skleroz'a yakalanma riskinde göç yaşının önemli olduğu bilinmektedir. On beş yaşından önce riskli bir bölgeden düşük riskli bölgeye göç edildiğinde MS riskinin azaldığı, bu yaştan sonraki göçün ise riski etkilemediği bildirilmiştir (4,23,24,25). On beş yaşından önce düşük riskli bölgeden yüksek riskli bölgeye göç edildiğinde ise MS riski artmaktadır (24). Bu epidemiyolojik bilgiler genetik olarak duyarlı bireylerde bir çevre faktörünün tetikleme ile MS'in ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir.

GENETİK

19. yüzyılın ikinci yarısında ailesel olguların fark edilmesiyle Multipl skleroz'da genetik faktörlerin rolü olabileceği fikri gündeme gelmiştir (26,27). 1972 yılında insan lökosit antijenleri (Human leukocyte antigen-HLA) sınıf I için ilk genetik birliktelik bildirilmiştir (28, 29). Günümüzde hala MS'in kesin etyolojisi, genlerin ve çevrenin, patogenezdaki rolleri tam olarak bilinmese de, epidemiyolojik ve moleküler genetik çalışmalardan önemli bilgiler sağlanmıştır. Ailesel ve genetik çalışmalar MS'in poligenik geçişini göstermektedir.

MS'li bireylerin birinci, ikinci ve üçüncü derece akrabalarının, akrabalık derecesiyle ilişkili olarak genel nüfusa göre daha fazla MS geliştirme riski taşıdığı gösterilmiştir (30). İngiltere, Belçika ve Sardunya'da yapılan çalışmalarla bu bulgu doğrulanmıştır (31,32,33). MS hastalarının birinci derece yakınlarında hastalık riski %3-5 oranında artmış olup bu oran genel popülasyonun 15-25 katı fazladır. Hastaların 1/5 'inin hastalıktan etkilenmiş en az bir yakını bulunmaktadır (39). Tüm etnik gruplarda en çok etkilenen grup kardeşlerken, ikinci sırada ebeveyn ve çocuklar gelmektedir. Evlat edinilmiş çocukların MS hastalarıyla süt çocukluğu döneminden beri birlikte yaşamalarına rağmen, genel popülasyonla aynı yatkınlığa sahip olmaları (38) , MS'in genetik yönünün çevresel yönden daha ön planda olduğu gerçeğini desteklemektedir (41).

Ebeveynlerin orijini (36) , başlangıç yaşı (36,37) , cinsiyet (38) bu risklerin boyutunu etkileyebilir. Ortak anneden olan kardeşlerde MS % 2.35 görülürken, ortak babadan olan kardeşlerde % 1.31 oranında bulunması hastalığın maternal geçişinin daha fazla olduğunu düşündürmektedir (42).

Her iki ebeveyni MS'li (konjugal) olan hasta bireylerle ilgili olgu bildirimleri uzun yıllardır dikkat çekmektedir (50,51). Böyle evliliklerden doğan çocukları sistematik olarak inceleyen iki çalışma vardır (52,53). Her iki çalışmada, ebeveynlerinin ikisi de MS olan çocuklarda MS gelişme riski (% 30,5) , bir ebeveyni MS olan çocuklara göre çok daha yüksek bulunmuştur (% 2.49). MS için ailesel risk oranları Tablo 1'de gösterilmiştir.

İndeks hasta ile ilişki	Yaş ile uyumlu rekürrens riski	Genel popülasyona göre risk artış oranı*(%)
Birinci derece akraba	3.0-5.0	15-25
Tek yumurta kadın ikiz	34.0	170
Evlat edinilmiş birinci derece akraba	0.2	1

Konjugal MS'li çocuğu	30.5	150
-----------------------	------	-----

Tablo 1: MS İçin Ailesel Risk

*Genel populasasyonda prevalans % 0.2

Francis Galton insan genetiği açısından ikizlerin değerine dikkat çekmiştir (43). MS ve genetik birlikteliğin gösterilmesinde çok sayıda ikiz çalışması da bulunmaktadır. (1,170-184) Tüm çalışmalardaki ortak sonuç MS ile kadın monozigot ikizlerde belirgin bir ilişki olduğu yönündedir. (Tablo 2)

Tablo 2: MS-İkiz Konkordans alışmaları, DZ:Dizigot, MZ:Monozigot

MS-İkiz Konkordans alışmaları	Kadın MZ konkordans	Erkek MZ konkordans	iftli MZ ikiz konkordansı %	iftli DZ ikiz konkordansı %
Referanslar				
<i>Fransız alışma grubu (1992)</i>	1	0	1/17 (5.9)	1/37 (2.7)
<i>Bammer ve ark (1960)</i>			1/6 (16.7)	2/7 (28.6)
<i>Bobowick ve ark (1978)</i>		2	2/5 (40)	0/4
<i>Cendrowski (1968)</i>				0/3
<i>Currier ve Eldridge (1982)</i>	8	0	8/22 (36.4)	3/29 (10.3)
<i>Gardner-Thorpe ve Foster (1975)</i>			0/1	
<i>Heltberg ve Holm, Danimarka ikiz çalışması (1982)</i>			4/19 (21.1)	1/28 (3.57)
<i>Kinnunen ve ark Finlandiya ikiz kohortu (1987)</i>			1/11 (9.1)	0/10
<i>Kinnunen ve ark. (1988)</i>	1	1	2/7 (28.6)	0/6

<i>Mackay ve Myriantopoulos (1966)</i>			6/36 (16.7)	3/26 (11.5)
<i>Mumford ve ark., İngiliz Ada çalışması (1994)</i>	9	2	11/44 (25)	2/61 (3.3)
<i>Thums (1939)</i>			0/14	1/36 (2.8)
<i>Williams ve ark. (1980)</i>	6	0	6/12 (50)	2/12 (16.7)
<i>Kanada çalışması (1996)</i>	22	2	24/133 (18.0)	9/221 (4.1)
Toplamda	47	5	62/308 (20.1)	23/452 (5.1)

Majör histocompatibility complex (MHC) MS ilişkisi çok belirgindir (54,56). MHC molekülünün 4.5 megabazlık bölümü içerisinde 200'ün üzerinde gen bulunmaktadır. Bu genlerin çoğu T hücre repertuarının gelişme, olgunlaşma ve bileşimi kadar çeşitli immünolojik süreçlerin düzenlenmesinde önemli rol oynar. İlk çalışmalar HLA sınıf I antijenleri A3 ve B7 ile (28,29) , izleyen çalışmalar HLA sınıf II polimorfizmleri DW2 ve DR2 ile birliktelik ortaya koymuştur (56,57) . Bu HLA DRB1*1501, DQA1*0102 ve DQB1*0602 haplotipiyle sabit ve güçlü bir birliktelik gösterir (57,59) ve hesaplanan relatif risk 2 ile 4 arasındadır (59). Türkiye'de ise MS, DR15 ve DR4 alelleriyle birliktedir (60).

Multipl sklerozda yatkınlık genlerinin ayırte dilmesinde aday gen yaklaşımının başarısı yeterli düzeyde olmadığından tüm genom taramalarına yönelindi. Genom taramaları daha çok aileler veya kardeşlerde yapıldı. Değişik ülkelerden bildirilen çalışmalarda, 6p21, 3q21-24, 18p11, 17q22-2, 19q13, 6q27, 6p21 ve 19q13'teki markırlar için destekleyici bulgular elde edilmiştir. Onüçü kan bağı gösteren, 43 Türk multipl skleroz ailesinin tüm genom taramasında ise miyelin bazik protein genini kodlayan 18q 23 lokusuyla pozitif bağlantı gösterilmiştir (68). Multipl skleroz'da genom taramalarında heterojenite lehine artan kanıtlar vardır. Buna 'genetik

karmaşıklık' (genetic complexity) adı verilir (40). Bu karmaşıklığın azaltılmasına yönelik yöntemler başlangıç yaşı HLA tipi benzer bireylerin, çok sayıda etkilenmiş birey içeren tek ailelerin, 'inbred' ailelerin, homojen popülasyonların incelenmesi gibi değişkenlerle kardeş çiftlerin gruplandırılmasını kapsar (40). %20'lik akraba evliliği oranıyla 'inbred' ailelerin bulunduğu, homojen bir toplum olan ve hastalığın yüksek sıklıkta bulunduğu Avrupa ile düşük sıklıkta bulunduğu Ortadoğu ve Asya arasında "ara" bölgede yer alan Türk MS'lileri genetik olarak homojen bir topluluk olarak incelemeye değer görülür (69).

Multipl skleroz patogenezinin anlaşılmasına ailesel olguların birikimi, hastalığın yinelenme risklerinin belirlenmesiyle ve moleküler genetik çalışmalarıyla oldukça önemli katkılar yapılmıştır. MS'in çevre ve genlerin etkileşimiyle ortaya çıktığına inanılmaktadır. Çevresel unsurlar yaygın ve her yerde bulunabilir ve ailesel çevreden çok popülasyon düzeyinde etkili olurlar. MS'in relatif ailesel birikiminin genel popülasyonla karşılaştırılması genetik materyalin paylaşılması bakımından esastır. Birçok farklı gen rol oynayabilir ve etyolojik heterojenite dışlanamaz. MS ile MHC arasındaki ilişki uzun zamandan beri belgelenmektedir. Bazı ailelerde T hücre reseptörleri gibi diğer lokusların büyük etkisi olabileceği olasıdır (69).

TETİKLEYİCİ NEDENLER

Poser, travma sonucu kan-beyin bariyerinin etkilendiğini ve MS için risk faktörü olduğunu öne sürmüştür. (185-188) İki ayrı çalışma ise Poser'in görüşünü çürütür şekilde kranial ve diğer travmaların hastalık üzerine etkisinin olmadığını göstermiştir. Bu konuda yeterli çalışma olmadığından, fiziksel faktörlerin hastalığın başlaması veya ataklar üzerine presipitan etkisi konusunda görüş birliği yoktur.

Diğer bir tetikleyici faktör viral enfeksiyonlardır. Klinik gözlemler relapsların solunum yolu enfeksiyonlarının daha sık olduğu mevsimlerde geliştiğini göstermektedir. MS ataklarında interferon gamma'nın potent presipitan olduğu

gösterilmiştir. Viral enfeksiyonlar sırasında atakların gelişmesi bu sitokin salgınması ile bağlantılı olabilir.

Aşıların tetikleyici rolleri konusunda kesin bir delil yoktur.

Vitamin B12'nin rolü spekülâtif olup MS hastalarında bu vitamin eksikliği sık olmakla birlikte vitamin replasman tedavisinin hastalığın seyri üzerine herhangi bir etkisi gösterilmemiştir.

Klinik gözlemler otoimmün hastalıkların MS hastalarında daha sık olduğunu göstermişse de, yalnızca Hashimoto tiroitit'in MS ile birlikteliğinin anlamlı olduğunu göstermiştir.(189)

KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Multipl skleroz hastalarının yakındıkları semptomların şiddeti ve sıklıkları, kişiden kişiye farklılık gösterebilir (70). Bu semptomların dağılımı hastalığın süreci, hastalık alt tipi ve lezyonların yerine göre değişebilir. Bazı semptomlar kısa süreli ve geri dönüşlü iken bazıları daha progresif seyreder ve özürülük nedeni olabilir. Semptomlar çoğu zaman bir arada izlenirler ve kompleks bir özürülük paterni oluştururlar (71,72).

Somatosensöriyel belirtiler

En sık karşılaşılan ilk belirtilerdir. Son yapılan bir çalışmada duysal bulguların hastaların % 43'ünde ilk semptom olduğu gösterilmiştir (73). MS'in seyri boyunca %52-70 oranında görülmektedir. MS tanısından şüphe edilen hastalarda eski duysal belirtilerin oluşumu mutlaka sorgulanmalıdır. Duyu kaybı, genellikle ağrı, ısı, hafif dokunma, vibrasyon duyusu veya pozisyon duyusu kaybı ile birlikte. Pozitif duysal fenomenler; paresteziler, dizesteziler, hiperesteziler, allodini gibi sıktır. Bunlar herhangi bir anatomik dağılımda, bir ya da iki ekstremitede, ekstremitelerin bir bölgesinde, gövde, yüz veya kombinasyonları şeklinde görülebilir. Multipl skleroz hastalarının büyük çoğunluğunda kalıcı duyu kusuru saptanabilir. Bu tablo, genellikle

alt ekstremite distalinde vibrasyon ve pozisyon duyusunda azalma şeklindedir. Hastalık seyri sırasında en sık relapslar, duysal ataklar olarak gözlenmektedir .(190,191,192)

Motor belirtiler

MS hastalarının ilk atak degerlendirmesinde %32-41 oranında kortikospinal yol tutulumu gözlenmektedir. Hastalık seyri boyunca, bu oran %62'ye kadar çıkar. Bacaklar kollara göre daha fazla etkilenir. Piramidal yol tutulumuna bağlı olarak motor güç kaybı (monoparezi, hemiparezi, paraparezi, tetraparezi) görülebilmektedir. Bu semptomlar MS'de özürülülüğün ana nedenini oluşturur. Kuvvetsizlik, spazmlar ya da spastisite ile klinik bulgu verir. Spastisite siktir. Şiddetli spastisite, ekstansör veya fleksör spazmlar, aktivite ile tetiklenebilir. Spastisite bacaklarda kollara oranla daha belirgindir (73,74,75).

Görme yollarına ait belirtiler

Optik nörit hastaların % 14-23'ünde başlangıç belirtisidir (76). Hastaların % 50'den fazlası yaşamın bir döneminde bir optik nöropati atağı geçirebilir. Göz çevresinde ağrı, görme kaybına eşlik edebileceği gibi ilk bulgu da olabilir. Muayenede afferent pupil defekti (Marcus Gunn pupili), görme keskinliğinin azalması, renk algılamasında bozulma ve sıklıkla santral veya parasantral bir skotom tespit edilir. Göz dibi muayenesi genellikle normaldir (retrobulbar nörit), fakat bazen optik sinir başında şişmeyle beraber hemoraji veya eksüdalar görülebilir (papillit) . Bazen hastalarda optik nöropati öyküsü olmaksızın göz dibi muayenesinde ve uyandırılmış potansiyel incelemelerinde optik sinir tutulumuna ait bulguya rastlanabilir (77).

Serebellar bulgular

MS klinik bulguları arasında serebellar bozukluk sık olarak görülmektedir. Yürüme ataksisi başlangıç yakınması olarak, hastaların %13'ünde gözlenebilmektedir. Hastalığın başlangıcında sık görülmezken, gövde ataksisi veya intansiyonel tremor uzun dönem takiplerde %45-50 oranında bildirilmiştir. Hastalarda ataksi, dismetri, intansiyonel tremor, disdiadokinezi diğer gözlenebilen serebellar bulgulardır. Ataksi, hastalık sürecinde özürllülüğe en fazla katkısı olan semptomdur. Genellikle titübasyon, intansiyonel tremor, dizartri, gövde veya ekstremitte ataksisi gibi semptomlarla birlikte ortaya çıkar (78).

Kranial sinir ve beyin sapı bulguları

En sık görülen beyin sapı bulgusu nistagmustur. Hasta grubunun %40-70'inde görülür (193). Farklı tiplerde nistagmus izlenebilsede en sık olanı bakışla tetiklenen simetrik nistagmustur. İnternükleer oftalmopleji (INO) de multipl sklerozun en karakteristik bulgularından biridir. Medial longitudinal fasikül (MLF)'ün lezyonlarında meydana gelir, tek taraflı veya bilateral olabilir (79). Bunlara ek olarak horizontal ve vertikal bakış parezileri görülebilir. Bazen 9. ve 10. sinir tutulumuna bağlı yutma güçlüğü ve nazone konuşma olur, bu bulgular genellikle geç dönemde ortaya çıkar. Vertigo, hastaların % 30-50'sinde bildirilmiştir, genellikle diğer kranial sinir tutulumları ile birlikte. Üst veya alt motor nöron tipinde fasiyal güçsüzlük, fasiyel miyokimi, blefarospazm olabilir. Akut, tek taraflı ve genellikle geri dönüşümlü olan işitme kaybı nadir bir belirtidir (78).

Genitoüriner sistem belirtileri

Mesane kontrolünde bozukluk hastaların %75'inde hastalık süresi boyunca izlenmekte olup % 50'sinde kalıcı duruma gelir (80). Bu durumun kaynağı genellikle spinal kord tutulumudur. Pek çok çalışmada mesane problemlerinin piramidal

semptomlar ile ilişki gösterdiği gözlenmiştir. MS sürecindeki mesane disfonksiyonu; depolama fonksiyonuna ait bozukluklar (inkontinans, sık idrara çıkma, noktüri), boşaltım bozuklukları (idrara retansiyonu, zor boşaltım, taşma inkontinansı), depolama ve boşaltım fonksiyonlarının birlikte izlenmesi (detrüsör-sfinkter dissinerjisi) şeklinde olabilir (80).

Cinsel işlev bozukluğu

Cinsel disfonksiyon olarak, erkeklerde en sık görülen bozukluk, erektil disfonksiyon, kadın hastalarda ise vajinal lubrikasyonda azalmadır, ayrıca her iki cinste de libido azalması ile karşılaşılabilmektedir. (193,194,195) Hastaların yaklaşık % 50'sinde libido azalması bildirilir. Doğrudan nörolojik etkilenmenin yanında, duyu kaybı, fiziksel kısıtlılıklar, depresyon, yorgunluk hastalarda seksüel güçlüklerle katkıda bulunur (18).

Kognitif bozukluklar

MS hastalarında, kognitif bozukluklar sık görülmektedir. Hastalığın başlangıcında % 5 oranında iken süreç içinde hastaların %60'ında izlenebileceği bildirilmiştir. Hastalar yakınmadıkça saptanması da zordur (81). Hastalık ilerledikçe kognitif fonksiyonlardaki kayıp da ilerlemektedir (82). En sık olarak hafıza, dikkat, konsantrasyon, problem çözme alanında bozukluklar gözlenir. Pek çok çalışmada, MR bulguları ile demans arasında korelasyon gözlenmiştir. Bu etkilenmeler, subkortikal lezyonlarla ilişkilidir. MRG'de korpus kallozum, ventrikül çevresi beyaz cevher lezyonları, 3. ventrikülün genişliği ve T2 ağırlıklı kesitlerdeki lezyon yükü ile ilişkilidir (81).

Psikiyatrik bozukluklar

Anksiyete ve depresyon en sık görülen psikiyatrik bulgulardır. Bu semptomların hiçbiri fizik ve kognitif özürlülük ya da MRG'de görülen lezyon yükü ile ilişkilendirilememiştir (20).

Paroksizmal semptomlar

Paroksizmal semptomlar, stereotipik olarak ortaya çıkan kısa tekrarlayıcı motor ve sensoriyel fenomenlerdir. Bu semptomları MS'e bağlamak zor olsa da , bazıları MS için son derece karakteristiktir olup, günde 300 kez kadar sık izlenebilirler (78). Patofizyolojileri net olmayıp, beyin sapı ya da spinal kord lezyonları suçlanmaktadır. Duysal uyarılar, anksiyete, hiperventilasyon, gövde ve ekstremitelerin istemli hareketleri ile tetiklenebilirler. En sık görülen paroksizmal semptom trigeminal nevraljidir , % 5 hastada bulunur. Tonik nöbetler/ ağırlı tonik spazmlar, dizartri, ataksi, akinezi, hemifasyal spazm, sensorimotor nöbetler, koreoatetoz, narkolepsi, nistagmus, Uhthoff's fenomeni, duysal semptomlar L'hermitte bulgusu, kaşınma, paresteziler , uyuşma, yanma diğer paroksizmal bulgulardır (84).

Konvulziyon

MS hastalarının % 5'inde epileptik nöbetler görülebilir. Nöbetler kortikal ya da subkortikal alalardaki lezyonlardan kaynaklanır.

Yorgunluk (Fatigue)

MS ilişkili yorgunluk; depresyon yada kuvvetsizlik ile ilişkisi olmaksızın enerjide subjektif azalma hissi, günlük efor derecesi ile orantısız enerji kaybı yada anormal fiziksel yorgunluk duygusu, tükenmişlik hissi olarak tanımlanmıştır. Yorgunluk

subjektif ve nonspesifik bir semptom olduğundan değerlendirilmesi ve saptanması zordur. Yapılan çalışmalarda MS'li bireylerin %75-87'sinin yorgunluktan yakındığı, bunlarında 2/3'ü hastalıklarının en kötü üç semptomundan biri olarak yorgunluğu gösterdikleri saptanmıştır. Ancak bu yüksek prevalansın, MS hastalarında oluşan motor problemler, ağrılı sendromlar ve mood anormalliklerinin sık sık tekrarlanması ile etkilenebileceği de belirtilmiştir. MS'de patolojik yorgunluğun hastalık tipi, özürülük seviyesi, cinsiyet, yaş ve MRI' da görünen bulgularla çok az ilişkili olması nedeniyle teşhis temel olarak hastanın hikayesine dayanır.(85,86)

Hareket bozuklukları

Tremor, kore, distoni, atetoz, hemiballismus, palatal miyoklonus, huzursuz bacak sendromu gibi çok çeşitli hareket bozuklukları hastalık süresince görülebilse de en sık görüleni tremordur. (78).

Ağrı

MS'te ağrı nadiren de olsa hastalığın rahatsız edici başka bir bulgusudur. Hastaların %80'inde ağrılı kas spazmlarına, aralıklı veya sürekli ekstremitte ağrılarına yada omurga ağrılarına rastlanır. Primer ağrı genellikle alt ekstremitede olan dizestetik ağrıdır. Ancak trunkal ve üst ekstremitte dizestezi de olabilir. Trigeminal nevraljisi olan genç bir hastada her zaman MS'dan şüphelenilmelidir (20).

Konstipasyon ve diyare

Hastaların bir kısmında otonom sinir sistemi tutulumuna bağlı konstipasyon veya diyare görülebilir. Sfinkter bozuklukları ile beraber olabilir. Konstipasyon %39-53 arasında bildirilmiştir (20).

Konstipasyon nedenleri arasında pelvik duvar spastisitesi, gastro-kolik refleks azalması, su içiminin azalması, motilite azlığı, karın kaslarında güçsüzlük, kötü fiziksel durumlar ve kullanılan ilaçlar örn: antikolinerjikler, antidepresanlar, kalsiyum, antispasitite ilaçları, narkotikler sayılabilir.

KLİNİK ALT TIPLER VE HASTALIK PROGRESYONU

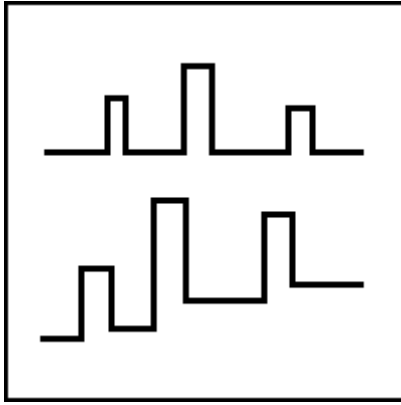
Hastaların büyük bir kısmında, multipl skleroz ataklar halinde başlarken, az bir kısmında başlangıcından itibaren progresif gidiş görülür. Ataklar; genellikle 24 saatten fazla süren yeni bir nörolojik semptomun ortaya çıkması olarak tanımlanır ve bir önceki atakla arasında en az bir ay olması gerekir. Multipl skleroz, klinik seyre göre 4 alt tipe ayrılır (3, 87) (Tablo 3).

Tablo 3: Multipl skleroz klinik tipleri

Klinik tip	Sıklık	Klinik gidiş
Relapsing remitting	Bütün hastaların %85'i	Akut ataklar, ataklar arasında klinik stabilite
	Bütün MS hastalarının %55'i	
Sekonder progresif	Bütün MS hastalarının % 30'u	Relapsing grubunun yavaş kötüleşmesi
Primer progresif	Bütün MS hastalarının %10'u	Başlangıcından itibaren yavaş kötüleşme, akut ataklar yok

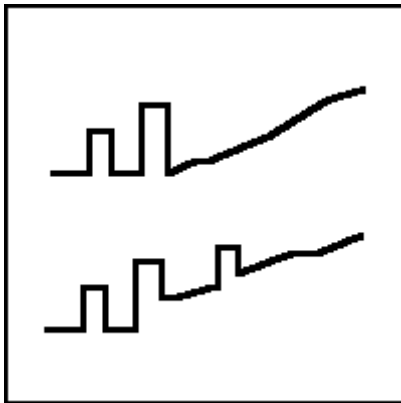
Progresif relapsing	Bütün MS hastalarının %5'i	Başlangıcından itibaren yavaş kötüleşme, eklenen akut ataklar
---------------------	----------------------------	---

Relapsing remitting multipl skleroz (RR MS); akut nörolojik ataklar ve ataklar arasında stabil klinik durum ile karakterizedir.(3) Ataklar tam veya kısmi iyileşme ile sonlanır. Bu hastaların çok az bir kısmında (% 5-10) benign gidiş olarak belirtilen, hafif ataklar , atak sonrası tam iyileşme veya yıllar içinde çok az dizabilite artışı olur (4).



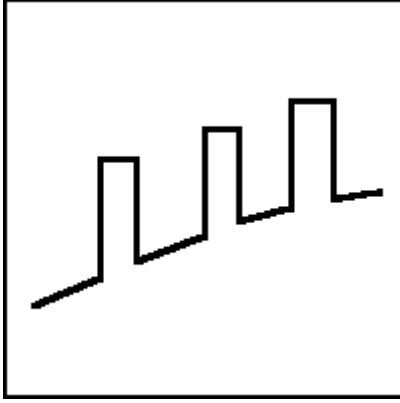
Şekil 1-RR MS

Sekonder progresif multipl skleroz (SP MS); RR MS hastalarının büyük bir kısmı (% 50-60) sekonder progresif forma geçer. Bazı hastalar atak geçirmeden progrese olurken, bazılarında ataklar devam edebilir, fakat ataklar arası dönemde belirgin kötüleşme olmaktadır. (4,6)



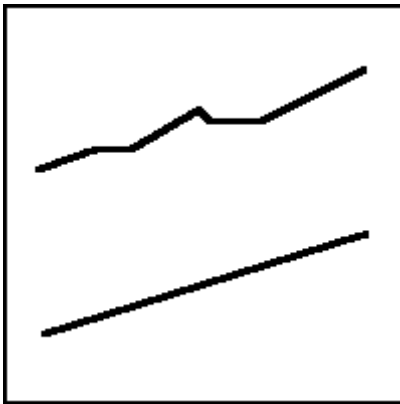
Şekil 3-SP MS

Progresif relapsing multipl skleroz (PR MS); hastalığın başlangıcından itibaren yavaş progresif gidiş ile karakterize olup zaman içinde ataklar eklenir. (4,6).



Şekil 2-PR MS

Primer progresif multipl skleroz (PP MS); hastalığın başlangıcından beri progresif dizabilite artışı görülür ve atak bulunmaz. Bu gruptaki hastalarda kadın erkek oranı eşittir ve genellikle hastalığın başlangıç yaşı daha ileridir (>35 yaş). Sıklıkla progresif bir miyelopati sendromu vardır (6).



Şekil 4-PP MS

Multipl skleroz hastalarının % 80'inde yıllar içinde kötüleşme görülür. yarısı hastalığın başlangıcından yaklaşık 15 yıl sonra ancak baston yardımı ile yürüyebilir (88). Hastaların nörolojik durumunu, özürllüğünü ve progresyonunun belirlemek için Kurtzke'nin genişletilmiş dizabilite durum skalası (Kurtzke Expanded Disability Status Scale, EDSS) (89) yaygın olarak kullanılmaktadır. EDSS, toplam 10 puandan oluşur. Genel olarak, EDSS değeri 3.5 ve altında olan hastalarda minimal dizabilite, 3.5-6 arası olan hastalarda orta derecede dizabilite, 6.0 üzerinde olan hastalarda ise ağır dizabilite vardır.

Multipl skleroz'un bir diğer sınıflaması klinik seyir göz önüne alınarak yapılabilir. Bu 4 ana form dışında varyantlar tanımlanmıştır. Bunlar;

1) Benign multipl skleroz

Benign MS, hastalığın başlangıcından 10 yıl sonra EDSS değeri 3 veya daha düşük olan hastalar için kullanılmakla birlikte bu tanım için tam bir görüş birliği yoktur. Ayrıca bu grup tüm hastaların sadece %5-10'unu içermektedir. Bazen yıllar sonra bile (25 yıl sonra) bu hastalarda progresyon görülebilir (4). Ortalama ilk beş yılı iyi huylu geçiren hastaların gidişlerinde sonraki yıllar için iyi gidiş beklentisi yüksek orandadır. Benign formun varlığı hastalarda belirtilerin başlama tarihinin kaydedilmesinin önemini yansıtmaktadır.

2) Spinal tutulumla giden şekli

Bu formda başlangıçtan beri spinal kord tutulumuna ait belirtiler mevcut olup daha çok ilerleyici gidiş söz konusudur. Medulla spinalis lezyonlarının varlığı prognostik açıdan olumsuz kriter sayılmaktadır.

3) Nöromyelitis optika (Devic sendromu)

Nöromyelitis optika (NMO); akut ya da subakut transvers myelit ve bilateral aynı anda ya da ardışık optik nörit sonucu olarak, parapleji ve körlüğe neden olabilen santral sinir sisteminin idiyopatik demiyelinizan inflamatuvar nadir bir hastalığıdır. İlk kez 1870'te Albutt, görme kaybı ve spinal kord hastalığı arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır. Eugene Devic, 1894'te bu hastalığı tanımladıktan sonra ismi, Devic'in nöromyelitis optikası olarak anılmaya başlanmıştır. NMO, uzun süre multipl sklerozun bir alt tipi olarak kabul edilmiştir. Ancak; son zamanlarda yapılan klinik, görüntüleme, nöropatolojik ve serolojik çalışmalar, NMO'nun ayrı bir hastalık olduğunu göstermiştir ve MS ile aralarında önemli farklar vardır. Myelit ve ON atağı daha ciddidir ve kalıcı özürlülüğe neden olur. Sıklıkla beyin MRG'si normaldir ya da MS'nin radyolojik kriterlerini taşımaz. Spinal kord MRG'de, üç ya da daha uzun vertebral segmenti içeren longitudinal geniş bir lezyon vardır. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde pleositoz ve protein yüksekliği daha fazladır ve IgG indeksi ve oligoklonal band negatiftir. En önemli özelliği ise NMO-IgG'nin seropozitifliğinin olmasıdır (20).

4) Marburg şekli

MS'e ait bu ender ve malign form bilinç bozuklukları, ileri derecede görme kaybı, dizartri, disfaji, solunum yetmezliğine ait ilerleme ile ortaya çıkan; akut dissemine ensefalomyelitten ayrımı oldukça güç olan bir formdur. Başlangıcından itibaren remisyon yoktur ve yaklaşık bir yıl içinde ölümle sonlanır. Bu tip MS'e Malign MS de denmektedir (90). Bu form oldukça nadirdir.

5) Tek taraflı kitle lezyonları (Tümeftaktif MS)

MS plaklarının çoğunun çapı 2cm daha azdır. Bazı hastalarda ise büyük, ödemli , beyin tümörü ve beyin absesi gibi kitle etkisine neden olan lezyonlar olabilir. Ayırıcı tanıda MR Spektroskopinin yararı vardır.

6)Balo'nun konsantrik sklerozu

Nadir akut MS varyantlarından biri olup tipik patolojik bulguları(konsantrik bantlar) görülür. Yakın tarihte yapılan immünopatolojik çalışmalarda oligodendrogliopati ve oligodendrotik apoptoz görülmüştür. Filipinler'de ve Çin'de daha fazla görülmektedir.

PROGNOZ

Bir çok klinik ve demografik faktörlerin prognoz üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Aşağıdaki faktörler varlığında prognozun kötü olduğu düşünülmektedir:

- 1.Başlangıç yaşı geç ise (>40 yaş)
- 2.Hastada motor, serebellar bozukluklar, sfinkter kusuru varsa yada multifokal semptomlar mevcutsa
- 3İlk iki atak arasındaki süre kısa ise
- 4.EDDS ile tespit edilen sakatlık durumunda hızlı bir ilerleme varsa
- 5.Hastalık başlangıçtan itibaren hızlı progresyon gösteriyor ise veya sekonder progressif forma dönüşüm hızlı olmuş ise.

Ayrıca MRG bulguları da prognostik önem taşımaktadır. Klinik olarak izole sendromlu hastalarda beyin MRG' de tespit edilen lezyonların sayısı ve hacminin klinik olarak kesin MS'e dönüşümü tahmin edebilmede iyi bir kriter olduğu bildirilmektedir. Yine aynı MRG parametrelerinin özürülükte ilerleme konusunda da tahminde bulunabilme olanağı sağladığı rapor edilmektedir.

Tablo 4: Multipl Sklerozda Prognozu Etkileyebilecek Faktörler

Prognozu İyi Yönde Etkileyebilecek Faktörler	Prognozu Kötü Yönde Etkileyebilecek Faktörler
Erken yaşta başlangıç Kadın cinsiyet Optik nöritin başlangıç bulgusu olması Duysal semptomların başlangıç bulgu olması Semptomların akut başlaması Ataklardan sonra tama yakın iyileşme Ataklar arasında uzun süre MRG lezyon yükünün az olması	Geç yaşta başlangıç Erkek cinsiyet Serebellar ve motor fonksiyonların etkilenmesi Başlangıcından itibaren progresif gidiş, Ataklardan sonra tam olmayan iyileşme Sık ataklar MRG lezyon yükü fazlalığı

Relaps Sıklığı

Relaps sıklığı büyük farklılık göstermektedir. Bu farklılık hem yaş ve hem de hastalık süresi ile ilgili olup genç hastalarda ve hastalığın erken döneminde daha siktir.

Özürlükte ilerleme

Bu özellikte hastadan hastaya büyük farklılık göstermekle birlikte uzun süreli takip çalışmaları göstermiştir ki, hastanın yürüme bozukluğu aşamasına gelmesi için ortalama 10 yıl, tek yönlü destek aşamasına gelmesi için ortalama 15-20 yıl, ve tam malüliyet için ortalama 30 yıl geçmesi gerekmektedir.

Mortalite

Mortalite oranları çalışmalar arasında büyük farklılık göstermektedir. Örneğin Danimarka MS kayıtlarından elde edilen veriler hastalığın ortalama yaşam süresini 14 yıl kadar azattığını gösterirken Kanada' da bu süre 6-7 yıl' dır. MS

hastalarının yaklaşık %50 kadarı hastalığın komplikasyonlarına bağlı nedenlerden ölmektedir (16). Diğer ölüm nedenleri genel popülasyonda rastlanan nedenler olup MS hastalarında intihar olaylarının birkaç kat daha yüksek olduğu bildirilmektedir.

TANI

MS tanısı, semptom ve bulgularla hastalığın klinik seyri dikkate alınarak konmaktadır. Kesin tanı koydurtacak bir labaratuvar bulgusu yoktur ancak MR, nörofizyolojik testler ve BOS incelemesi tanıya ulaşmada önemli katkılar sağlar. Tanı için ilk kayda değer kriterler tanımlaması Schumacher ve arkadaşları tarafından 1965 yılında yapıldı. Uyan kriterlerin Sayısına göre MS "Klinik kesin, olası (Probable) ve mümkün (possible)" olmak üzere sınıflandırıldı. Kriterler lezyonların zaman ve alan içerisindeki dağılımları dikkate alınarak tarif edilmiştir.

Tablo 5: Schumacher Kriterleri

Hastalık başlama yaşı 10-50 arası olması
1. Nörolojik muayenede objektif bulguların tespit edilmesi
2. Santral sinir sisteminde beyaz cevher tutulumunu gösteren semptom ve bulgular
3. Zaman içerisinde dağılım
a. En az 24 saat süren ve arası en az 1 ay olan iki veya daha fazla atak veya
b. En az 6 aydan beri devam etmekte olan ve progresyon gösteren klinik seyir
4. Alan içerisinde dağılım
5. Tanı yönünden MS'den daha iyi bir açıklamanın olmaması

Schumacher kriterleri yalnızca anemnez ve muayene bulgularına dayanmakta idi. Oysa 1970 ve 1980'li yıllarda görüntüleme ve diğer medikal teknolojilerdeki ilerlemelere paralel olarak geliştirilen nörofizyolojik testler görsel, beyin sapı işitsel ve somatosensöriyel yollarda yerleşen ve klinik olarak herhangi bir semptom ve bulguya yol açmayan plakların varlığını göstererek tanıya büyük katkılar sağladı.

Diğer taraftan 1970'li yılların başında CT ile başlayan ve daha sonra MRG ile devam eden sofistike görüntüleme yöntemleri MS tanısında önemli kilometre taşlarından olup MRG halen altın standart durumundadır. Tanıya büyük katkı sağlayan diğer bir yöntem de BOS incelemesi olup intratekal immunglobulin G yapımındaki artışın göstergesi olan IgG indeksi artışı (veya İmmunglobulin G sentez hızındaki artış) ve oligoklonal bantların varlığının gösterilmesidir.

1983 yılında Poser başkanlığında toplanan komite yukarıda sözü edilen tanı yöntemlerini de içine alacak şekilde MS'de tanı kriterlerini yeniden tanımladı. Bu yeni tanılamada, kesin ve muhtemel olmak üzere iki ana sınıf ile her bir sınıfta ise klinik ve laboratuvar destekli olmak üzere iki alt sınıf yer almaktadır. Yaş üst sınırı 50'den 59'a yükseltilmiştir. Relapslar anemnez özelliklerine, klinik bulgular ise nörolojik muayene ile tespit ve dokümente edilen bulgulara dayandırılmaktadır. Poser kriterlerinin tanımlandığı tarihten sonra hem MR'nin yaygın olarak kullanılması ve hem de yeni MR tekniklerinin geliştirilmesi MS tanısında bu tekniği ön plana çıkartmıştır. MR spektroskopisi ve magnetizasyon transfer gibi yeni MR teknikleri hem MS tanısına ve klinik seyrin izlenmesine hem de hastalığı daha iyi tanımamıza çok büyük katkılarda bulunmuştur. Diğer taraftan hastalığın progresyonunu azaltabilen ilaçların erken dönemde uygulanmasının önemi anlaşılmıştır. Bütün bu gelişmeler tanı kriterlerinin yeniden gözden geçirilmesinin gerekli olduğunu göstermiştir (91-92). Bu kriterlere göre tanı, klinik ve laboratuvar destekli olarak konulmakta, kesin veya olası MS olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (Tablo 6).

Tablo 6: Poser Kriterlerine Göre MS Tanı Kriterleri

KESİN MS

Klinik olarak kesin MS

A1. İki atak, iki ayrı lezyona ait muayene bulgusu

A2. İki atak, lezyonlara ait muayene bulguları

Laboratuvar destekli MS

B1. İki atak, bir lezyona ait muayene bulgusu veya paraklinik bulgu ve BOS bulgusu

B2. Bir atak, iki ayrı lezyona ait muayene bulgusu ve BOS bulgusu

B3. Bir atak, bir lezyona ait muayene bulgusu, bir başka lezyona ait paraklinik bulgu ve BOS bulgusu

OLASI MS

Klinik olarak olası

C1. Bir atak, bir lezyona ait muayene bulgusu

C2. Bir atak, iki lezyona ait muayene bulgusu

C3. Bir atak, bir lezyona ait muayene bulgusu ve başka bir lezyona ait paraklinik bulgu

Labaratuvar destekli olası MS

D1. İki atak ve BOS bulgusu

Paraklinik bulgu; MRG veya uyarılmış potansiyellerde tespit edilen anormallikler

BOS bulgusu; IgG indeksinde artış veya oligoklonal band varlığı

2001 yılında tanımlanan McDonald kriterleri ile, MR görüntüleri tanı için önemli hale geldi. BOS ve görsel uyarılmış potansiyeller (Visuel-evoked potential-VEP), diğer paraklinik testler olarak belirlendi. Lezyonların zamansal ve mekansal yayılımını belirlemek için MRG kriterleri belirlendi. Primer progresif MS tanısı daha açık bir şekilde yapıldı. Kesin PP MS tanısı için, BOS, MRG ve VEP anormallikleri ve bununla birlikte ya en az bir yılda klinik progresyon olması veya zaman içinde MR görüntülerinde lezyonların dağılımının gösterilmesi gereklidir (93).

Magnetik Rezonans Görüntüleme

Günümüzde mevcut görüntüleme yöntemleri içinde, demiyelinizan plakları görüntülemekte kullanılan en sık ve en geçerli yöntem MRG'dir (96). Klinik kesin MS'li olguların % 80-95'inde beyin MRG'de patolojik bulgu saptanması nedeniyle halen kullanılan en duyarlı tetkik olduğunun da kanıtıdır. MS lezyonlarının görünümü çoğu zaman hastalığı telkin eder olsa da hastalığa özgül değildir. Benzer lezyonların, küçük damar infarktları, Lyme hastalığı, sarkoidoz, sistemik lupus eritematosus, Sjögren

sendromu, vaskülitler, tümörler, lökodistrofiler, santral sinir sistemi lenfoması, Behçet hastalığı ve akut dissemine ensefalomyelit (ADEM)'de de görülebildiği bilinmektedir. Yine de tipik MS lezyonları, kranial MRG'de T2 kesitlerde hiperintens, multipl, boyutları 5 mm'den büyük, uzun eksenleri lateral ventriküllere dik uzanan oval şekilli olup periventriküler, korpus kollozum ve posterior fossada yerleşmiştir. Tanının desteklenmesi için spinal lezyonların saptanması büyük önem taşımaktadır. Demyelinizan bir lezyonda MRG'da tipik olarak T1 ağırlıklı kesitlerde sinyal azalması, T2 ağırlıklı kesitlerde sinyal artması gözlenirken, aktif lezyonlarda bozulmuş kan-beyin bariyeri nedeniyle kontrast madde (Gadolinium-diethylenetriamine; Gd-DPTA) tutulumu gözlenir ve ortalama 2-4 hafta sürer. Kontrast tutulumu hastalık aktivitesi ile doğrudan ilişkilidir (95). Triple-doz Gd, standart Gd'den daha duyarlıdır ancak rutin çekimlerde kullanılmamaktadır. Nodüler kontrast tutulumunun yeni lezyonları, halkasal kontrast tutulumunun ise eski veya reaktif lezyonları gösterdiği düşünülmektedir. Hastalığın MRG aktivitesi, gerek yeni, tekrarlayan ve büyüyen lezyonların gerekse kontrast tutan lezyonların sayısı ile belirlenir. T1 ağırlıklı lezyonlar erken dönemde normaldir. Kronik dönemde periventriküler bölgede hipointens alanlar görülür ve "black hole" (kara delik) olarak adlandırılır. Bu bulgu akson kaybı, akson dansitesinde azalma, ekstrasellüler ödem ve miyelin kaybını göstermektedir. T1 hipointens lezyonlar genellikle supratentoriyel ve arka fossa yerleşimlidir, spinal korda ait bildirilmiş olgu yoktur. Bu lezyonlar daha sıklıkla sekonder progresif ve primer progresif seyirli hastalarda görülür. Kronik hipointens lezyonlar, şiddetli doku hasarını, akut hipointens lezyonlarsa ödem ve inflamatuvar değişiklikleri gösterir (96,97). FLAIR kesitleri periventriküler plakları son derece iyi ortaya koyabilmektedir. İnfratentoriyel bölgenin değerlendirilmesinde ise PD (proton dansite) ağırlıklı serilerin daha etkin olduğu gösterilmiştir (98).

Son 10 yılda geliştirilen nonkonvansiyonel teknikler ise hasar ve patolojik özellikleri daha iyi ayırt ederek ve MS'in patofizyolojisinin anlaşılmasına yardımcı olabilmektedir (99).

Beyin Omurilik Sıvısı (BOS)

Klinik prezantasyon atipik olduğunda veya MR yeterli destek sağlamadığında BOS bulguları önem taşımaktadır. Bu tetkik, lezyonların otoimmün ve inflamatuvar özelliklerinin göstergesidir. Lezyonların zamansal ve alansal dağılımı konusunda bilgi vermez. MS için yaygın bir bulgu BOS Ig seviyelerinin yüksek olmasıdır. Bu intratekal Ig yapımını gösterir. Ig artışı genellikle Ig G tipindedir. Fakat Ig M ve Ig A sentezi de artmış olabilir. Ig G indeksi, BOS Ig G sentezinin saptanması için yararlı bir formüldür. Normal değeri < 0.66 'dır. Klinik kesin MS tanısı alan hastaların %90'ından fazlasında Ig G indeksi artmıştır (100).

Ayrıca BOS proteinlerinin izoelektrik odaklanma yöntemi ile incelenmesi sonucu oligoklonal band (OKB) tespit edilir. Oligoklonal band kesin tanı almış olanların % 85-90'ında tespit edilir. Bir kez geliştiğinde kaybolmadan devam eder. MS'in monosemptomatik formunda da OKB gözlenebilir. Örneğin optik nöritte OKB mevcutsa büyük olasılıkla daha sonra MS gelişecektir (100). Oligoklonal band paterni hastalığın şiddeti, süresi ve hastalık aktivitesi ile ilişkili değildir. Ayrıca MS için spesifik olmayıp nörosfiliz, subakut sklerozan panensefalit ve diğer bazı nörolojik hastalıklarda da gözlenmektedir. Fakat yine de Ig G artışından daha hassastır (100). Ayrıca hafif lenfositik pleositoz, ($<50/mm^3$) bulunabilir.

Uyarılmış Potansiyeller

Görsel, duysal ve işitsel-beyin sapı stimülasyonundan elde edilen kortikal-uyarı cevaplarının kaydı, klinik olarak sessiz lezyonların ortaya koyulmasında büyük yarar sağlar. P100 dalga latansında uzama demyelinizasyonu göstermektedir. Latans uzaması tanıya katkı sağlar. Motor uyarılmış potansiyel (MEP), vizüel uyarılmış potansiyeller (VEP), sensoriel uyarılmış potansiyeller (SEP) ve BAEP kullanılmakta olup BAEP en az hassas olan testtir. Diğer uyarılmış potansiyel kayıtlamalarının tanısal

değerinin çok fazla olmadığı kabul edilmiştir. Bazı hastalarda klinik izlemlerde de kullanılabilmesine ilişkin çalışmalar yapılmıştır (101).

Son yıllarda bilişsel bozuklukların tespiti ve takibi için çok yönlü nöropsikolojik testlerin de uygulama gereği kabul edilmiştir

AYIRICI TANI

Tipik prezentasyonda hastalığın tanısını koymak çok kolay olabileceği gibi, atipik prezentasyonlu, monofazik epizodlu ve negatif görüntülemeli hastalarda klinisyen için oldukça zor olabilir (4). En çok karıştığı hastalıklar aşağıda özetlenmektedir.

A. Genetik hastalıklar

- Adult polyglucosan body hastalığı
- Herediter serebro-retinal vaskülopati
- Herediter spastik paraparezi
- Lizozomal enzim hastalığı (Fabry hastalığı, Globoid hücreli lökodistrofi, Metakromatik Lökodistrofi)
- Mitokondriyel sitopatiler
- Nütrisyonel eksiklik
- Organik asidemi(biotinaz eksikliği)
- Peroksizmal hastalıklar (Adrenolökodistrofi)
- Wilson hastalığı,
- Leber'in Herediter Optik Atrofisi

Genetik hastalıklarda, hastalık genellikle daha erken başlamaktadır. Pozitif aile öyküsü tanıyı kolaylaştırır da her zaman alınmayabilir. Genellikle başka sistemler de tutulmuştur.

B. Enfeksiyon hastalıkları

- Virüs (Herpes, kızamık, retrovirüs, JC virüs)
- Bakteri (Brusella, Klamidya pnomoni, spiroket; Lyme,sifilis)

C. İnflamatuvar hastalıklar

- Behçet Hastalığı
- Kollajen vasküler hastalıklar (Sistemik lupus eritamatozis, Sistemik skleroz, Mikst tip konnektif doku)
- Miyastenia Gravis
- Nörosarkoidosis

D. Metabolik hastalıklar

- Kobalamin eksikliği
- Folat eksikliği
- Vitamin eksikliği

E. Tümörler

F. Psikiyatrik hastalıklar

G. Toksik hastalıklar (Nitroz oksit zehirlenmesi, santral pontin miyelinozis, radyasyon)

H. Vasküler hastalıklar

- Antifosfolipid sendromu
- CADASIL
- Vaskülit

K. Yapısal bozukluklar ve diğerleri:

Vasküler malformasyon, disk servikal spondiloz, Arnold Chiari Malformasyonu gibi yapısal bozukluklar.

- Kronik yorgunluk sendromu
- Komplike migren
- Nöroretinitis
- Santral seröz koroidopati (4)

TEDAVİ

MS'li hastaların tedavisinde tedavide temel basamakları şunlardır:

- Atakların önlenmesi,
- Atak geliştirse bu akut atağın etkin tedavisi
- Progresyonun durdurulabilmesi ya da yavaşlatılması,

1. Atakların önlenmesi; Bugün için atakları kesin olarak önlemek mümkün olmasa da atak sıklığını düşüren immunomodulator ilaçlar mevcuttur. Bu tedavilerle atak sıklığı ortalama % 28-35 oranında azaltılmaktadır (20).

Uzun dönem hastalık modifikasyonunda kullanılan ajanlar:

- İnterferon beta tedavisi (Betaferon, Avonex, Rebif)
- Glatiramer-asetat (Copaxone)
- Natalizumab
- Mitoxantrone

2.Akut atak tedavisi; Akut atak tedavisinde glukokortikoidler ve daha ender olarak adrenokortikotrofik hormon (ACTH) kullanılır. Her iki ilacın da antiinflamatuvar ve immunsupresif etkileri olup MS de klinik relaps süresini kısaltırlar.

Her atak tedavi gerektirmeyebilir. Buna hastanın klinik durumuna göre karar verilir. Temel ilke hastanın gündelik aktivitelerini kısıtlamayan atakları mutlaka kortikosteroidlerle baskılamamanın zorunlu olmadığıdır. Steroid tedavisinde intravenöz metilprednizolon 5-10 gün boyunca 1000mg/gün dozunda 150 ml dekstroz veya serum fizyolojik içinde yaklaşık 1-2 saat içinde verilir. Tedaviye oral steroid ile devam edilmesi hastanın durumuna ve buna bağlı olarak doktorun kararına bağlıdır. Steroid kullanımı sırasında yan etkilerine karşı dikkatli olunmalıdır.

Semptomatik tedavi; MS hastalarında sık izlenen kronik belirtilerin varlığında kullanılan semptomatik tedaviler akut veya uzun vadeli tedavinin her zaman bir parçasıdır. MS hastalarında görülebilecek belirtilerin tedavi seçenekleri aşağıda gösterilmektedir (70,71,72,78).

1. Spastisite: Baklofen, tizanidin, dantrolen, diazepam, botulinum toksini
2. Yorgunluk: Amantadin, pemolin, 4-aminopridin, selektif serotonin geri alım inhib.
3. MS ile ilişkili akut ağrı: Karbamazepin, benzodiazepinler, baklofen
4. MS ile ilişkili kronik ağrı: Trisiklik antidepresanlar, karbamazepin, baklofen, psikoterapi, cerrahi uygulamalar
5. Paroksizmal belirtilere bağlı ağrı: Karbamazepin
6. Mesane disfonksiyonu: Antikolinergik ilaçlar, İntermittant self-kateterizasyon, α -blokerler, betanekol, desmopresin
7. Tremor: Karbamazepin, klonazepam, primidon, propranolol, klozapin, cerrahi
8. Seksüel disfonksiyon: Papaverin, prostaglandin E, sildenafil, lumbrikanlar
9. Vertigo: Ondansetron
10. Isı ve egzersiz duyarlılığı durumunda: 4-aminopridin

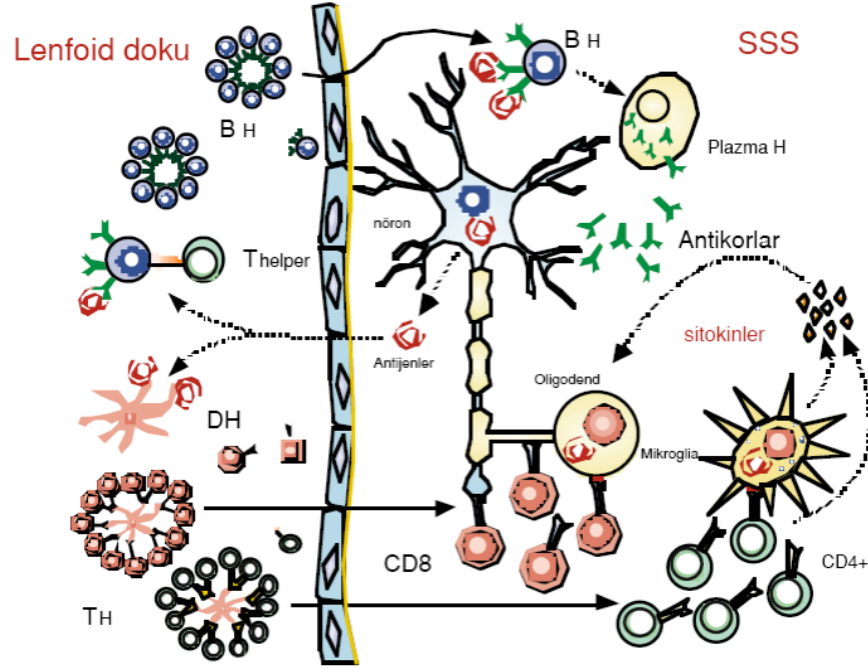
11. Depresyon: Antidepresanlar (Selektif Serotonin Gerialım İnhibitörleri- Trisiklik antidepresanlar)
12. Patolojik ağlama-duygu durum dengesizliği: (Selektif Serotonin Gerialım İnhibitörleri- Trisiklik antidepresanlar)
13. Nöbetler ve diğler paroksizmal belirtiler: Antikonvülsanlar

3. Progresyonun durdurulabilmesi yada yavaşlatılması; Primer ve sekonder progresif hastalarda semptomatik ve fizyoterapi tedavisi yanında seyri yavaşlatan kesin bir illeç bulunmamakla birlikte değışik protokollerde metotreksat, siklofosfamide, azotiopürin, siklosporin gibi ilaçlar kullanılmaktadır (70,71).

MULTİPL SKLEROZ'UN İMMÜN PATOGENEZİ

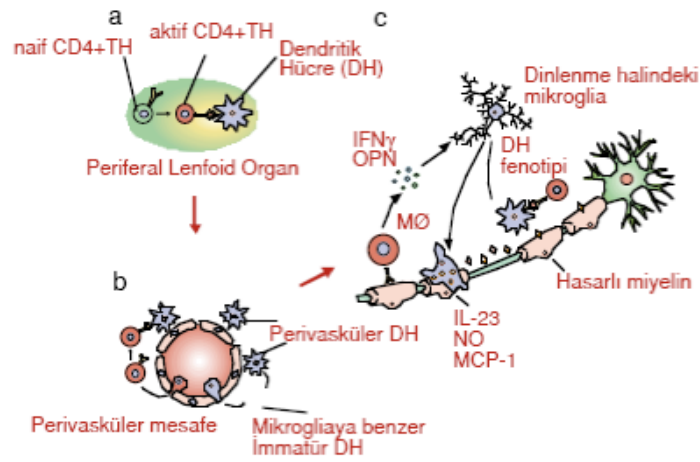
MS immunopatogenezine bakış açımızda son yıllarda önemli değışiklikler olmuştur. Yapılan çok sayıda çalışmada MS sürecinde nörodejenerasyonun önemli rol oynadığını ve inflamasyonun immunopatogenez üzerinde hasarlandırıcı etkisinin yanı sıra olumlu etkilerinin de olabileceğini ortaya konulmuştur.

İnflamasyon, lokal hasara yanıt olarak invivo sıvı ve kan hücrelerinin birikiminin izlendiğı lokal reaksiyondur. İnflamatuvar reaksiyon, neden olan antijenin nicelik, nitelik ve süreklilik özelliklerine bağılı olarak akut ya da kronik olabilmektedir. Akut reaksiyon birkaç dakikadan bir-iki güne dek uzayabilen, kısa süreli, nötrofil toplanmasına eşlik eden sıvı ve plazma proteinleri birikimi olarak tanımlanır. Kronik reaksiyon ise daha uzun süreli (günler, aylar) olup iltihabi dokuda lenfosit ve makrofajların varlığı ile anjiogenesis ve fibrosis ile karakterizedir. Birçok farklı uyarı inflamatuvar reaksiyonu tetikleyebilir. Hipoksi, fiziksel yada kimyasal ajanlar, ilaçlar, infeksiyon etkenleri ve immun aracılı olaylar inflamatuvar mediatörlerin üretimini tetikleyebilirler. (197,198,199) (Şekil 5 ve 6)



Şekil 5- Multipl sklerozda immün yanıtlar: SSS'deki proinflamatuvar çevre MHC moleküllerinin, ko-stimulatuar moleküllerin, inflamatuvar sitokinlerin bu alanda artışına neden olur. Periferel lenfoid dokuda yerleşmiş olan T ve B hücreleri SSS den salınan yada yabancı antijenlerle çapraz reaksiyon veren antijenlerle tetiklenirler. T hücreler için kuvvetli uyarıcı özellik taşıyan diğer bir hücre dendritik hücrelerdir. T ve B hücreleri klonal ekspansiyona uğrayıp SSS'ne infiltre olurlar. B hücreleri klonal ekspansiyonla matür B hücrelerine döner ve yüksek miktarda IgG niteliğinde antikorlar'lar (IgG Ab) salar. Bu Ab'lar solubl (eriyebilir) durumda olan ya da membrana bağlı antijenlere bağlanırlar. CD8 T hücreler klonal ekspansiyon sonrası beyne göç eder ve MHC sınıf I molekülleri taşıyan glia ya da nöronlar üzerinde bulunan spesifik peptid ligandlarına bağlanırlar. Bu hücreler üzerindeki spesifik MHC-peptid komplekslerinin tanınması bunları taşıyan hücrelerde hasara yol açar. CD4+ T hücreler SSS'ne geçerek mikrogliyal hücreler üzerinde olan antijenleri tanırlar. Bu hücrelerin reaktivasyonu inflamatuvar sitokin yanıtlarının oluşumuna neden olur. Bu sitokinler

makrofajlar gibi diğer immun hücreleri alana çeker ve miyelin kılıfının direk fagositik hasarı başlar (197). (Resim, Türk Nöroloji Dergisi 2006; Cilt:12 Sayı:1 Sayfa:5-13, Kurne, Karabudak, Aydın)



Şekil 6- EAE seyirinde nöroinflamasyon CD4+ T Hücreler :

a) CD4+ T hücreleri, MHC sınıf II özelliği taşıyan ve miyelin antijeni sunan dendritik hücreler tarafından aktive edilir.

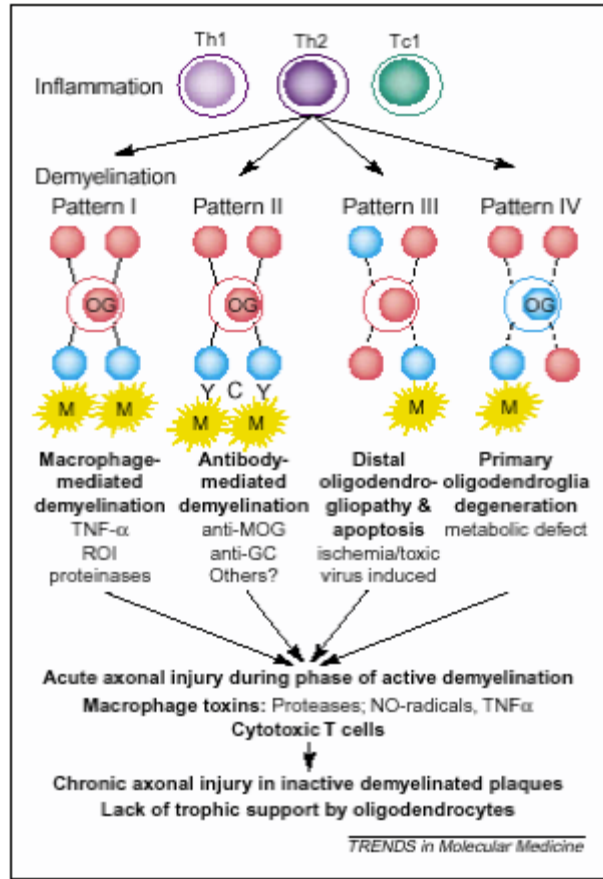
b) Periferik dolaşımda olan aktive miyelin spesifik T hücreleri SSS perivasküler aralığına kan damarlarından sızarlar. Aynı zamanda aktive CD11+ dendritik hücre işaretleyicisi taşıyan dendritik hücreler perivasküler boşlukta toplanarak perivasküler mikroglia haline geçerler. Dendritik hücreler ya da mikroglialar miyelin spesifik T hücrelerine antijen sunumu yaparlar.

c) CD4+ ensefalitogenik T hücreler miyelinize aksonlar üzerindeki antijenleri tanır ve interferon gibi inflamasyonu tetikleyici sitokinler salarak dinlenme halindeki mikrogliaların makrofaj benzeri mikroglialara dönüşümünü sağlarlar. Aktive mikroglialar interlökin IL 23 gibi inflamasyonu tetikleyici sitokinler, nitrik oksid ve

farklı kemokinler üretir ve inflamatuvar kaskadı tetiklerler. Miyelin yıkımı miyeline ait ek antijenik epitoplara oluşumu ve hücrelere sunulmasını tetikler (127).

(Resim, Türk Nöroloji Dergisi 2006; Cilt:12 Sayı:1 Sayfa:5-13, Kurne, Karabudak, Aydın)

Multipl Sklerozda, inflamasyonunun etkisinin başlangıçta yalnızca hasarlandırıcı olduğu düşünülürdü. Bugün, inflamasyonun immunolojik karakteri, katılan hücreler ve sonuçlar daha iyi tanımlanmış olup inflamasyonun yararlı etkilerinin de olabileceği görülmüştür. MS immunopatogenezi oldukça heterojendir. Aktif demiyelinizasyon özelliği taşıyan MS plakları incelendiğinde, MS hastalarında inflamasyon, demiyelinizasyon ve oligodendrosit patolojisi açısından hem yapısal hem de immunopatojenik farklılıklar olduğu görülür. Bunlar göz önünde bulundurularak yapılan değerlendirmede 4 farklı patolojik alt grup tanımlanmış olup bu gruplarda inflamasyonun süreç içindeki yeri ve önemi de farklılık taşımaktadır. Aynı hastanın kendi içinde olan aktif lezyonları homojendir. 4 farklı aktif demiyelinizasyon paterninden en sık sırasıyla tip II, III, I ve IV izlenmektedir. (4,105,117). Patern I ve II, akut demiyelinizasyon açısından birbirine benzer ve demiyelinizasyon alanları keskin sınırlar içerir. Aynı zamanda remiyelinizasyon alanları (shadow plaques- gölge plakları) bulunur. Oligodendrosit kaybı belirgin olarak tip II ve IV'de görülmüştür. Akut MS'de genellikle tip I ve II görülmüştür. Patern II genellikle hastalık süresi kısa olanlarda bulunurken, kronik MS hastalarında bu paterne pek rastlanmamıştır. Patern III ise hastalığın başlangıcından itibaren birkaç hafta içinde alınan biopsi veya bu döneme ait otopsi örneklerinde saptandığı için, bunun başlatıcı patern olduğu öne sürülmektedir (118). Patern IV ise primer progresif hastalığı olan üç hastada gözlenmiştir.



Şekil 7-MS'da Demyelinizasyon Paternleri

(Trends in Molecular Medicine Vol.7, No:3 Mart 2001)

EAE (DeneySEL Otoimmün Ensefalomyelit)

EAE, MS ile benzerlikler gösteren bir hayvan modelidir. 1933 yılında Thomas River, MS'in bir hayvan modeli olan deneysel allerjik ensefalomyeliti (Experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) geliştirmiştir. Bu ilk EAE modelleri monofazik seyir gösterdiği için MS'in klinik gidişini tam yansıtmamaktadır (12). Fakat takip eden yıllarda, immünizasyon yöntemleri ile kronik veya ataklarla seyreden EAE modelleri geliştirilmiştir. Bu EAE modelleri, MS'in genetik olarak yatkın bir bireyde self antijenlere karşı oluşmuş otoimmün cevaba ikincil olarak geliştiği hipotezinin ortaya çıkmasını sağlamıştır (12). Aynı zamanda bu modeller hastalığının immün patogenezinin anlaşılmasında ve potansiyel tedavilerin geliştirilip denenmesinde de önemli yer tutmaktadır.

EAE'nin ancak bazı hayvanlarda uyarılabilmesi, bu hayvanların genetik yatkınlığına bağlanmakta olup yatkınlığı belirleyen genlerin MHC ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (120). Genetik olarak duyarlı kemiriciler ve diğer türlerde komplet Freund adjuvanı (CFA) içindeki SSS antijenleriyle immünizasyon sonucu (aktif) veya SSS antijenlerine özgü aktif CD4+ T hücrelerinin naif hayvanlara aktarılmasıyla (pasif) oluşturulmaktadır (118). İki majör miyelin proteini, miyelin bazik proteini (MBP) ve proteolipid proteinin (PLP) kemiricilerde EAE oluşturduğu ve MS'de potansiyel otoantijen olabileceği bilinmektedir. Diğer bir minör miyelin proteini olan MOG'un da sıçan ve farelerde EAE oluşturduğu gösterilmiştir. Lewis sıçanlarında MBP ile oluşturulan EAE (MBP-EAE), immünizasyondan 10-17 gün sonra gelişen akut bir hastalıktır. Genel olarak iyileşme ile sonlanmaktadır. Bu tip EAE ile MS arasında bazı önemli farklılıklar vardır: Hem MS'de hem MBP-EAE'de demiyelinizasyon ön plandadır. Buna karşılık, uygun genetik alt yapıya sahip türlerde, MOG kullanılarak oluşturulan modellerde, nöroinflamasyonun yanında demiyelinizasyon, oligodendrosit kaybı, aksonal ve nöronal dejenerasyon olabildiği gösterilmiştir ki bu nöropatolojik özellikler MS'da esastır. (121).

EAE'de SSS lezyonları hayvan türüne göre değişmekle birlikte, genel olarak mononükleer hücre infiltrasyonu beyaz cevherde mikrovasküler düzeyde yoğundur. Buradaki hücrelerin çoğunluğunu CD4 + T hücreleri oluştursa da B hücreleri ve CD8+ T hücreleri de bulunabilmektedir. Bu infiltratta bulunabilen diğer hücreler MHC sınıf I ve II moleküllerini eksprese eden aktif astrositler ve mikroglia hücreleridir. Demiyelinizasyon EAE modellerinin genel bir özelliği olmasa da bazı fare EAE modellerinde sınırlı demiyelinizasyon bile gösterilmiştir (120). EAE'de demiyelinizasyon, ensefalitojenik T hücre yanıtı ile birlikte antikor yanıtının etkisine bağlanmaktadır. Lewis sıçanlarında MBP'ye özgü T hücrelerinin ve anti-MOG monoklonal antikorunun birlikte transferiyle oluşturulan akut demiyelinizan EAE'nin patolojisi, aktif MS lezyonları ile benzerlik göstermektedir (123). Bu bulgular MS'de görülen perivasküler inflamatuvar mononükleer hücre birikimi ile benzerlik

göstermektedir. Bu benzerlik, MS'de de EAE gibi immün mekanizmaların rol aldığı hipotezini kuvvetle desteklemektedir (124).

Multipl Sklerozda İnflamasyonun Patogenezi ve Olumsuz Etkileri

MS' de inflamasyon ve nörodejenerasyon birlikte seyretmektedir. Santral sinir sistemi inflamasyonunda, CD4+ T hücreleri temel bir yere sahip olsalar da doku hasarının derecesi ve yaygınlığı hem doğal (CD8+ T hücreleri ve antikorlar) hem de edinsel (mikroglia/makrofajlar) immün sisteme ait elemanların lezyonlardaki varlığına işaret etmektedir. Multipl Sklerozdaki demiyelinizasyon alanları, miyelin spesifik T hücreleri, miyeline karşı antikor oluşturma özelliği taşıyan B hücreleri ve non-spesifik efektör özelliği olan mononükleer hücrelerden oluşur (203). Lenfosit ve monositler daha çok perivasküler bölge ve demiyelinizan plaklar çevresinde yerleşmiş olsalar da, meningeal boşluklarda, normal gri ve beyaz cevherlerde de bulunabilmektedirler(202,205,206). Aktif MS plaklarında inflamasyonu tetikleyici sitokinler (TNF alfa, IL1 beta, IL6 ...) ve kemokinler de saptanmıştır. MS hastalarının postmortem SSS dokusunda CCR1, CCR2, CCR3 ve CCR5 gibi kemokin reseptörlerinin varlığı gösterilmiş, süregen aktif MS plaklarında bu dört kemokin reseptörü için özelleşmiş ligandlar taşıyan köpüksü makrofajlar ve aktif mikroglialar da saptanmıştır. CCR8 varlığı da MS lezyonlarında benzer bölgelerde gösterilmiş ve süregelen aktif demiyelinizasyon ile direk korelasyonu saptanmıştır. Ayrıca farklı kemokinlere ait delesyon uygulanmış hayvan modellerinde, Deneysel Alerjik Ensefalomyelit (EAE) başlangıcında gecikme ve şiddetinde de azalma izlenmiştir (208).

T hücrelerinin, EAE ve MS'de hastalığı tetikleyici rolleri iyi bilinmektedir. Makrofajlar gibi diğer hücre tiplerinin de nöroinflamasyonun devamı ve değişiminde önemli rolleri vardır. Bu hücreler T hücrelerini aktive ederek, iltihabı tetikleyici sitokinler üreterek ve miyelin fagositozu yolu ile etkilerini gösterebilirler. Bazı çalışmalarda makrofajlar ile hasarlı aksonların birbirlerine yakın yerleşimleri olduğu gösterilmiştir (209,210,211). Makrofajların MS patogenezinde sadece direkt etkileri ile değil, makrofaj kaynaklı proteazlar ve nitrik oksit (NO) ile aksonal hasarda etkili

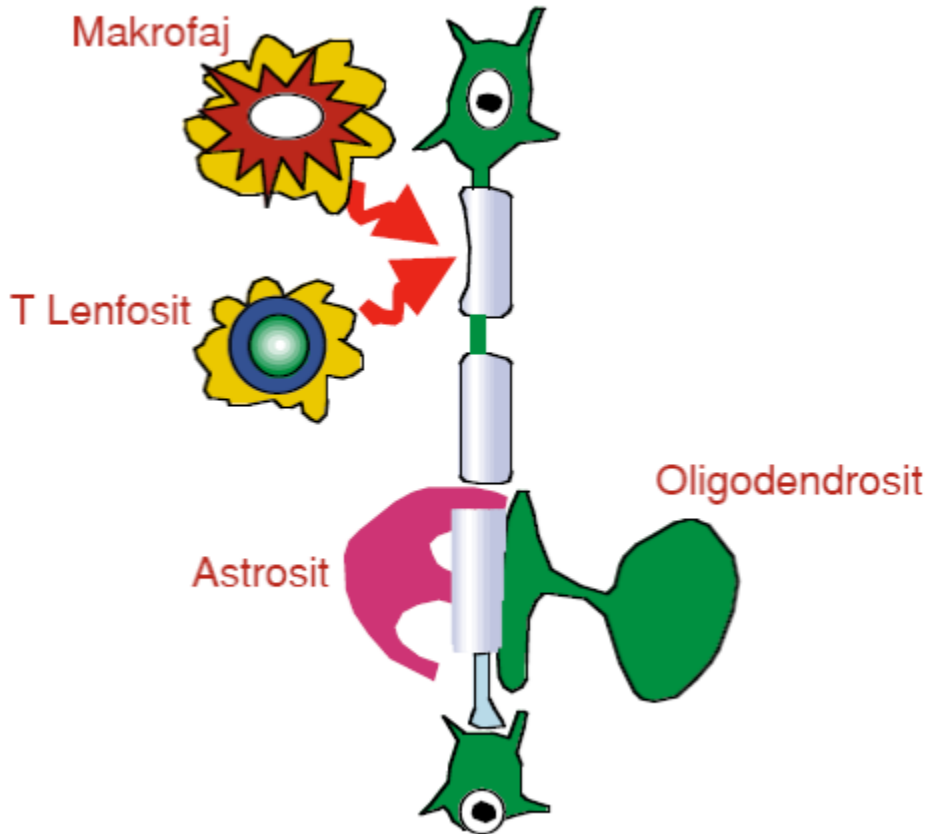
oldukları düşünülmektedir. EAE modellerinde, makrofajlar çevreden uzaklaştırılırsa yada mikroglial aktivite azaltılırsa , klinik bulgularda belirgin gerileme olmaktadır (213).

İnflamasyon Süresince Endojen Hücreler

MS 'de inflamasyon, yalnızca kan beyin bariyeri aracılığı ile SSS'ne geçen hücrelerle sınırlı olmayıp, lokal immun hücreler olan astrosit ve mikroglialar da bu sürece katılırlar. Bu hücrelerden ikincil inflamatuvar mediatörlerin salınımı sonrasında (TNF alfa, IL1 beta, IL-6) SSS'ne özgün immun reaksiyon ortaya çıkar. SSS'de astrosit, mikroglia ve perivasküler makrofajlar antijen sunucu hücreler (APC) olarak görev yaparlar, bu hücreler MHC sınıf II, B7-1 ve LFA-3 molekülleri gibi önemli koreseptör molekülleri eksprese ederler. Mikroglialar, beyin homeostasisindeki herhangi bir değişikliğe karşı oldukça duyarlı olup, hızla hücre yüzey/sitoplazmik antijenlerini arttırıp, morfolojilerini değiştirirler (214,215).

İnflamasyon varlığında astrosit ve mikroglialarda bulunan MHC sınıf II, GFAP (glial fibriler asidik protein), MRF-1 (mikroglia response faktör-1) ve bazı inflamasyonu tetikleyici sitokinlerin ekspresyonları artmaktadır (215). Aktif mikroglialar bir yandan antijen sunucu hücre görevlerini sürdürürken diğer yandan fagositer hücre gibi davranarak demiyelinizasyonun erken döneminde miyelin kalıntılarını yok ederler. Miyelin hasarının gelişiminde direk makrofaj aracılı miyelin fagositozu sorumlu değildir. Myelin spesifik antikolar, miyeline toksik sitokinler, prostoglandinler ve nitrik asit deriveleri de miyelin hasarında rol oynayabilmektedir. SSS hasarına karşı gelişen lokal immün yanıtta, NO ve TNF gibi sitotoksik moleküller salınırlar. Bu mediatörler, glutamat geri alımını inhibe eder ve glutamat salıverme potansiyeli olan makrofaj ve mikroglial hücre aktivasyonuna neden olur (216). Ancak, her iki hücre tipi aynı zamanda glutamat geri alabilme yeteneğine de sahiptir (217). Bu durum, bir taraftan da glutamat

toksitesine karşı koruyuculuk sağlamaktadır. Aynı taşıyıcılar makrofaj ve mikroglialar tarafından glutamat salınım ve geri alınımına aracılık ederler. Hücrelerin metabolik durumu ve ekstraselüler sinyaller, hangi aktivitenin ön planda olacağını belirler (218). SSS’de makrofajlar aylar boyunca Wallerian dejenerasyon bölgesinde kalır ve IL-1, TNF ve MIP gibi sitokinleri sekrete ederek diğer tip hücreleri etkilerler. Ayrıca, makrofajlardan uzun süreli olarak inflamasyonu tetikleyici sitokin veya serbest radikallerin salınımı, başlangıçtaki doku hasarında yeniden alevlenmelere yol açabilir (214). MS lezyonlarında aktif T hücreleri, makrofajlar ve mikroglialar, sitokin ve kemokin gibi inflamatuvar moleküller ve bu hücrelerle alakalı diğer araçlar bulunur. Sonuç olarak, biriken lökositlere bağlı doku hiperplazisi, demiyelinizasyon, aksonal kayıp ve astrositik nedbe dokusu meydana gelir (205).



Şekil 8-Mikroçevre: Aksonları sarmalayan myelinin hasarlanması, pek çok hücrenin katıldığı ve beraber hareket ettiği kompleks bir süreçtir. Bir yandan SSS dışı hücreler

kan beyin bariyerini geçerek sağlıklı miyelin hasarını gerçekleştirirken diğer yandan olaya mikroçevrede veya bölgede zaten var olan hücreler de bu olaya katılır (197).

(Resim Türk Nöroloji Dergisi 2006; Cilt:12 Sayı:1 Sayfa:5-13)

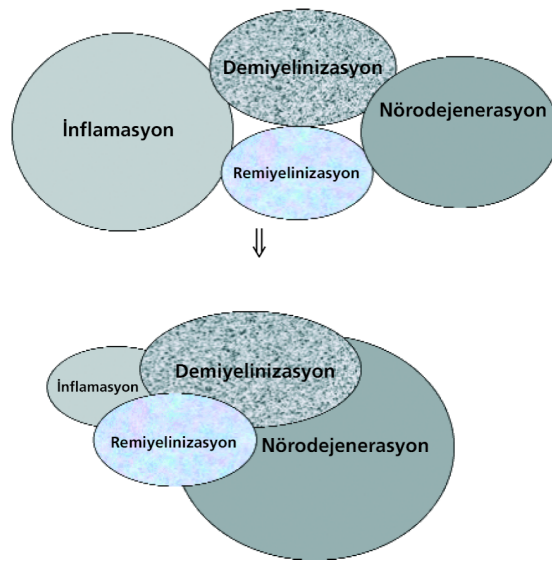
Multipl Sklerozda İnflamasyonun Olumlu Etkileri

İnflamasyon MS'in erken dönemlerinden itibaren, demiyelinizasyon ve aksonal kayıp gelişiminde çok etkin olan bir hasarlandırıcıdır. Ancak bir yandan da diğer tüm sistemlerde olduğu gibi SSS 'de iyileşmenin gerektirdiği bir süreçtir. SSS'nin otoimmün demiyelinizan süreci sırasında inflamasyonun hasarlandırıcı ve iyileştirici bu iki özelliğinden hangisinin daha ön planda olacağını belirlemede genetik alt yapı rol oynamaktadır. Bu duruma ait bazı kanıtlar şu şekildedir:

- EAE modelinde interferon-gama'ya karşı monoklonal antikorlar verildiğinde morbidite oranı %20'den %80'e yükselmiştir (219).
- CD4+ T hücreleri, mikrogliaları prostoglandin E2 gibi IL-12'yi inhibe eden mediatörleri salgılamaları için uyarır ve bu yolla süregelen inflamatuvar olay sınırlandırılır (221).
- MS hastaları ile EAE modeline ait beyin örneklerinden izole edilen T hücrelerinin 'brain derived neurotrophic faktör-BDNF' gibi miyelin koruyucu faktörler salgıladığı saptanmıştır (222).
- "Myelin-basic-protein-spesifik" ensefalitojenik T hücreleri hasar sırasında salınan toksik maddelerin temizlenmesini sağlayarak sekonder demiyelinizasyonun gelişimini engellemektedir (223).
- Makrofajlar miyelin yıkım ürünlerinin temizlenmesini sağlayarak remiyelinizasyonu tetiklerler (224).
- Makrofajlar, inflamasyonu tetikleyici sitokinlerin salınımıyla oligodendrosit öncül hücrelerinin artışı da sağlarlar (225).
- Aktif makrofajlar, doku onarımı için gerekli büyüme faktörlerinin üretimini sağlayarak nöral iyileşme veya fonksiyonel açıdan faydalı olabilecek etkilere yol açar (226).

- Lisesitin ile indüklenen demiyelinizasyonda, miyeline karşı gelişen antikorların remiyelinizasyonu tetiklediği gösterilmiştir (227).

Ayrıca sağlam görümlü beyaz cevherde de perivasküler T hücre infiltrasyonu gösterilmiş, demiyelinizasyonun T hücre işgalinden önce gerçekleştiği saptanmıştır. Tüm bu durumlar inflamasyonun tüm sürecin başlangıcı olmayabileceği yönünde kanıtlar sunmaktadır.



Şekil 9- MS' un başlangıcında ve seyirindeki süreçlerin birbirleri ile ilişkileri

Demyelinizasyonun Aksonal Hasar Üzerindeki Etkisi

Miyelin temel olarak; SSS ak maddesi ve geniş motor aksonlar içeren periferik sinirlerde bulunan, lipid ve proteinden oluşan bir membrandır. Yapısının %70'i lipid, %30'u proteinden oluşmaktadır. Miyelin kılıfı içiçe geçmiş konsantrik tabakalar şeklindedir. Aksonun miyelinize segmentleri, "Ranvier nodlarının" bulunduğu, düzenli bir şekilde yerleşmiş miyelin içermeyen alanlar ile birbirinden ayrılmaktadır. Ranvier nodlarında bulunan sodyum kanalları, aksiyon potansiyelinin iletiminde rol alırlar.

Miyelin akson bütünlüğü için gereklidir, trofik destek sağlar ve lifler boyunca sinir iletimini kolaylaştırır. Miyelin kılıfı hasara uğradığında aksonlar da bütünlüklerini kaybetmekte, bu durum iletim bloğuna ve nörolojik olarak işlev kaybına yol açmaktadır.

Kronik MS lezyonlarında, remiyelinizasyonun yetersiz olması, hem azalmış oligodendrosit sayısı hem de oligodendrosit prekürsörlerinin onarım mekanizmasına yeterince katılamamalarına bağlanmaktadır. Çıplak, demiyelinize aksonlar hasara daha yatkın olup gelişen remiyelinizasyon onları ileri hasardan korumaktadır (227). Remyelinizasyonun yetersizliği akson hasarına katkıda bulunan bir faktör olabilir (228). Diğer yandan SSS aksonlarında yerleşen, miyelin hasarı sonrası rejenerasyonun gelişmesini engelleyen bazı inhibitörler bulunmaktadır ki iyi bilinenleri NogoA, myelin-associated glycoprotein (MAG) ve myelinoligodendrocyte glycoprotein (MOG)'dur (231). Anterograd aksonal transportun bozulmasının sonucu olarak ortaya çıkan amyloid prekürsör protein (APP) birikiminin hem aktif hem de inaktif demiyelinizan alanlarda olabildiği gösterilmesi akson hasarının demiyelinizan aktiviteden bağımsız olduğunu düşündürmektedir .

Aksonal Hasar

Multipl skleroz sürecinde aksonal kaybın varlığı yüz yıl önce tanımlanmış olup günümüzde bu kaybın zamanlaması ve fonksiyonel sonuçları tekrar gündeme gelmiştir. Aksonal hasar hastalığın başlangıcından itibaren var olup hastalık süresince gelişen kalıcı özürlülükten sorumludur. Kronik MS lezyonlarında akson yoğunluğunda önemli oranda kayıp izlenmiş (%60) ve aksonal kaybın hiç etkilenmemiş gibi görünen beyaz cevher alanlarında da var olduğu gösterilmiştir (233).

Akut aksonal patoloji demiyelinizasyon sırasında oluşabilir veya farklı nöropatolojik çalışmalarda gösterildiği gibi hastalık gelişiminin ilk aşamalarından itibaren mevcut olabilir. Son yıllarda belirgin bir inflamasyonun bulunmadığı, inaktif plaklarda bile düşük seviyede aksonal dejenerasyonun devam etmesi miyelin ve akson

hasarlarının birbirinden bağımsız olarak da gerçekleşebileceğini düşündürmektedir. Aksonal hasarın mekanizması net olmamakla birlikte, hastalığın akut dönemindeki inflamatuvar mediatörler muhtemel sorumlulardır. Makrofaj ve mikroglia hücrelerinin lokal olarak proteaz, sitokin ve serbest radikal salınımı ile aksonal hasara yol açabilecekleri düşünülmektedir. Ayrıca, akson spesifik antikorlar ve kompleman etkisiyle de aksonal hasar oluşabileceğine ilişkin bulgular da mevcuttur.

Remiyelinizasyon

MS plaklarının tümünün remiyelinizasyon kapasitesi gösterememesine rağmen, tüm plakların yaklaşık %40'ında remiyelinizasyonun geliştiği tahmin edilmektedir. Remiyelinizasyonun neden bazı olgularda yaygın, bazılarında ise yetersiz olduğu bilinmemektedir. Subkortikal yada derin ak maddede yerleşen lezyonlar daha yüksek remiyelinizasyon kapasitesine sahipken, periventriküler yerleşimli lezyonların kapasitesinin daha düşük olması lezyon lokalizasyonunun önemli olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, özellikle progresif gidişli geç dönem MS hastalarında, remiyelinizasyon yetersiz yada hiç saptanmazken, erken dönem MS hastalarının aktif plaklarında yaygın remiyelinizasyonun gösterilmesi, bunun demiyelinize alana gelen oligodendrosit progenitör (öncül) hücreleri yoluyla gerçekleştiğini düşündürmektedir.

Remiyelinizasyonun oluşumunda ilk basamağın, demiyelinize alana oligodendrosit öncül hücrelerinin göçü ve bu hücrelerin farklılaştığı (diferansiasyon) görüşü yönündedir. Öncül hücrelerin myelin yapan hücrelere dönüşmeleri ve çoğalmaları (proliferasyon) , ardından da remiyelinizasyonu sağlamaları gerekmektedir. Ancak bu kaskadın oluşumu üzerine etkili pekçok başka faktörün bulunduğu (inflamatuvar hücreler, akson, sitokinler, büyüme faktörleri gibi), remiyelinizasyon mekanizmasının komplike ve çok faktörlü bir fonksiyon olduğu akıldan çıkarılmamalıdır

MS' de T hücresi yanıtları

MS'in primer olarak T hücrelerince yönetilen bir hastalık olduğu düşünülmektedir. MS'in deneysel modeli olarak kabul edilen EAE'nin oluşumunda CD4+ T hücrelerinin anahtar rolü oynaması da bu bilgiyi desteklemektedir. CD4+ T hücrelerinin MS'teki rollerini araştıran birçok çalışma yapılmış olmasına karşılık, bu hücrelerinin MS patogenezindeki rolleri net değildir. Miyelin proteinlerine spesifik CD4+ T hücreleri MS hastalarının kanlarında ve beyin omurilik sıvılarında (BOS) tespit edilmiş olsa da bu hücrelerin ayrıca sağlıklı kontrollerde de bulunmuş olmaları, hastalıkla doğrudan ilişkilendirilemeyeceklerini göstermiştir. MS lezyonlarında hem CD4+, hem de CD8+ T hücreleri bulunmaktadır. CD4+ T hücreleri çoğunlukla perivasküler alanda bulunurken, CD8+ T hücreleri de çoğunlukla lezyonların merkezinde ve sınırına yakın bölgelerde bulunmaktadır.

MS patolojisinin "TH1 tipi otoimmün bozukluk modeli" olan EAE'e olan benzerliği, MS hastalarında TH1 sitokin düzeylerinde artış (IL-2, IFN-gama, TNF-alfa gibi), TH1 sitokin profiline sahip T hücrelerinin MS hastalarından izole edilmeleri ve MS'in belli MHC sınıf II antijenleri ile bağlantılı olduğunun gösterilmesi, MS'teki immün yanıtların TH1 immün yanıtını yansıttığı hipotezini destekleyen bulgulardır.

MS'te B Hücre Yanıtları ve Antikor Sentezi

MS'de intratekal IgG üretimi ile BOS'da oligoklonal bant saptanmaktadır. Bu inceleme MS tanısında kullanılan tek laboratuvar gösterge olmasına karşın, B hücrelerinin EAE modelindeki etkisizlikleri ve fonksiyonlarını yeterince iyi bir şekilde inceleyebilecek teknolojinin eksikliği nedeniyle uzun yıllar göz ardı edildiler. Reseptörlerinde mutasyonların gözlemlendiği dominant B hücre klonları BOS'ta ve MS lezyonlarında saptanmıştır, bu da antijenin yönlendirdiği bir sürece işaret etmektedir. Aynı B hücre klonotipleri, hastalık seyri sırasında da BOS'ta gösterilmiştir, bu bulgu B

hücrelerinin BOS'a periyodik olarak girdikleri ya da SSS içinde yerleştiklerini düşündürmektedir (248).

Immünglobulinler (ağırlıklı olarak IgG1) BOS'a salınmaktadır ve MS lezyonlarında da saptanabilmektedir. B hücre sitokinleri de MS lezyonlarında gösterilmiştir . Bu bulgular hümmoral immün yanıtın hastalığın patogeneğinde önemli bir rolü olduğunu gösteriyor olsa da, bu hücrelerin özgülükleri ve hastalıktaki rolleri hala net değildir.

MS'te T regülatuar hücre Yanıtları

Otoreaktif T hücreleri hem sağlıklı bireylerde, hem de otoimmün bozukluğu olan hastalarda saptanmaktadır. Ancak, otoimmün bozukluğu olan hastalardaki otreaktif T hücrelerinin, normal bireylere ait T hücrelerine göre daha kolay aktifleştirilebildiği gösterilmiştir. Hafler ve arkadaşları, MS hastalarına ait CD4+ CD25 regülatuar T hücreleri (Treg) ile normal bireylere ait Treg hücreleri incelemişler ve bu hücreler arasında sıklık ve fenotip bakımından fark bulunmadığı bildirilmiştir. Fakat sağlıklı kontrollere ait Treg hücreleri, otreaktif efektör T hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ederken; MS hastalarına ait Treg hücreleri ise proliferasyonu inhibe etmekte etkisiz kalmaktadırlar. Bu ex vivo modelde IL-10 ve TGF-b sitokinlerinin bloklanması da, CD4+ CD25 regülatuar T hücrelerinin baskılayıcı fonksiyonunda bir azalmaya yol açmamaktadır. Bu bilgiler MS hastalarında primer düzenleyici defektin CD4+ CD25 regülatuar T hücrelerinden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir (248) .

SİTOKİNLER VE IL7

Sitokinlerin aktiviteleri ilk kez 1926' da Zinsser ve Tamiya tarafından tanımlanmış ve bunların lökositlerden salgılanan solübl ürünler oldukları, damar duvarı fonksiyonlarını etkiledikleri bildirilmiştir. MS' de demiyelinizasyona yol açan inflamatuvar sürecin oluşumunda, aktive T lenfositlerin kilit rolü olduğu

düşünülmektedir. İmmün kökenli inflamatuvar cevapların oluşumunda, kompleks intersellüler ilişkiler gerekmektedir. Bu ilişkiler, reaksiyona katılan hücrelerin salgıladıkları ürünlerle oluşturulurlar. İnflamasyon cevabı sırasında sentezlenen bu ürünler multifonksiyonel polipeptidlere "**Sitokin**" denmektedir (249).

Sitokinler, vücuttaki değişik hücreler tarafından sentezlenen, birçok fizyolojik cevapta önemli rol oynayan, hastalıkların patofizyolojisinde etkili ve terapötik potansiyele sahip olan bir heterojen bir protein grubudur. Ortak karakteristik özellikleri şunlardır (249):

- 1- Düşük moleküler ağırlıktadırlar (80 kDA' dan küçük).
 - 2-İmmünite ve inflamasyon reaksiyonlarında vücut cevabının amplitüd ve süresini regüle ederler.
 - 3- Daima geçici süre ile ve lokal olarak sentezlenirler.
 - 4- Son derece potenttirler, genellikle pikomolar konsantrasyonlarda fonksiyon gösterirler.
 - 5- Her sitokin yada sitokin grubu kendisi için spesifik olan, yüksek afiniteli hücre yüzey reseptörleri ile reaksiyona girer.
 - 6- Sitokinlerin hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlanması, hücrenin RNA yapısını ve protein sentezini etkileyerek, hücrenin davranış paterninde değişime yol açar.
- Santral sinir sistemi açısından sitokinler spesifik bir rol oynarlar ve aşağıda sayılan durumlarda özellikle önemlidirler. Bunlar :A- Embrionik gelişim, B- Ates, nöroendokrin aktivasyon, davranış ve affekt dedisiklikleri, C- Beyin travması, D- Yabancı antijene karşı immün cevabın regüle edilmesi, E- Hücrel ve humoral immünite ile inflamatuvar cevapların gelişimi olarak sıralanabilir (249).

Antijen bağlanmasını takiben, aktive T lenfositler ilk sitokin grubunu sentezlerler; interlökin 2 (IL 2), IL-4 ve interferon-gama (IFN γ). Monositler, T lenfositlerden sentezlenen sitokinlere cevap olarak ikinci grup sitokinleri oluşturlar. Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-a) ve IL 1' in de içinde yer aldığı bu monosit ürünleri immün fonksiyonu olan hücreler üzerinde regülatuar etkilere sahiptirler. Aktif monositlerin diğer ürünleri (prostaglandinler ve lökotrienler gibi) immün sistem hücrelerinin aktivasyonunu etkilerler. Tüm bu kompleks ilişkiler bütününe "**Sitokin Ağı**" adı verilmektedir.

Interlökin 7 (IL 7), stromal dokularda, timus ve kemik iliğinin epitel hücrelerinden eksprese olduğu bilinen pleotropik bir sitokindir. Kromozom 8q12-q13 de 6 ekzonlu bir yerleşkedir.

Temel olarak prekürsör B lenfosit büyüme ve farklılaşmasındaki görevi tanımlanmış olsa da son yıllarda yapılan çalışmalarla aynı etkileri T lenfositler üzerinde gösterdiği de görülmüştür. IL 7'nin, insan T hücresi gelişimi, periferdeki matür T hücre proliferasyonu ve sürvisindeki esansiyel sitokin olarak önemi bilinmektedir. Ayrıca IL 7 'nin miyelin bazik protein ve myelin oligodendrosit glikoprotein üzerinde T hücre reaktivitesini arttırdığı bilinmektedir. IL 7 reseptörleri (IL 7 R) hem lenfoid hem myeloid serilerde bulunmakta, IL 7 , reseptörüne gama (IL 7 R γ) ve alfa (IL 7 RA) reseptör zinciri ile bağlanmaktadır (256).

IL 7 ve IL 7 R' nin otoimmün hastalıkların patogenezinde rol aldığı uzun süredir bilinmektedir. IL 7 RA, 2003'de Teutsch ve 2005'de Zhang'in çalışmalarında MS ile bağlantılı bulunmuş, 2007 de Lundmark ve Gregory' nin iki ayrı çalışmasıyla bu ilişki doğrulanıp kuvvetlendirilmiştir. 2008 yılında çok sayıda Avrupa çalışması ile IL RA ile MS ilişkisi ortaya konulmuştur. (Weber ve ark. , Lundmark ve ark. , Alcina ve ark.) IL 7 RA 'nin T244I varyantı olan rs6897932'un MS le pozitif ilişkisini gösteren çok sayıda çalışma bulunmakla beraber, tersini iddia eden çalışmalar da vardır. MS hastalarında yapılmış çok sayıda genetik çalışma olsa da, MS'in çevresel ve etnik farklılıklardan etkilenmesi dolayısıyla, bir popülasyonda bulunan çalışmaları, diğer popülasyonlarda da kanıtlamak gerekmektedir. Protein kinaz C alfa (PRKCA1), interlökin 2 reseptör alfa geni (IL 2 RA), IRF5 geni MS ilişkisi birden fazla popülasyonda kanıtlanmış örneklerdir.

Hafler (257) , Lundmark (256), Gregory (251), Zhang (255) ve Booth (254) yaptıkları çalışmalarla IL 7 RA'nın MS'le ilişkisini göstermişlerdir. Muhtemel sorumlu tek nükleotid polimorfizmi (TNP), rs6897932, alternatif olarak exon 6'ya bağlanmakta ve gen ekspresyonunda rol almaktadır. TNP, ekzonik "sessizleştirici" bölgeyi bozarak,

çözünebilen ve membrana bağlı protein isoformlarının miktarını değiştirir. Aynı zamanda IL 7 RA'nın T hücrelerin gelişimi üzerindeki kompleks rolü de bulunmaktadır. Tüm bunlar gösterildiğinde IL 7 RA ve MS ilişkisi daha anlaşılır hale gelecektir.

GENETİK POLİMORFİZM

Polimorfizm, bir popülasyonda veya popülasyonlar arasında, bir genin allelleri yada kromozom homologları ile birleşen çeşitli genotipik formların varlığı yani bir lokusta bir allelden fazlasının bulunması olgusudur. Genler karmaşık bir organizasyona sahiptir. Bir gende aminoasitlerin kodlandığı bölgelere “ekson” denilmektedir. Eksonlar kodlanmayan DNA dizileri olan “intronlarla” kesintiye uğrar. DNA'nın 5' ucundaki transkripsiyon faktörlerinin bağlandığı bölgeye de “promoter” adı verilmektedir. 3'UTR (3'untranslated region) bölgesi ise genin sonunda yer alır ve mRNA kalıcılığını etkileyerek protein miktarının kontrolünü sağlar (187).

Gen polimorfizmi, aynı genin DNA dizisindeki değişikliklerdir. Bir veya daha fazla bazın diziye katılması (insersiyon), diziden baz eksilmesi (delesyon) veya bir bazın diğeri ile yer değiştirmesi (substitüsyon) sonucu meydana gelebilir. Polimorfizm bir genin popülasyonda % 1 veya daha fazla sıklıkla rastlanan alelleri tanımlamak için kullanılır. Bundan daha az rastlanan aleller mutasyon olarak adlandırılır ve polimorfizmlere göre çok daha nadirdir (188).

Polimorfizmler 2 ana grup olarak incelenmektedir:

1. Tek nükleotid polimorfizmi / TNP (Single Nucleotide Polymorphism: SNP)
 2. Kısa DNA dizilerinin tekrarı (Variable number tandem repeat: VNTR)
- (187).

Tek Nükleotid Polimorfizmi (TNP) = SNP

TNP'ler tek bir nükleotidin değişmesi ile meydana gelen ve insan genomunda en çok görülen polimorfizmlerdir. TNP'ler genomda yaklaşık her 1000 bazda bir tane olacak sıklıkla bulunurlar. TNP'ler, molekülün ekspresyon seviyesini veya protein yapısında meydana getirebileceği değişiklikler yoluyla da fonksiyonunu etkileyebilirler (189).

Mikrosatelit

VNTR'lerin en sık incelenen bir alt tipi "kısa tekrar edilen dizi" = mikrosatelit'dir. Mikrosatelitler, genomda tekli, ikili, üçlü, dördü tekrarlanan ardışık kısa DNA dizileridir (TGTG...TG, CAACAA...CAA, AAATAAAT...AAAT gibi). Mikrosatelitler popülasyonlarda bireyden bireye farklı sayıda nükleotid tekrarları gösterirler ve genom içerisinde rastgele dağılmışlardır (189).

POLİMORFİZMLERİN ÖNEMİ

Bir polimorfizmin etkisi, o polimorfizmin yerleşimine bağlıdır. Genin kodlanan bölgesinde meydana gelen farklılıklar protein dizisini etkileyebileceğinden proteinin yapısı ve fonksiyonu değişebilir. Ayrıca proteini kodlayan bölgelerin dışında, genin sonundaki düzenleyici bölgede veya intronik dizilerde de pek çok nükleotid değişiklikleri görülebilir. Genin promoter bölgesinde transkripsiyon faktörlerinin bağlanması için uygun DNA motifleri vardır. Bu bölgede meydana gelen polimorfizmler transkripsiyon faktörlerinin bağlanmalarını veya bağlanma etkinliklerini değiştirebilir. Böylece genin transkripsiyon aktivitesi artabilir veya azalabilir. mRNA kopyasının

kalıcılığını ve dayanıklılığını ise 3'UTR bölgesi etkiler. Bu bölgedeki polimorfizmler, mRNA kalıcılığını düzenleyen proteinlerin mRNA'ya bağlanmasını ve sentez edilen protein miktarının değişmesine sebep olabilir (188).

Sitokinler veya onların reseptörlerinin hastalık patogeneğinde önemli olduğu düşünülürse, bu ya da bunlara benzeyen moleküllerin polimorfizmleri de hastalığa genetik bir yatkınlık oluşturabilir.

Genlerde olabilecek değişikliklerin immün yanıtı değiştirebileceğinin gösterilmesi, genom ve immün sistem arasındaki ilişkinin anlaşılmasını sağlar. Bunun için belirli bir genin homolog rekombinasyonla yok edildiği hücre soyları kullanılmakta veya mutasyon çalışmaları yapılarak genin işlevindeki farklılıklar anlaşılmaya çalışılmaktadır.

C. MATERYAL METOD

HASTALAR

Bu çalışmada IL7 RA genindeki tek nükleotid polimorfizminin Multipl skleroz hastalarında ve sağlıklı kontrollerde karşılaştırmalı şekilde araştırılması ve IL7 RA gen polimorfizminin hastalığa yatkınlık ve hastalığın gidişi üzerine etkisinin değerlendirilmesi planlandı. Hasta grubunu S.B. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Multipl Skleroz Polikliniği'nde izlenmekte olan hastalar arasından

seçilen 298 hasta oluşturdu. Hastaların hepsi McDonald kriterlerine göre kesin MS tanısı almış hastalardı. 298 hastanın 241'i relapsing remitting multipl skleroz iken 57'si sekonder progresif Multipl Skleroz'du. Primer progresif gidişli hasta çalışma grubunda yoktu. Çalışmaya alınan hastaların klinik ve demografik özellikleri tablo 7'de verildi.

Tablo 7: Multipl Skleroz Hastalarının Demografik Verileri Ve Klinik Özelliklerinin Dağılımı

Hasta	Erkek	Kadın	Toplam
	85(%28)	213(%71,5)	298
Yaş	38,2	36,8	37,2
Hastalık süresi(yıl)	10,5	9,6	9,9
EDSS (ortalama)	2,6	1,9	2,2
RR MS	62	179	241
SP MS	23	34	57

Çalışma protokolü İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Sağlıklı olduğu bilinen ve Multipl Skleroz hastalığı ile ilgili herhangi bir bulgu öyküsü olmayan, hasta grubuna yaş ve cinsiyet olarak denk 307 gönüllü (163 kadın, 144 erkek) kontrol grubunu oluşturdu.

DNA İZOLASYONU

Çalışma grubu bireylerinden EDTA'lı tüplere 10 cc venöz kan alındı. Tüpler 3000 rpm'de santrifüj edildikten sonra lökositlerin bulunduğu faz (buffy coat) pastör pipeti ile temiz tüpe aktarıldı. Üzerine 10 ml'ye kadar hücre patlatma solüsyonu (0.144 M NH₄Cl, 1 mM NaHCO₃) ilave edilip 10 dakika bekletildikten sonra 3000 rpm'de santrifüj edildi. Üst sıvı atıldıktan sonra hücrelerin oluşturduğu pelete zarar vermeden ve

eritrositlerinden tamamen arındırılıncaya kadar hücre patlatma solüsyonu ile 3 kez yıkama işlemi yinelendi. Elde edilen beyaz peletin üzerine 2.5 ml çekirdek patlatma solüsyonu (10 mM Tris-HCl, 10 mM EDTA, 50 mM NaCl) ilave edildi, vorteks ile pelet dağıtılıp homojen olması sağlandı. Ardından 100µl % 20'lik sodyum dodesil sülfat (SDS) eklendi ve yeniden vorteks yapıldı. Proteinlerin parçalanması için 100µl Proteinaz K (2 mg/ml) ilave edilerek 42°C'de su banyosunda 1 gece bekletildi. Ertesi gün tüplere 1.5 ml 6 M NaCl çözeltisi eklendi. İyiçe çalkalanarak karıştırıldıktan sonra 3000 rpm'de 30 dakika santrifüj edildi. Tuz sayesinde çöken proteinlerden oluşan pelete dokunulmadan üst sıvı başka bir tüpe aktarıldı. Üzerine 1:3 oranında etanol eklendi. Hafifçe çalkalayarak iplikçik halinde görünür olan DNA, steril DNA tüplerine alındı. Alkolün uçması için bekletildi. Elde edilen DNA 200µl steril distile suda çözüldü. Homojen olarak bir dağılım sağlandıktan sonra 1:50 oranında sulandırılarak optik yoğunlukları (O.D.) 260 nm'de spektrofotometrede ölçülerek miktar tayinleri yapıldı. Elde edilen değerlere göre 30 µg/ml olacak şekilde DNA sulandırılmaları hazırlandı. DNA'ların protein oranını belirlemek için de 280 nm de ölçüm yapıldı. DNA, 260 nm OD değeri esas alınarak 30µg/ µl olacak şekilde sulandırıldı. Sulandırılan DNA'lar çalışılıncaya kadar +4° C'de bekletildi.

POLİMERAZ ZİNCİRLEME REAKSİYONU (PCR)

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Nöroimmünoloji ve İmmünogenetik Laboratuvarı'nda yapıldı. IL 7 RA geninde tanımlanan tek nükleotid gen polimorfizmi, hedeflenen genomik bölgesinin PCR ile amplifikasyonu, daha sonra da

restriksiyon enzimi ile kesilme paterninin saptanması (PCR-RFLP=poymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism) ile tarandı. Yöntemin temeli IL 7 RA geninin araştırılan polimorfizm noktasındaki nükleotid farklılıklarına göre seçilen uygun enzimlerin kesilme özelliğini kaybetmesine dayanıyordu.

IL 7 RA geni kodlanan bölgesinde (ekzon) yer alan ve aminoasit değişikliğine neden olan rs6897932 tek nükleotid polimorfizmi tarandı. Çalışılan polimorfizm tablo 8'da gösterildi.

Tablo 8: Çalışmada Kullanılan Primer Seti Ve Optimum PCR Koşulları

Polimorfizm	Primer (Sol ve sağ)	Mg ² (mM)
rs6897932 (dpSNP127)	5' CAC CCA AGT CAA TGC CTT TT 3' 5' ACT GTG GAA ATT CGC TGA GG 3'	2

PCR işlemi, son hacim 25 µl olacak şekilde, amonyum (NH₄) tamponu kullanılarak yapıldı. Polimorfizm için belirlenen optimum primer bağlama (annealing) dereceleri ve Mg² konsantrasyonu da tablo'da verildi. Ortalama 75-150 ng genomik DNA içeren örnekler PCR işlemi, 95°C'de 3 dakika denatürasyon sonrasında, 30 siklüs 95°C'de 30 saniye, 59°C'de 40 saniye, 72°C'de 40 saniye ve 72°C'de 2 dakika son uzatma basamağı ile yapıldı. Elde edilen PCR ürünleri, etidyum bromür (EtBr) ile işaretli %1.5'lik agaroz jelde yürütülerek, istenen bölgenin çoğalıp çoğalmadığı kontrol edildi. Ardından 10µL ürün, 2 ünite restriksiyon enzimi ile toplam 13 µL hacim içerisinde karıştırıldı. Kullanılan enzim 37°C sıcaklıkta 1 saat inkübasyona bırakıldı. Restriksiyon enzim kesim ürünleri, EtBr ile işaretli % 2.5'luk agaroz jelde yürütülüp, ultraviyole transillüminatörü ile görüntülendi ve genotipler belirlendi. Kullanılan enzim, inkübasyon sıcaklığı, süresi ve kesim ürünleri tablo 9'de verildi.

Tablo 9: Gen Polimorfizmi İçin Amplifiye Edilen Ürün Büyüklüğü, Enzim Özellikleri Ve Kesim Ürünleri

Polimorfizm	Enzim	İnkübasyon sıcaklığı	Kesim ürünleri
rs6897932 (dpSNP127)	<i>Bcc-I*</i>	37°C	C 230bp-215bp-34bp T 215bp-264bp

* BioLabs

İSTATİSTİK İNCELEME

Hasta ve sağlıklı kontrollerde saptanan allel ve genotip frekansları χ^2 testi ile karşılaştırıldı.

D. BULGULAR

IL 7 RA geni kodlanan bölgesi rs6897932 polimorfizmi için multipl skleroz hastaları ve sağlıklı kontrollerde elde ettiğimiz alel ve genotip frekans sonuçları tablo 10'da verildi.

Tablo 10: IL7 RA Polimorfizminin Her iki Grupta Alel Ve Genotip Frekansları

Ekzon	MS hasta grubu, n:298	MS hasta grubu, %	Sağlıklı kontrol grubu, n: 307	Sağlıklı kontrol grubu, %	
Alel frekansı					
C	494	83	485	79	<i>p:NS</i>
T	102	17	129	21	<i>p:NS</i>
Genotip frekansı					
CC	205	68,8	195	63,5	<i>p:NS</i>
CT	84	28,2	95	30,9	<i>p:NS</i>
TT	9	3	17	5,5	<i>p:NS</i>

p değeri χ^2 testi kullanılarak hesaplanmıştır

NS: nonsignificant

E. TARTIŞMA

Multipl skleroz, santral sinir sisteminin kronik, inflamatuvar, demiyelinizan bir hastalıdır.(1) Hastalığın, erken erişkin dönemde başlaması, tedavisindeki önemli gelişmelere rağmen beyaz ırkta nörolojik özürlülüğün hala en önde gelen sebebi olması bakımından önemi büyüktür. (2) Hastalığın etiyojisi tam olarak bilinmemekle beraber, birçok bulgu immün sistemin hastalık patogeneğinde önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Bunun yanında genetik ve çevresel faktörlerin de hastalığın gelişme riskini etkilediği düşünülmektedir. Göç incelemeleri, MS epidemisi ile ilgili çalışmalar, relapslar ile viral enfeksiyonlar arasındaki ilişkiler, çevresel faktörlerin patogeneşte rolü olabileceğini desteklemektedir (3,4,5) Ailesel ve genetik çalışmalar, MS'in poligenik kalıtıldığını göstermektedir. Hastalıkla ilişkilendirilebilmiş tek majör gen lokusu insan lökosit antijeni (HLA) bölgesidir (56). İlk çalışmalarda HLA sınıf I antijenleri A3 ve B7 ile (26, 27), izleyen çalışmalarda HLA sınıf II polimorfizmleri DW2 ve DR2 ile birliktelik gösterilmiştir (56,57). HLA antijenleri dışında MS immünopatogeneğinde yer aldığı düşünülen, immün hücrelerin arasındaki etkileşimi başlatan moleküller ve sitokinler, kemokinler ve adhezyon molekülleri, inflamatuvar başlatıcılar, diğer immünolojik olarak aktif moleküller, büyüme faktörleri ve reseptörleri, sinyal iletiminde yer alan moleküllerde aday genler arasında düşünülerek hastalığa yatkınlık ve hastalığı düzenleyici faktör olarak taranmıştır (200).

Genetik yatkınlıkla ilgili ilk kanıtlar aile çalışmaları ve ikiz çalışmalarından elde edilmiştir (40). Çok uzun yıllardır, MS ve genetik yatkınlığın ilişkisi bilinmesine rağmen, hastalığın aktarım şeklinin açık ve homojen olmamasından dolayı klasik genetik epidemiyolojik teknikler uygulanamamaktadır (194). MS gibi kompleks geçişli hastalıklarda gen çalışmaları, öncelikle bağlantı analizleri ile genomik etkinin kromozomal bölgesini tespit etmekte, sonra hastalıkla direk ilişkisi açısından aday bölgelerin belirlenmiş bölgelerinde, ekzon, promotör bölge veya intronda çeşitliliğin derecesini ortaya koymaktadır. Bu tür çalışmalar için fazla miktarda aile ve kontrol

grubu gerekir. TNP'ler tek bir nükleotidin değişmesi ile meydana gelen ve insan genomunda en çok görülen polimorfizmlerdir. Genomda yaklaşık her 1000 bazda bir tane olacak sıklıkla bulunurlar. Çoğu TNP çoğunlukla nötral olmasına rağmen, bazıları hastalığa yatkınlıkta veya dirençte rol oynayabilir. TNP'ler, molekülün ekspresyon seviyesini veya protein yapısında meydana getirebileceği değişiklikler yoluyla da fonksiyonunu etkileyebilirler.

IL 7 RA 'nin T244I varyantı olan rs6897932'un MS le pozitif ilişkisini gösteren çok sayıda çalışma bulunmakla beraber, tersini iddia eden çalışmalar da vardır. MS hastalarında yapılmış çok sayıda genetik çalışma olsa da, MS'in çevresel ve etnik farklılıklardan etkilenmesi dolayısıyla, bir popülasyonda bulunan çalışmaları, diğer popülasyonlarda da kanıtlamak gerekmektedir. Protein kinaz C alfa (PRKCA1), interlökin 2 reseptör alfa geni (IL 2 RA), IRF5 geni MS ilişkisi birden fazla popülasyonda kanıtlanmış örneklerdir.

Hafler (257) , Lundmark (256), Gregory (251), Zhang (255)ve Booth (254) yaptıkları çalışmalarla IL 7 RA'nın MS'le ilişkisini göstermişlerdir. Muhtemel sorumlu TNP, rs6897932, alternatif olarak exon 6'ya bağlanmakta ve gen ekspresyonunda rol almaktadır. TNP, ekzonik 'sessizleştirici' bölgeyi bozarak, çözünebilen ve membrana bağlı protein isoformlarının miktarını değiştirir. Aynı zamanda IL 7 RA'nın T hücrelerin gelişimi üzerindeki kompleks rolü de bulunmaktadır. Tüm bunlar gösterildiğinde IL 7 RA ve MS ilişkisi daha anlaşılır hale gelecektir.

Çalışmamızda, kontrol ve hasta gruplarının genotip frekansları Hardy-Weinberg Dengesine göre dağılmıştı. (Kontroller, $p:0,2$; Hastalar, $p:0,8$) Tablo 10'da görüldüğü gibi IL7 RA rs6897932 polimorfizminde, genotip frekanslarında belirgin bir farklılık gözlemlendi. Bizim çalışmamızda C ve T allelleri arasında hasta ve kontrol gruplarında anlamlı fark gözlenmedi. Daha önce Alcina (250) ve Lundmark'ın çalışmalarında (256) C allelinin hasta grubunda daha fazla eksprese olduğu, başka şekilde ifade edildiğinde sağlıklı kontrollerde T allelinin fazla eksprese olup koruyucu

olduğu yönünde çalışmaları yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda ilginç olan diğer bir nokta, 2 allelden oluşan genotiplerin taşıdıkları 2. allele göre farklı riskleri aktardıklarıdır. MS riskini ortaya koyabilmesi için C alleli 2 C kopyayı da (resesif model) taşımalıdır. (CC vs CT+TT) Bu sonuç O'Doherty'nin 208 hastalık, 423 kontrollük USA çalışmasında da doğrulanmıştır (253). Başka bir ifade ile T alleli MS riskini düşürmek için tek bir T kopyasına ihtiyaç duymaktadır. Çünkü 2 kopyalı T, tek kopyalı T (dominant model) ile eşit riske sahiptir. (CT+TT vs CC)

Bizim çalışmamızda rs6897932 polimorfizminin sağlıklı kontrollerdeki minör allel sıklığı (minor allele frequency-MAF) , T alleli için: 0,21 olarak bulunmuştur. Bu değer İspanyol çalışmasında 0,275; Kuzey Amerikada yaşayan Avrupalı toplumda 0,265; Norveç ve İsveç grubunda 0,3; Avupa çalışmasında 0,26; Olmsted kohortunda 0,30 ve Belfast grubunda 0,264 bulunmuştur(250-256). Tüm bu çalışmalarda T allel taşıyıcılığının MS'den koruyucu olduğu ifade edilmiştir. Bunların aksine Alman populasyon çalışmasında IL 7RA polimorfizmi negatif olarak saptanmıştır.

Lundmark ve arkadaşları BOS'da değişmiş IL 7 RA ve ligandını göstermiş ancak periferik kandaki mononükleer hücrelerde bunu gösterememişlerdir. Gregory ve arkadaşları invitro deneyleri ile rs6897932'nin ekzon 6'daki alternatif bağlanmayı etkilediğini göstermişlerdir. C alleli taşıyan kopyalarda ekzon 6'nın atlanması T allel taşıyanlara oranla 2 kat fazladır. Bu sebeple rs6897932 polimorfizminde T allel taşıyanlar C allel taşıyanlara oranla membrana bağlı IL7 RA proteini , dolayısıyla çözünen formunu daha fazla üretirler. Çözünen formu IL 7RA 'nın daha düşük oranları hastalıktan daha koruyucudur.

Sonuç olarak IL7 RA, MS ilişkisi tamamen sonuçlandırılmamıştır. Yapılan çalışmalarda genomik varyantın diğer tipleri ortaya konulmalı, MS gibi kompleks hastalıklarda çok sayıda gen ve çevresel nedenler heterojeniteye katkıda bulunduğundan çok sayıda hasta ile çok sayıda toplum çalışması yapılmalıdır.

F. ÖZET

Multipl Skleroz (MS), patogenezinde genetik ve çevresel nedenlerin oynadığı düşünülen, santral sinir sisteminin (SSS), immün kökenli, lenfosit infiltrasyonu ve inflamasyonu ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki hassas dengenin, MS' de proinflamatuvar sitokinler lehine bozulduğu düşünülmektedir. Interlökin 7 (IL 7), stromal dokularda, timus ve kemik iliğinin epitel hücrelerinden eksprese olduğu bilinen pleotropik bir sitokindir. IL 7'nin, insan T hücresi gelişimi, periferdeki Matür T hücre proliferasyonu ve survisindeki esansiyel sitokin olarak önemi bilinmektedir. Ayrıca IL 7 'nin miyelin bazik protein ve myelin oligodendrosit glikoprotein üzerinde T hücre reaktivitesini arttırdığı bilinmektedir.

Bu çalışmada, IL 7 RA 'nin genetik bir faktör olarak MS immün patogenezindeki rolünü tespit etmek amacıyla, MS hastalarında IL 7 RA gen polimorfizmini araştırdık. Hasta grubunu S.B. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Multipl Skleroz Polikliniği'nde izlenmekte olan hastalar arasından seçilen 298 hasta oluşturdu. McDonald kriterlerine göre kesin MS tanısı almış 298 hastada (213 kadın, 85 erkek, ortalama yaş 37,2) ve 307 sağlıklı kontrolde (163 kadın, 144 erkek, ortalama yaş 29,3), insan IL 7 RA geninin tek nükleotid polimorfizmi (rs6897932) tarandı. Çalışmamızda, kontrol ve hasta gruplarının genotip frekansları Hardy-Weinberg Dengesine göre dağılmıştı. (Kontroller, $p:0,2$; Hastalar, $p:0,8$) Tablo 11'de görüldüğü gibi IL 7 RA rs6897932 polimorfizminde, genotip frekanslarında belirgin bir farklılık gözlemlendi. Bizim çalışmamızda C ve T allelleri arasında hasta ve kontrol gruplarında anlamlı fark gözlenmedi. Daha önce Alcina ve Lundmark'ın çalışmalarında C allelinin hasta grubunda daha fazla eksprese olduğu, başka şekilde ifade edildiğinde sağlıklı kontrollerde T allelinin fazla eksprese olup koruyucu olduğu yönünde çalışmaları yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda ilginç olan diğer bir nokta, 2 allelden oluşan genotiplerin taşıdıkları 2. allele göre farklı riskleri aktardıklarıdır. MS riskini ortaya koyabilmesi için C alleli 2 C kopyayı da (resesif model) taşımalıdır. (CC vs CT+TT) Bu sonuç O'Doherty'nin 208 hastalık, 423 kontrollük USA çalışmasında da

doğrulanmıştır. Başka bir ifade ile T alleli MS riskini düşürmek için tek bir T kopyasına ihtiyaç duymaktadır. Çünkü 2 kopyalı T, tek kopyalı T (dominant model) ile eşit riske sahiptir. (CT+TT vs CC)

Çalışmamızda rs6897932 polimorfizminin sağlıklı kontrollerdeki minör allel sıklığı (minor allele frequency-MAF) , T alleli için: 0,21 olarak bulunmuştur. Bu değer İspanyol çalışmasında 0,275, Kuzey Amerikada yaşayan Avrupalı toplumda 0,265, Norveç ve İsveç grubunda 0,3, Avrupa çalışmasında 0,26, Olmsted kohortunda 0,30 ve Belfast grubunda 0,264 bulunmuştur. Tüm bu çalışmalarda T allel taşıyıcılığının MS'den koruyucu olduğu ifade edilmiştir. Bunların aksine Alman populasyon çalışmasında IL 7 RA polimorfizmi negatif olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak IL7 RA, MS ilişkisi tamamen sonuçlandırılmamıştır. Yapılan çalışmalarda genomik varyantın diğer tipleri ortaya konulmalı, MS gibi kompleks hastalıklarda çok sayıda gen ve çevresel nedenler heterojeniteye katkıda bulunduğundan çok sayıda hasta ile çok sayıda toplum çalışması yapılmalıdır.

G-TABLO VE ŞEKİLLER

Tablo 1: MS İçin Ailesel Risk

Tablo 2: MS-İkiz Konkordans alışmaları,

Tablo 3: Multipl Skleroz klinik tipleri

Tablo 4: Multipl Sklerozda Prognozu Etkileyebilecek Faktörler

Tablo 5: Schumacher Kriterlerine Göre MS Tanı Kriterleri

Tablo 6: Poser Kriterlerine Göre MS Tanı Kriterleri

Tablo 7: Multipl Skleroz Hastalarının Demografik Verileri Ve Klinik Özelliklerinin Dağılımı

Tablo 8: Çalışmada Kullanılan Primer Seti Ve Optimum PCR Koşulları

Tablo 9: Gen Polimorfizmi İçin Amplifiye Edilen Ürün Büyüklüğü, Enzim Özellikleri Ve Kesim Ürünleri

Tablo 10: IL7 RA Polimorfizminin Her iki Grupta Alel Ve Genotip Frekansları

Şekil 1- RR MS

Şekil 2- PR MS

Şekil 3- SP MS

Şekil 4- PP MS

Şekil 5- Multipl sklerozda immun yanıtlar:

Şekil 6- EAE seyrinde nöroinflamasyon CD4+ T Hücreler :

Şekil 7- MS'da Demyelinizasyon Paternleri

Şekil 8-Mikroçevre

Şekil 9- MS' un başlangıcında ve seyrindeki süreçlerin birbirleri ile ilişkileri

H. KAYNAKLAR

1. Willer CJ, Herrera BM, Morrison KM, Sadovnick AD, Ebers GC; Canadian Collaborative Study on Genetic Susceptibility to Multiple Sclerosis. Association between microchimerism and multiple sclerosis in Canadian twins. *J Neuroimmunol.* 2006 Oct;179(1-2):145-51. Epub 2006 Jul 14
2. Noseworthy JH. Progress in determining the causes and treatment of multiple sclerosis. *Nature* 1999; 399: A40-7.
3. Christian Confavreux, Sandra Vukusic, Thibault Moreau and Patrice Adeleine. Relapse and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med:* 2000; 343: 1430-1438.
4. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. Multiple sclerosis in clinical practice. London: Martin Dunitz; 2003: 1-14, 31-53.
5. Rowland PL. Merrit's Neurology. Tenth edition. Philadelphia: Lipincott W.W; 2000: 773-792.
6. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. Neurology in clinical practice. Third edition. Boston: Butterworth H; 2000: 1431-1465.
7. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM et al. Axonal transection in the lesions of the multiple sclerosis. *N Engl J Med.*1998; 278-285.
8. Charcote J.1868. Comptes rendus des seances et memoires lus s la societe de biologie.
9. Charcote J.1868. Histologie de la sclerose en plaque. *Gazette des hopitaux.* 41: 554-566.
10. Charcote J.1877 Lectures on the diseases of the nervous system. The New Sydenham Society. London, United Kingdom. 157-222.
11. Wingerchuk DM, Luchinetti CF, Noseworthy JH. Multiple sclerosis: Current pathophysiological concepts. *Laboratory Investigation* 2001; 81: 263-281.
12. Rivers T.M, Sprunt D.H, and Berry G.P.1993. Observations on attempts to produce acute disseminated encephalomyelitis in monkeys. *J. Exp. Med* 58: 39-53.
13. Kabat EA, Glusman M, Knaub V. 1948. Quantitative estimation of the albumin and gamma globulin in normal and pathological cerebrospinal fluid by immunochemical methods. *Am.J.Med* 4: 653-662.
14. Kabatt EA, Freedman DA, Murray JP, Knaub V.1950. A study of the crystalline albumine, gamma globulin and the total protein in the cerebrospinal fluid of one hundred cases of multiple sclerosis and other diseases. *Am. J. Med. Sci.* 219: 55-64.
15. Zivadinov R, Iona L, Monti-Bragadin L et al. The use of standardized incidence and prevalence rates in epidemiological studies on multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 2003; 22: 65-74.
16. Acheson E 1977 Epidemiology of multiple sclerosis. *Br.Med.Bull.*33; 9-14
17. Tunalı G. Multipl skleroz'da tanı kriterleri. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi.* 2004;2:205-209.

18. Ebers G, Sadovnic AD. The geographic distribution of multiple sclerosis:A review. *Neuroepidemiology*1993;12;1-5
19. Kurtzke JK.A reassessment of the distribution of multiple sclerosis: Parts 1 and 2.*Acta Neurol Scand* 1975; 51: 110-137.
20. Öge AE.Temel ve Klinik Bilimler ders kitapları, Nöroloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2004: 508-552.
21. Pryse-Phillips, Castello F.The Epidemiology of Multiple Sclerosis. in:Cook SD ed. *Handbook of multiple sclerosis*.New York:Marcel Dekker publishing; 2001: 15-31.
22. Ebers G, Sadovnic AD.Epidemiology. In Patty DW,Ebers G, eds. *Multiple Sclerosis*.Philedelpia: Davis 1997: 5-28.
23. Gale CR.Migrant studies in Multiple Sclerosis. *Prog Neurbiol* 1995; 47: 425-28.
24. Kurtzke JF, Dean G, Botha DPJ.A method of estimating age at immigration of white immigrants to South Africa with an example of its importance. *S Afr Med J* 1970; 44: 663-9.
25. Dean G, Eilan M. Age at immigration to England of Assian and Carribean immigrants and the risk of developing multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1997; 63: 565-8.
26. Eichorst H.Veber infantile und hereditare multiple sklerosis. *Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 1896; 146: 173-92.
27. Mackey RP.The familial occurrence of multiple sclerosis and its implications. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1950; 28: 149-77.
28. Jersild C, Svejgaard A, Fog T.HLA antigens and multiple sclerosis.*Lancet* 1972; 2: 1240-41.
29. Natio S, Namerow N, Mickey M, Teraski P. Multiple Sclerosis:Association with HL-A3. *Tissue antigens*1972; 2: 1-4.
30. Sadvonick AD, Baird PA, Ward RH. Multiple Sclerosis:Updated risks for relatives. *Am J Med Genet* 1998; 29: 533-41.
31. Robertson NP, Fraser M, Deans J, Clayton D, Walker N, Compstons DAS.Age adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis *Brain* 1996; 119: 449-55.
32. Carton H, Vlietinck R, Debruyne J et all. Risks of multiple sclerosis in relatives of patients in Flanders, Belgium. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 329-33.
33. Montomoli C, Prokopenko I, Caria A et all. Multiple sclerosis recurrence risk for siblings in an isolated population of central Sardinia, Italy. *Genet Epidemiol* 2002; 22: 265-71.
34. Sadovnick AD, Bulman DE, Hashimoto L, D'Hooghe MB, Ebers GC. The influence of gender on the susceptibility to multiple sclerosis in sibships. *Arch Neurol* 1991; 48: 585-588.
35. Bulman DE, Sadovnick AD, Cripps J, Ebers GC. Age of onset in siblings concordant for multiple sclerosis. *Brain* 1991; 114: 937-50.
36. Sadvonick AD, Yee IML, Ebers GC, Risch NJ. The effect of age onset and parental disease status on sib risks for multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 50: 719-23.
37. Sadvonick AD, Yee IML, Ebers GC AND Canadian Collaborative Study Group. Factors influencing sib risks for MS. *Clin Genet* 2000; 58: 431-435.

38. Willer CJ, Dymment DA, Sadovnick AD, Risch NJ, Ebers GE. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis.:The Canadian Collaborative Study. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 12877-82.
39. Sadovnick AD, Baird PA. Multiple Sclerosis:Updated risks for relatives . *Am. J. Med. Gen.* 1988; 29: 533-541.
40. Dymment AD, Ebers GC, Sadovnick AD.Genetics of Multiple Sclerosis. *Lancet* 2004; 3: 104-113.
41. Ebers GC, Sadovnick AD, Risch NJ and the Canadian Collaborative Study Group. A genetic basis for familial agregation in multiple sclerosis. *Nature* 1995; 377: 150-151.
42. Sadovnick AD, Ebers GC, Dymment D, Risch J and The Canadian Collaborative Study Group. Evidence for the genetic basis of multiple sclerosis. *Lancet* 1996; 347: 1728-1730.
43. Galton F “History of Twins” in human faculty and its development. London: Mc Millan and Co 1883.
44. Curtis F, Speer H. Multiple sklerose und eranlange. *Z Gesamte Neurol Psychiatr* 1937; 160: 226-245
45. Thums K. Das Erblchkeitsproblem bei der multiple sklerose. *Munch Med Wochenschr* 1939; 86: 1634-38.
46. Macky RP, Myrianthopoulos NC. Multiple sclerosis in twins and their relatives: Final report. *Arch Neurol* 1966; 15: 449-62.
47. Ebers GC, Bulman DE, Sadovnick AD et all. A population –based study of multiple sclerosis in twins.*New Eng J Med* 1986; 315: 1638-42.
48. Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GPA et all. A population –based study of multiple sclerosis in twins Update. *Ann Neurol* 1993; 33: 281-85.
49. Dymment DA, Sadnovich DA, Ebers GC. Genetics of multiple sclerosis. *Hum Molec Genet* 1997; 6: 1693-98.
50. Schapira K, Poskanzer DC, Millar H.Familial and conjugal multiple sclerosis. *Brain* 1966; 86: 315-32.
51. Ebers GC, Sadvnick AD.The role of genetic factors in multiple sclerose susceptibility. *J Neuroimmnuol* 1994; 54: 1-17.
52. Robertson NP, O’Riordan JI, Chataway J et all.Offspring recurrence rates and clinical characteristics of conjugal multiple sclerosis. *Lancet* 1997; 349: 1587-90.
53. Ebers GC, Yee IML, Sadovnick AD, Duquette P AND The Canadian Collaborative Study Group.Conjugal Multiple Sclerosis:Population based prevalance and recurrence riski in off spring. *Ann Neurol* 200; 48: 927-931.
54. Olerup O, Hillert J. HLA class 2 –associated genetic susceptibility in multiple sclerosis :a critical evaluation. *Tissue antigens* 1991; 38: 1-15.
55. Sotgiu S, Rosati G, Saana A et all.Multiple sclerosis complexity in selected populations:The challenge of sardinia, insular Italy. *Eur J Neurol* 2002; 9: 1-13.
56. Jersild C, Hansen C, Svejgaard A, Fog T, Thomsen M.Histocompatibility determinants in multiple sclerosis with special reference to clinical course. *Lancet* 1973; 2: 1221-25.

57. Winchester RJ, Ebers GC, Fu SM, Espinosa L, Zabriskie J, Kunkel HG. B cell Alloantigen 7a in multiple sclerosis. *Lancet* 1975; 2: 84.
58. Fodgell A, Hillert J, Sachs C. The multiple sclerosis -and narcolepsy- associated HLA class2 haplotype includes DRB5*0101 allele. *Tissue Antigens* 1995; 46: 333-36.
59. Tiwaira JL, Teraskai PI. HLA and disease associations. New York Springer-Verlag, 1985.
60. Saruhan-Direskeneli G, Esin S, Baykan-Kurt B, Örnek İ, Vaughan R, Eraksoy M. HLA-DR and DQ associations with multiple sclerosis in Turkey. *Hum Immunol* 1997; 55: 59-65.
61. Lynch SG, Rose JW, Petajan JH. Discordance of T cell receptor in familial multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1991; 30: 402-410.
62. Hillert J, Leng C, Olerup O. No association with germline T cell receptor B chain alleles or haplotypes in Swedish patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 1999; 31: 141-147.
63. Wei S, Charmley P, Birchfield R, Concaanon P. Human T cell receptor Vb gene polymorphism and multiple sclerosis. *Am J Hum Gen* 1995; 56: 963-969.
64. Beall S, Biddison W, McFarlin D, McFarland H, Hood L. Susceptibility for multiple sclerosis is determined , in part , by inheritance of a 175-kb region of the TcR V beta chain locus and HLA class 2 genes. *J neuroimmunol* 1993; 45: 53-60.
65. Eppelen C, Jackel S, Santos E et all. Genetic predisposition to multiple sclerosis as revealed by immunoprinting. *Neurology* 1997; 41: 341-52.
66. Buhler MM, Bennets BH, Heard RNS, Stewart GJ. T cell receptor beta gene genotyping in australian relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2000; 6: 140-47.
67. Dymont DA, Steckly JL, Willer CL et all. CTLA-4 is not a susceptibility locus in canadian families. *J Neuroimmunol* 2002; 123: 193-198.
68. Eraksoy M, Hensiek A, Kurtuncu M, Akman-Demir G, Kılınc M, Gedizoğlu M, Petek-Balcı B, Anlar Ö, Kutlu C, Saruhan-Direskeneli G, İdrisoğlu H.A, Setakis E, Compston A, Sawcer S. A genome screen for linkage disequilibrium in Turkish Multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2003; 143: 129-32
69. Eraksoy M Multipl Skleroz'un Genetiği. *Türkiye Klinikleri Nöroloji* 2004; 3: 166-170.
70. Thompson AJ. Symptomatic management and rehabilitation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 22-27.
71. Thompson AJ. Symptomatic treatment in multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology* 1998; 11: 305-309.
72. Thompson AJ. Multiple sclerosis: symptomatic treatment. *J Neurol* 1996; 243(8); 559-565.
73. Rae-Grant AD, Eckert NJ, Bartz S, Reed JF. Sensory symptoms of multiple sclerosis: a hidden reservoir of morbidity. *Mult Scler* 1999;5: 179-183.
74. Lance JW. Symposium Synopsis. In: Spasticity: disordered motor control . (Young RR, Koella WP, eds). Chicago: Mosby Year Book, 1980: pp 485-494

75. Noth J. Trends in the pathophysiology and pharmacotherapy of spasticity. *J Neurol* 1991; 283: 131-139.
76. Eggenberger E. Neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. *Curr Opin Ophthalmol* 1996; 6: 19-29.
77. Halliday AM, McDonald WI, Muhsin J. Delayed visuel evoked response in optic neuritis. *Lancet* 1972; i: 982-985.
78. Kurne A, Karabudak R. Multipl Skleroz'da sıkça karşılaşılan semptomlar ve semptomatik tedavi prensipleri. *Nöroloji Türkiye Klinikleri* 2004; 3: 237- 243.
79. Muri RM, Meienberg O. The clinical spectrum of internuclear ophthalmoplagia in multiple sclerosis. *Arc Neurol* 1985; 42: 851-855.
80. Betts CD, D'Mellow MT, Fowler CJ. Urinary symptoms and the neurological features of bladder dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol Nerosurg Psychiatry* 1992; 55: 245-250.
81. Rao SM, Bernardin L, Leo GJ. Cerebral disconnection in MS: relationship to atrophy of corpus callosum . *Arc Neurol* 1989; 46. 918-920.
82. Grant I, McDonald WI, Trimble MR. Deficient learning and memory in early and middle phases of multiple sclerosis. *J Neurol Nerosurg Psychiatry* 1984; 47: 250-255.
83. Franklin GM, Heaton RK, Nelson LM. Correlation of neuropsychological and MRI findings in chronic progressive multipl sclerosis. *Neurology* 1988; 38: 1818-1826.
84. Matthews WB. Paroxysmal symptoms in multiple sclerosis. *J Neurol Nerosurg Psychiatry* 1975; 38: 617-623.
85. Clanet M. MS Forum. The Symptoms of Multiple Sclerosis and their Management procedding of the MS Forum-Modern Management Workshop. 1994.
86. Lauren B. Krupp. What causes MS-related fatigue. *Managing MS- related fatigue.* 6-10.
87. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 1996; 46: 907-911.
88. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, CarriereW, Baskerville J. The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989, 112: 133-146.
89. Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452.
90. Johnson MD, Lavin P, Whetsell WO. Fulminant monophasic multiple sclerosis, Marburg type. *J Neurol Nerosurg Psychiatry* 1990; 53: 918-921.
91. Schumacher GA, Beebe G, Kubler RF. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: Report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Annals of New York Academy of Science* 1965; 122: 522-68.
92. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of Neuology.* 1983; 13: 227-231.
93. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recomendated diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology.* 2001; 50: 121-127.

94. Pretorius PM, Quaghebeur G. The role of MRI in the diagnosis of MS. *Clin Radiol*. 2003; 58 (6): 434-448.
95. Giovannoni G, Silver NC, Good CD, Miller DH, Thompson EJ. Immunological time course of gadolinium-enhancing MRI lesions in patient with multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2000; 44(4): 222-228.
96. Miller DH, Grossman RI, Reingold SC, McFarland HF. The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis. *Brain* 1998; 121 (1): 3-24.
97. Bitsch A, Kuglmann T, Stadelmann C, Lassmann H, Lucchinetti C, Bruck W. A longitudinal MRI study of histopathologically defined hypointense multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 2001; 49(6): 793-796.
98. Hashemi RH, Bradley WG, Chen DY. Suspected multiple sclerosis: MRI imaging with a thin-section fast FLAIR pulse sequence. *Radiology* 1995; 196(2): 505-510.
99. Mathiesen HK, Langkilde AR, Larsson HB. Magnetic resonance and multiple sclerosis II. New diagnostic techniques. *Ugeskr Laeger* 2002; 18 (8): 1031-1036.
100. Wihatekar JN, Bashir K, Benveniste N. Cerebrospinal Fluid. In: Cook SD, ed. *Handbook of Multiple sclerosis*. New York : Marcel Dekker Publishing, 2001: 347-375.
101. İdiman F. Multipl Skleroz'da uyarılmış potansiyeller. *Nöroloji Türkiye Klinikleri*; 3: 197-202.
102. W.A.D. Anderson. *Sinir sistemi patolojisi*, 1990. 3. baskı, Nobel Tıp Kitabevi. 857-898.
103. Masterman T, Zhang Z, Hellgren D, Salter H, Anvret M, Lilius L, Lannfelt L, Hillert J. APOE genotypes and disease severity in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002; 8(2): 98-103.
104. Ertekin C. Hücresel Nöroloji'ye Kısa Bakış. *Nöroloji'de fizyopatoloji ve tedavi*. 1987. ss: 3-28. Bilgehan Matbaası.
105. Lucchinetti CF, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000; 47: 707-717.
106. Brück W, Porada P, Poser S, Rieckmann P, Hanefeld F, Kretschmar HA, et al. Monocyte/ macrophage differentiation in early multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 1995; 38: 788-796.
107. Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, Kuhlmann T, Bruck W. Acute axonal injury in multiple sclerosis: correlation with demyelination and inflammation. *Brain* 2000; 123: 1174-1183.
108. Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 1997; 120: 393-399.
109. Bjartmar C, Yin X, Trap BD. Axonal pathology in myelin disorders. *J Neurocytol* 1999; 28: 383-395.
110. Bjartmar C, Kidd G, Ransohoff RM. A real-time insight into disease progression and the role of axonal injury in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2001; 58: 37-40.
111. Keegan BM, Noseworthy JH. Multiple sclerosis. *Ann Rev Med* 2002; 53: 285-302.

112. Evangelou N, Esiri MM, Smith S, Palace J, Matthews PM. Quantitative pathological evidence for axonal loss in normal appearing white matter in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2000;3: 391-395.
113. Fu L, Matthews PM, De Stefano N. Imaging axonal damage of normal appearing white matter in multiple sclerosis. *Brain* 1998; 121: 103-113.
114. Lovas G, Szilagyi N, Majtenyi K, Palkovits M, Kolomy S. Axonal changes in chronic demyelinated cervical spinal cord plaques. *Brain* 2000; 123: 308-317.
115. Ge Y, Grossman RI, Udupa JK. Magnetization ratio histogram analysis of normal appearing gray matter and normal- appearing white matter in multiple sclerosis. *J Comput Assist Tomog* 2002; 26(1): 62-68.
116. Rovaris M, Bozzali M, Iannuci G. Assessment of normal appearing white and gray matter in patients with primary progressive multiple sclerosis: a Diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol* 2002; 59(9): 1406-1412.
117. Lucchinetti CF, Bruck W, Rodriguez M, Lassmann H. Distinct pattern of multiple sclerosis pathology indicates heterogeneity in pathogenesis. *Brain Pathol* 1996; 6: 259-274.
118. Clanet M, Fredrikson S. Pathology and clinical features of multiple sclerosis. *MS Forum* 2000; 3: 6-8.
119. Kalman B, Lublin FD. Immunopathogenic mechanisms in experimental allergic encephalomyelitis. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1993; 6: 182-188.
120. Stinissen P, Raus J, Zhang J. Autoimmune pathogenesis of multiple sclerosis. Role of autoreactive T lymphocytes and new immunotherapeutic strategies. *Critical Rew Immunol* 1997; 17: 33-75.
121. Onuki M, Ayers MM, Bernard CC, Orian JM. Axonal degeneration is an early pathological feature in autoimmune mediated demyelination in mice. *Microsc Res Tech* 2001; 52(6): 731-739.
122. Issazadeh S, Kjellen P, Olsson T, Mustafa M, Holmdahl R. Major histocompatibility complex-controlled protective influences on experimental autoimmune encephalomyelitis are peptide specific. *Eur J Immunol* 1997; 27: 1584-1587.
123. Devaux B, Enderlin F, Wallner B, Smilek DE. Induction of EAE in mice with recombinant human MOG, and treatment of EAE with a MOG peptide. *J Neuroimmunol* 1997; 75: 169-173.
124. Shanmugam A, Copie-Bergman C, Hashim G, Rebibo D, Jais JP, Bach JF, Tournier-Lasserre E. Healthy monozygous twins do not recognize identical T cell epitopes on the myelin basic protein autoantigen. *Eur J Immunol* 1994; 24: 2299-2303.
125. Martino G, Hartung HP. Immunopathogenesis of multiple sclerosis. The role of T cells. *Curr Opin Neurol* 1999; 12: 309-321.
126. Ralf AL, Klaus VT, Ralf G. EAE in genetically modified animals: identification of targets for pathogenesis and immunotherapy of multiple sclerosis. *J Mult Scler* 2002; 9(2)
127. Markovic-Plese S, McFarland HF. Immunopathogenesis of the multiple sclerosis lesion. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2001; 183: 257-262.

128. Weber F. Effects of auto-reactive T cells and cytokines in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Mult Scler* 2002; 9(2).
129. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes . *Nature* 1996; 383: 787-793.
130. Abbas AK, Lichtman AH. Cellular and molecular immunology. Philadelphia: Saunders; 2003: 298-317.
131. Hakamada-Taguchi R, Uehara Yoshio, Kuribayashi K, Numabe A. Inhibition of hydroxymethylglutaryl-Coenzyme A reductase reduces Th1 development and promotes Th2 development. *Circ Res* 2003; 93: 948-956.
132. Goverman J, Brabb T, Paez A, Harrington C, von Dassow P. Initiation and regulation of CNS autoimmunity. *Crit Rev Immunol* 1997; 17: 469-480.
133. Yong VW, Krekoski CA, Forsyth PA, Bell R, Edwards DR. Matrix metalloproteinases and the diseases of the CNS. *Trends Neurosci* 1998; 21: 75-80.
134. Chandler S, Miller KM, Clements JM, Lury J, Corkill D, Antony DC, et al. Matrix metalloproteinases, tumor necrosis factor and multiple sclerosis: An overview. *J Neuroimmunol* 1997; 72: 155-161.
135. Luster AD. Chemokines –chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Eng J Med* 1998; 338: 436-445.
136. Benveniste EN. Role of macrophages/microglia in multiple sclerosis and experimental allergic encephalomyelitis. *J Mol Med.* 1997;3: 165-173.
137. Cannella B, Raine CS. The adhesion molecule and cytokine profile of MS lesions. *Ann Neurol* 1995; 37: 424-435.
138. Duran I, Martinez-Caceres EM, Rio J, Barbera N, Marzo ME, Montalban X. Immunological profile of patients with primary progressive multiple sclerosis. Expression of adhesion molecules. *Brain* 1999, 122: 2297-2307.
139. McDonnell GV, McMillan SA, Douglas JP, Droogan AG, Hawkins SA. Serum soluble adhesion molecules in multiple sclerosis: raised s VCAM-1, s ICAM-1 and s E-selectin in primary progressive disease. *J Neurol* 1999; 246: 87-92.
140. Filippi M, Yousry T, Campi A, Kandziora C, Colombo B, Voltz R, et al. Comparison of triple dose versus standart dose gadolinium-DTPA for detection of MRI enhancing lesions in multiple sclerosis. *Neurology* 1996; 46: 379-384.
141. Michalowska-Wender G, Losy J, Wender M. Biological markers to confirm diagnosis and monitor the therapy in multiple sclerosis patients. *Folia Neuropathol* 2001; 39(1): 1-5
142. Adelman M, Wood J, Benzel I. The N-terminal domain of the myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) induces acute demyelinating experimental autoimmune encephalomyelitis in Lewis rat. *J Neuroimmunol* 1995; 63: 17-27.
143. Lorentzen JC, Issazadeh S, Storch M. Protracted, relapsing and demyelinating experimental autoimmune encephalomyelitis in DA rats immunized with syngeneic spinal cord and incomplete Freund's adjuvant. *J Neuroimmunol* 1995; 63: 193-205.
144. Prineas JW. The neuropathology of multiple sclerosis. In *Handbook of clinical neurology*. Ed by Koetsier JC NewYork Elsevier Science 1985; 47: 337-395.
145. Bieber A, Asakura K, Warrington A, Kaveri SV, Rodriguez M. Antibody mediated remyelination: relevance to multiple sclerosis. *Mult Scler* 2000; 6(2): 1-2.

146. Victor M, Ropper AH. Adams and Victor's principles of neurology. Seventh edition. New York: McGraw-Hill; 2001: 954-975.
147. Kronenberg M, Rudensky A. Regulation of immunity by self reactive T cells. *Nature* 2005; 435: 598-604.
148. Sakaguchi S. Regulatory T cells: key controllers of immunological self tolerance. *Cell* 2000; 101: 455-458.
149. Walker LS, Abbas AK. The enemy within: keeping self reactive T cells at bay in the periphery. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 11-19.
150. Marrack P, Kappler J, Kotzin BL. Autoimmune disease; why and where it occurs. *Nat Med* 2001; 7: 899-905.
151. Graca L, Chen TC, Le Moine A, Cobbold SP, Howie D, Waldmann H. Dominant tolerance: activation thresholds for peripheral generation of regulatory T cells. *Trends Immunol* 2005; 26: 130-135.
152. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. Immunological self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor α -chains (CD25) Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol* 1995; 155: 1151-1164.
153. Damoiseaux J. Regulatory T cells:back to future. *The Journal of Medicine* 2006; 64(1): 4-9.
154. Moller G. Do suppressor T cells exist? *Scand J Immunol* 1988; 27: 247-250.
155. Fukuhuma K, Sakaguchi S, Kuribayashi K. Immunological and clinical studies on murine experimental autoimmune gastritis induced by neonatal thymectomy. *Gastroenterology* 1988; 94: 274-283.
156. Shevach EM. Regulatory T cells. Introduction . *Semin Immunol* 2004; 16: 69-71.
157. Penhale WJ, Farmer A, Irvine WJ. Thyroiditis in T cell-depleted rats. Influence of strain, radiation dose, adjuvants and antilymphocyte serum. *Clin Exp Immunol* 1975; 21: 362-375.
158. Powrie F, Leach MW, Mauze S, Caddle LB, Coffman RL. Phenotypically distinct subsets of CD4+ T cells induce or protect from chronic intestinal inflammation in B-17 scid mice. *Int Immunol* 1993; 5: 146-171.
159. Suri-Payer E, Cantor H. Differential cytokine requirements for regulation of autoimmune gastritis and colitis by CD4(+) CD25(+) T cells. *J Autoimmun* 2001; 16: 115-123.
160. Seddon B, Mason D. Regulatory T cells in the control of autoimmunity: the essential role of transforming growth factor beta and interleukin 4 in the prevention of autoimmune thyroiditis in rats by peripheral CD4(+) CD45 RC- cells and CD4(+) CD8(+) thymocytes. *J Exp Med* 1999; 189: 279-288.
161. Baecher-Allan C, Brown JA, Freeman GJ, Hafler DA. Cd4(+) Cd25(high) regulatory cellss in human peripheral blood. *J Immunol* 2001; 4: 330-336.
162. Bruder D, Probst-Kepper M, Westendorf AM et al. Neurophilin-1: a surface marker of regulatory T cells. *Eur J Immunol* 2004; 34: 623-630.
163. Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4+ CD25+ regulatory T cells. *Nat Immunol* 2003; 4: 330-336.

164. Polanczyk MJ, Carson BD, Subramanian M, Afentolis AA, et al. Cutting edge: estrogen drives expansion of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cell compartment. *J Immunol* 2004; 173: 2227-2230.
165. Fu S, Zhang N, Yopp AC, Chen D, Mao M, Zhang H, Ding Y, Bromberg JS. TGF- β induces Foxp3⁺ T-regulatory cells from CD4⁺ CD25⁺ precursors. *Am J Transplant* 2004; 4: 1614-1627.
166. Seddon B, Mason D. Third function of the thymus . *Immunol Today* 2002; 21: 95-99.
167. Stephens LA, Mottet C, Mason D, Powrie F. Human CD4⁺ CD25⁺ thymocytes and peripheral T cells have immunosuppressive activity in vitro. *Eur J Immunol* 2001; 31: 1247-1254.
168. Bluestone JA, Abbas AK. Natural versus adaptive regulatory T cells. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 253-257.
169. Lan RY, Ansari AA, Lian ZX, Gershwin ME. Regulatory T cells: development, function and role in autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2005; 4: 351-363.
170. French Research Group (1992) *Ann. Neurol.* 32, 724–727.
171. Bammer, H., Schaltenbrand, G. & Solcher, H. (1960) *Dtsch. Z. Nervenheilkd.* 181, 261–279.
172. Bobowick, A. R., Kurtzke, J. F., Brody, J. A., Hrubec, Z. & Gillespie, M. (1978) *Neurology* 28, 978–987.
173. Cendrowski, W. S. (1968) *J. Med. Genet.* 5, 266–268.
174. Currier, R. D. & Eldridge, R. (1982) *Arch. Neurol. (Chicago)* 39,140–144.
175. Ebers, G. C., Bulman, D. E., Sadovnick, A. D., Paty, D. W., Warren, S., Hader, W., Murray, T. J., Seland, T. P., Duquette, P., Grey, T., et al. (1986) *N. Engl. J. Med.* 315, 1638–1642.
176. Gardner-Thorpe, C. & Foster, J. B. (1975) *J. Neurol. Sci.* 26, 361–375.
177. Heltberg, A. & Holm, N. (1982) *Lancet* 1, 1068 (lett.).
178. Kinnunen, E., Koskenvuo, M., Kaprio, J. & Aho, K. (1987) *Neurology* 37,1627–1629.
179. Kinnunen, E., Juntunen, J., Ketonen, L., Koskimies, S., Kontinen, Y. T., Salmi, T., Koskenvuo, M. & Kaprio, J. (1988) *Arch. Neurol. (Chicago)* 45, 1108–1111.
180. Mackay, R. & Myriantopoulos, N. (1966) *Arch. Neurol. (Chicago)* 15, 449–462.
181. Mumford, C. J., Wood, N. W., Kellar-Wood, H., Thorpe, J. W., Miller, D. H. & Compston, D. A. (1994) *Neurology* 44, 11–15.
182. Sadovnick, A. D., Armstrong, H., Rice, G. P., Bulman, D., Hashimoto, L., Paty, D. W., Hashimoto, S. A., Warren, S., Hader, W., Murray, T. J., et al. (1993) *Ann. Neurol.* 33, 281–285.
183. Thums, K. (1939) *Munch. Med. Wochenschr.* 86, 1634–1638.
184. Williams, A., Eldridge, R., McFarland, H., Houff, S., Krebs, H. & McFarlin, D. (1980) *Neurology* 30, 1139–1147.
185. Poser CM. Trauma to the central nervous system may result in formation or enlargement of multiple sclerosis plaques. *Arch Neurol.* 2000 Jul;57(7):1074-7, discussion 1078.

186. Poser CM. The relationship of MS to physical trauma and psychological stress: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000 Mar 28;54(6):1393
187. Poser CM. Physical trauma and multiple sclerosis. *Neurology*. 1994 Jul;44(7):1360-2; author reply 1362-4.
188. Poser CM. The role of trauma in the pathogenesis of multiple sclerosis: a review.
189. Kami A, Abramsky O. Association of MS with thyroid disorders. *Neurology* 1999;534:883-5.
190. Bitsch A., Briick W. MRI –Pathological Correlates In MS. *MS Forum. The International MS Journal* volum 8 Number 3. January 2002: 89-95.
191. *Principles of Neurology*. Adams RD, Victor M, Ropper AH. 6th edition. Mc Graw, New York, 1997.
192. *Mc Alpin's Multiple Sclerosis*. Compston A, Ebers G, Lassmann H, Mc Donald I, Matthews B, Wekerle H. 3rd edition. Churchill Livingstone, London, 1998.
193. *Handbook of Multiple sclerosis*. Cook SD. 3 ed. Ed. By: Marcel Dekler _nc. 2001.
194. Rao SM, Glatt S, Hammeke TA. Chronic progressive Multiple Sclerosis: Relationship between cerebral ventricular size and neuropsychological impairment. *Arch Neurol*, 1985; 42: 678-8
195. Krupp LB, Alvarez LA, La Rocca NG. Fatigue in MS. *Arch Neurol* 1988; 45: 435-437.
196. Bett CD, D'Mellow MT, Fowler CJ. Urinary symptoms and the neurological features of bladder dysfunction in Multiple Sclerosis. *J . Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992; 55: 245- 50.
197. Kurne, Karabudak, Aydın, Multipl Skleroz Patogenezinde Basamaklar-I: Nöroinflamasyonda Nörodejenerasyona, Steps in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis - I: From Neuroinflammation to Neurodegeneration / Original Review Article-Türk Nöroloji Dergisi 2006; Cilt:12 Sayı:1 Sayfa:5-13
198. Martino G, Furlan R, Brambilla E, Bergami A, Ruffini F, Gironi M, Poliani PL, Grimaldi LM, Comi G. Cytokines and immunity in multiple sclerosis: the dual signal hypothesis. *J Neuroimmunol* 2000; 109(1):3-9.
199. Hemmer B, Archelos JJ, Hartung HP. New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurosci*. 2002 Apr;3(4):291-301.
200. Platten M, Steinman L. Multiple sclerosis: trapped in deadly glue. *Nat Med*. 2005 Mar;11(3):252-3.
201. Martin R. Chapter 4: Immunology of Multiple Sclerosis. In: McDonald WI and Noseworthy JH (editors). *Multiple Sclerosis* 2.
202. Butterworth-Heinemann, *Blue Boks of Practical Neurology*, Elsevier, Philadelphia, 2003 : 33-58.
203. Sacca R., Cuff CA, Ruddle NH. Mediators of inflammation . *Curr Opin Immunol* 1997; 9: 851-857.
204. Martino G. How the brain repairs itself: new therapeutic strategies in inflammatory and degenerative CNS disorders. *Lancet Neurology* 2004; 3: 372-378.

205. Martino G, Adorini L, Rieckmann P, Hillert J, Kallmann B, Comi G, Filippi M. Inflammation in multiple sclerosis: the good, the bad, and the complex. *Lancet Neurology* 2002; 1: 499-509.
206. Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti C, Rodriguez M. Remyelination in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1997; 3: 133-136
207. Lucchinetti CF, Bruc W, Rodriguez M, Lassmann H. Distinct patterns of multiple sclerosis pathology indicate heterogeneity on pathogenesis. *Brain pathol* 1996; 6: 259-274.
208. Cartier L, Hartley O, Dubois-Dauphin M, Krause KH. Chemokine receptors in the central nervous system: role in brain inflammation and neurodegenerative diseases. *Brain Res Brain Res Rev.* 2005;48(1):16-42.
209. Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 1997;120:393-399.
210. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998;338: 278-285.
211. Kornek B, Storch MK, Weissert R, Wallstroem E, Stefferl A, Olsson T, Linington C, Schmidbauer M, Lassmann H. Multiple sclerosis and chronic autoimmune encephalomyelitis. A comparative quantitative study of axonal injury in active, inactive, and remyelinated lesions. *Am J Pathol* 2000; 157: 267-276.
212. Anthony DC, Miller KM, Fearn S, Townsend MJ, Opdenakker G, Wells GM, Clements JM, Chandler S, Gearing AJ, Perry VH. Matrix metalloproteinase expression in an experimentally-induced DTH model of multiple sclerosis in the rat CNS. *J Neuroimmunol* 1998; 87(1-2):62-72.
213. Bauer J, Huitinga I, Zhao W, Lassmann H, Hickey WF, Dijkstra CD. The role of macrophages, perivascular cells, and microglial cells in the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Glia* 1995; 15: 437-446.
214. Perry VH, Gordon S. Macrophages and microglia in the nervous system. *Trends Neurosci* 1988; 11: 273-277.
215. Piehl F, Lidman O. Neuroinflammation in the rat-CNS cells and their role in the regulation of immune reactions. *Immunol Rev* 2001; 184: 212-225
216. Bezzi P, Domercq M, Brambilla L, Galli R, Schols D, De Clercq E, Vescovi A, Bagnetta G, Kollias G, Meldolesi J, Volterra A. CXCR4- activated astrocyte glutamate release via TNF α : amplification by microglia triggers neurotoxicity. *Nat. Neurosci* 2001; 4(7): 702-710.
217. Nakajima K, Tohyama Y, Kohsaka S, Kurihara T. Ability of rat microglia to uptake extracellular glutamate. *Neurosci Lett* 2001; 307(3): 171-174.
218. Rossi DJ, Oshima T, Attwell D. Glutamate release in severe brain ischaemia is mainly by reversed uptake. *Nature* 2000; 403 (6767): 316-321.
219. Billiau A, Heremans H, Vandekerckhove F, Dijkmans R, Sobis H, Meulepas E, Carton H. Enhancement of experimental allergic encephalomyelitis in mice by antibodies against IFN γ . *J Immunol* 1988; 140 (5): 1506-1510.
220. Furlan R, Brambilla E, Ruffini F, Poliani PL, Bergami A, Marconi PC, Franciotta DM, Penna G, Comi G, Adorini L, Martino G. Intrathecal delivery of IFN- γ protects C57BL/6 mice from chronic progressive experimental autoimmune

- encephalomyelitis by increasing apoptosis of central nervous system-infiltrating lymphocytes. *J Immunol* 2001; 167(3): 1821-1829.
221. Aloisi F, Ria F, Adorini L. Regulation of T cell responses by central nervous system antigen presenting cells: different roles for microglia and astrocytes. *Immunol Today* 2000; 3: 141-147
 222. Kerschensteiner M, Gallmeier E, Behrens L, Leal VV, Misgeld T, Klinkert WE, Kolbeck R, Hoppe E, Oropeza-Wekerle RL, Bartke I, Stadelmann C, Lassmann H, Wekerle H, Hohlfeld R. Activated human T cells, B cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor in vitro and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation? *J Exp Med* 1999; 189(5):865-870.
 223. G Moalem, R Leibowitz-Amit, E Yoles, F Mor, IR Cohen and M Schwartz, Autoimmune T cells protect neurons from secondary degeneration after central nervous system axotomy, *Nat Med* 5(1999), pp. 49-55.
 224. Kotter MR, Setzu A, Sim FJ, Van Rooijen N, Franklin RJ. Macrophage depletion impairs oligodendrocyte remyelination following lysolecithin-induced demyelination. *Glia* 2001; 35: 204-212.
 225. Arnett HA, Mason J, Marino M, Suzuki K, Matsushima GK, Ting JP. TNF alpha promotes proliferation of oligodendrocyte progenitors and remyelination, *Nat Neurosci* 2001;4 : 1116-1122.
 226. Bieber AJ, Warrington A, Asakura K, Ciric B, Kaveri SV, Pease LR, Rodriguez M. Human antibodies accelerate the rate of remyelination following lysolecithin-induced demyelination in mice, *Glia* 2002; 37(3):241-249.
 227. Kuhlmann T, Lingfeld G, Bitsch A, Schuchardt J, Brück W. Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. *Brain* 2002; 125:2202-2212.
 228. Chang A, Tourtellotte W, Rudick R, Trapp B. Premyelinating oligodendrocytes in chronic lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002;346:165-73.
 229. Milagros Bassani Molinas M. Oligoclonal bands and antibody responses in multiple sclerosis. *J Neurol* 2002; 249: 375-89.
 230. Morris-Downes MM, Smith PA, Rundle JL, Piddlesden SJ, Baker D, Pham-Dinh D, Heijmans N, Amor S. Pathological and regulatory effects of anti-myelin antibodies in experimental allergic encephalomyelitis in mice. *J Neuroimmunol.* 2002;125(1-2):114-24.
 231. Kottis V, Thibault P, Mikol D, Xiao ZC, Zhang R, Dergham P, Braun PE. Oligodendrocyte-myelin glycoprotein (OMgp) is an inhibitor of neurite outgrowth. *J Neurochem.* 2002 Sep;82(6):1566-9.
 232. John GR, Shankar SL, Shafit-Zagardo B, Massimi A, Lee SC, Raine CS, Brosnan CF. Multiple sclerosis: re-expression of a developmental pathway that restricts oligodendrocyte maturation. *Nat Med.* 2002 Oct;8(10):1115-21. Epub 2002 Sep 23.
 233. Raine CS. Novel molecular mechanisms in MS. *Proceedings* 2004;4(4B): S316
 234. Evangelou N, Esiri MM, Smith S, Palace J, Matthews PM. Quantitative pathological evidence for axonal loss in normal appearing white matter in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 200; 47:391-395.

235. Kornek B, Storch MK, Bauer J, Djamshidian A, Weissert R, Wallstroem E, Stefferl A, Zimprich F, Olsson T, Linington C, Schmidbauer M, Lassmann H. Distribution of a calcium channel subunit in dystrophic axons in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain* 2001; 124:1114-1124
236. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 1998 Jan 29;338(5): 278-85.
237. Bauer J, Rauschka H, Lassmann H. Inflammation in the nervous system: the human perspective. *Glia* 2001; 36: 235-243
238. Kuhlmann T, Lingfeld G, Bitsch A, Schuchardt J, Brück W. Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. *Brain* 2002; 125: 2202-2212.
239. Griffiths I, Klugmann M, Anderson T, Yool D, Thompson C, Schwab HM, Schneider A, Zimmermann F, McCulloch M, Nadon N, Nave KA. Axonal swellings and degeneration in mice lacking the major proteolipidprotein of myelin. *Science* 1998; 280: 1610-1613.
240. Neumann H, Medana IM, Bauer J, Lassmann H. Cytotoxic T lymphocytes in autoimmune and degenerative CNS diseases. *TRENDS Neurosci* 2002; 25(6): 313-319.
241. Medana I, Martinic MA, Wekerle H, Neumann H. Transection of major histocompatibility complex class I induced neurites by cytotoxic T lymphocytes. *Am J Pathol* 2001; 159:809-815
242. Rivera-Quinones C, McGavern D, Schmelzer JD, Hunter SF, Low PA, Rodriguez M. Absence of neurological deficits following extensive demyelination in a class I-deficient murine model of multiple sclerosis. *Nat Med* 1998; 4: 187-193.
243. Smith KJ, Kapoor R, Hall SM, Davies M. Electrically active axons degenerate when exposed to nitric oxide. *Ann Neurol* 2001; 49:470-476.
244. Werner P, Pitt D, Raine CS. Multiple sclerosis: altered glutamate homeostasis in lesions correlates with oligodendrocyte and axonal damage. *Ann Neurol* 2001; 50: 169-180.
245. Kapoor R, Davies M, Blaker PA, Hall SM, Smith KJ. Blockers of sodium and calcium entry protect axons from nitric oxide-mediated degeneration. *Ann Neurol* 2003; 53: 174-180.
246. Raine C, Cannella B, Hauser S, Genain C. Demyelination in primate autoimmune encephalomyelitis and acute multiple sclerosis lesions: a case for antigen-specific antibody mediation. *Ann Neurol* 1999; 46: 144-160.
247. Comi G. From inflammation to degeneration: the lessons of clinical trials. *Neurol Sci* 2003; 24: S295-S297.
248. Altıntaş A.,Esen F.,Nöropsikiyatri Arşivi Dergisi 2008; 45(Özel Sayı):10-14
249. Altıntaş A,Kantarcı O,Siva A,Multiple sklerozda sitokinlerin rolü, Derleme
250. Alcina A, Fedetz M, Ndagire D, Fernández O ve ark, The T244I variant of the interleukin-7 receptor-alpha gene and multiple sclerosis. *Tissue Antigens.* 2008 Aug;72(2):158-61

251. Gregory SG, Schmidt S, Seth P, Oksenberg JR ve ark, Interleukin 7 receptor alpha chain (IL7R) shows allelic and functional association with multiple sclerosis. *Nat Genet.* 2007 Sep;39(9):1083-91. Epub 2007 Jul 29
 252. Weber F, Fontaine B, Cournu-Rebeix I, Kroner A, IL2RA and IL7RA genes confer susceptibility for multiple sclerosis in two independent European populations. *Genes Immun.* 2008 Apr;9(3):259-63. Epub 2008 Mar 20.
 253. O'Doherty C, Kantarci O, Vandebroek K IL7RA polymorphisms and susceptibility to multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2008 Feb 14;358(7):753-4.
 254. Booth DR, Arthur AT, Teutsch SM, Gene expression and genotyping studies implicate the interleukin 7 receptor in the pathogenesis of primary progressive multiple sclerosis. *J Mol Med.* 2005 Oct;83(10):822-30. Epub 2005 Aug 2.
 255. Zhang Z, Duvefelt K, Svensson Two genes encoding immune-regulatory molecules (LAG3 and IL7R) confer susceptibility to multiple sclerosis. *Genes Immun.* 2005 Mar;6(2):145-52
 256. Lundmark F, Duvefelt K, Iacobaeus E, Variation in interleukin 7 receptor alpha chain (IL7R) influences risk of multiple sclerosis. *Nat Genet.* 2007 Sep;39(9):1108-13.
 257. Hafler DA, Compston A, Sawcer S, Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med.* 2007 Aug 30;357(9):927-9
- 258.**