

**T.C**  
**Sosyal Sigortalar Kurumu**  
**Göztepe Eğitim Hastanesi**  
**Nöroloji Kliniği**  
**Şef : Dr. Nihal Işık**

**RELAPSİNG REMİTTİNG MULTİPL SKLEROZ' DA**  
**SERUM KOLESTEROL DÜZEYİ İLE**  
**MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME**  
**AKTİVASYONUNUN KARŞILAŞTIRILMASI**

**(Uzmanlık Tezi)**

**Dr. Zahide YILMAZ**

**İSTANBUL - 2004**

## ÖNSÖZ

Hastanemizde sağladığı çalışma ortamı ve katkıları için Başhekimimiz Dr. Hasan Erbil'e, asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, tezimin oluşturulmasında, içeriğinin düzenlenmesinde ve her aşamasındaki desteğinden ve içten tutumundan dolayı değerli hocam Klinik Şefim Dr. Nihal Işık'a, Şef Yardımcısı Dr. Sevda Gökçeer'e, eğitimime katkılarından dolayı Baş Asistan Dr. Taner Seleker'e, manevi desteklerinden dolayı Dr. Cüneyt Başbuğu, Dr. Oya Ulusan, Dr. Evin Akyüz'e, rotasyonlarımda eğitimime sağladıkları katkılarından dolayı İ.Ü. Çapa Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi, Marmara Üniversitesi Psikiyatri Kliniği ve SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Dahiliye Kliniğindeki hocalarıma, tezimdeki kan lipit değerlerinin değerlendirilmesinde yardımcı olan Biyokimya Kliniğine, tezimin önemli bir bölümünün gerçekleşmesinde bana yardımcı olan Nöroloji Kliniği hemşire ve personeline, klinik çalışmam süresince desteğini esirgemeyen asistan arkadaşlarıma ve sonsuz manevi desteklerinden dolayı kardeşim Suat'a ve aileme teşekkürü borç bilirim.

Dr. Zahide Yılmaz

## İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	1
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	3
•Tarihçe	3
•Epidemiyoloji	3
•Etyoloji, Patoloji ve Patogenez	5
•Klinik	15
•Tanı	18
•Klinik Gidiş	22
•Ayırıcı Tanı	25
•Beyin Lipitleri - Myelin Yapısı – Kolesterol Metabolizması	28
<b>MATERYAL VE METOD</b> .....	40
<b>BULGULAR</b> .....	43
<b>TARTIŞMA</b> .....	47
<b>SONUÇ</b> .....	53
<b>ÖZET</b> .....	54
<b>KAYNAKLAR</b> .....	56
<b>EK</b> .....	63

## KISALTMALAR

<b>MS</b>	: Multipl Skleroz
<b>SSS</b>	: Santral Sinir Sistemi
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>BOS</b>	: Beyin Omurilik Sıvısı
<b>EAE</b>	: Experimental Allerjik Ensefalomyelitis
<b>RRMS</b>	: Relapsing Remitting Multipl Skleroz
<b>SPMS</b>	: Sekonder Progresif Multipl Skleroz
<b>PPMS</b>	: Primer Progresif Multipl Skleroz
<b>RPMS</b>	: Relapsing Progresif Multipl Skleroz
<b>EDSS</b>	: Kurtzke Expanded Disability Status Scale
<b>TNF</b>	: Tümör Nekrozis Faktör
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>TGF</b>	: Transforming Growth Factor
<b>NAA</b>	: N-Asetil Aspartat
<b>APC</b>	: Antijen Sunan Hücre
<b>TCR</b>	: T Hücre Reseptörü
<b>MHC</b>	: Major Histokompatibilite Kompleksi
<b>Th</b>	: T Helper
<b>LFA</b>	: Lymphocyte Function-associated Antijen
<b>MMPs</b>	: Matrix Metalloproteinases
<b>KBB</b>	: Kan Beyin Bariyeri
<b>iNOS</b>	: İndüklenebilir Nitrik Oksit
<b>MBP</b>	: Myelin Basic Protein
<b>MOG</b>	: Myelin Oligodendrosit Glycoprotein
<b>MAG</b>	: Myelin-associated Glycoprotein
<b>PLP</b>	: Proteolipid Protein
<b>SSPE</b>	: Subakut Sklerozan Panensefalit
<b>TMEV</b>	: Theiler' s Murine Encephalomyelitis Virüs
<b>HTLV-1</b>	: Human T Cell Lymphotropic Virüs



<b>HHV-6</b>	: Human Herpes Virüs
<b>ADEM</b>	: Akut Dissemine Ensefalomyelitis
<b>NADPH</b>	: Nikotin Amid Adenin Dinükleotit Fosfat
<b>MTI</b>	: Magnetization Transfer Imaging
<b>MRS</b>	: Manyetik Rezonans Spektroskopi
<b>DWI</b>	: Diffusion Weighted Imaging
<b>fMRI</b>	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Imaging
<b>VLDL</b>	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>IDL</b>	: İntermediyer Dansiteli Lipoprotein
<b>LDL</b>	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>HDL</b>	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
<b>Apo</b>	: Apolipoprotein
<b>LCAT</b>	: Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz
<b>LPL</b>	: Lipoprotein Lipaz
<b>HL</b>	: Hepatik Lipaz
<b>CETP</b>	: Kolesterol Ester Transferaz Proteini
<b>İVMP</b>	: İntravenöz Metil-Prednizolon

## GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl Skleroz (MS), santral sinir sistemi (SSS)'nin en sık görülen, inflamatuvar demyelinizan hastalığıdır. Multifokal demyelinizan alanlar, aksonun nispeten korunması, oligodendrosit kaybı ve astroglial skar oluşumu ile karakterizedir. Ataklar ve kronik progresif tutulumla seyreden hastalıkta, belirtiler genellikle 20-40 yaşları arasında genç erişkinlik döneminde başlamaktadır. Nadiren çocukluk çağında veya 50 yaşından sonra da başlayabilir. 40 yaşın altındaki genç erişkinlerde, en sık özür lülük yapan nörolojik hastalıktır. Kadınlarda daha sık izlenmekte olup, kadın-erkek oranı:1.7:1'dir. Etiyolojisi kesin olarak aydınlatılamamıştır. Genetik yatkınlık, çevresel faktörler, otoimmün mekanizmalar ve bazı viral enfeksiyonların rol oynadığı düşünülmektedir. Tanı, karakteristik remisyon ve ataklar ile meydana gelen multipl bulgu ve semptomlara dayanılarak konmaktadır. Klinik tanısı kesin olmayan olgularda, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), uyarılmış potansiyeller ve beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi tanıyı destekleyen yöntemlerdir. Kesin bir tanı testi yoktur.

Multipl Skleroz, myelin yıkımı ile karakterize bir hastalıktır. Santral sinir sisteminde hem myelin kolesterol hem de lipit metabolizmasında değişiklikler saptanmıştır. Experimental allergic encephalomyelitis (EAE), MS' un deneysel hayvan modelidir. EAE' in aktif fazında hem plazma kolesterol seviyelerinde hemde kolesterol metabolitlerinin üriner sisteme salınmasında artış tespit edilmiştir. Ancak MS' da invivo olarak plazma lipit seviyeleri ile hastalığın aktivasyonu arasında bir ilişki olup olmadığı hakkında kesin bilgi yoktur. Hastalığın aktivasyonunu saptamada MRG' de kontrast tutulumu bize önemli bilgiler sağlamaktadır.

Biz bu çalışmada, Relapsing Remitting Multipl Skleroz (RRMS)' lu hastalarda plazma lipit seviyeleri ile kontrast tutan lezyon sayısı arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Bu nedenle hastalarda ayda bir, aynı gün içerisinde yapılan

kontrastlı kranial MRG, plazma lipit seviyeleri ve Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS)' ları karşılaştırdık. Ve hastalık aktivasyonu ile lipit seviyeleri arasındaki ilişkiyi saptamaya çalıştık.

## GENEL BİLGİLER

### TARİHÇE

Multipl Skleroz, yaklaşık 150 yıl önce tanımlanmıştır. 1800'lü yılların ilk yarısına ilişkin bilgi olmadığı için, MS yeni bir hastalık şeklinde yorumlanmıştır. Lidwina of Schiedam (1380-1433)' da, 18 yaşında yineleyici bir nörolojik hastalık tanımlanmıştır. Bundan sonraki 400 yıl, benzer bir tablo bildirilmemiştir. 1824' de Olliver' in bildirisi sunulmuştur. Bundan kısa bir süre sonra Carswell, patolojik anatomi atlasında bir MS olgusu sunmuştur. Daha sonra, Cruveilhier, klinik olgu sunumları ile birlikte MS' un tüm patolojik tanımlarını atlasında basmıştır. Frerichs, Valentiner, Turck, Rokitansky ve Rindfleisch, konuya önemli katkılarda bulunmuşlardır (45,57). 1866' da Vulpian, tanımlanan bu patolojik tabloya "sclerose en plaque" adını önermiştir. 1868' de Jean Martin Charcot, MS' un farklı ve özgün bir tablo olduğu konusunda en önemli rolü oynamıştır. Charcot, ayrıca hastalığın klinik spektrumu ve histolojik görünümünü de tanımlamış; inflamasyon ve myelin kaybının temel histopatolojik görünüm olduğuna dikkat çekmiştir. Pierre Marie 1884' de ilk kez MS' un infeksiyöz bir nedeni olabileceğini öne sürmüştür. Bu hipotez hala tartışmalıdır. Demyelinizan hastalıkların anlaşılması konusunda önemli bir adım, 1935' de "deneysel allerjik ensefalomyelit" (EAE)' in Rivers tarafından tanımlanmasıyla atılmıştır. İzleyen yıllarda değişik tiplerde demyelinizan hastalıklar tanımlanmıştır (45,57).

### EPİDEMİYOLOJİ

Multipl skleroz kadınlarda daha sık izlenmekte olup, kadın-erkek oranı 1.7:1'dir (47). Belirtiler genellikle genç erişkinlik döneminde yani 20-40 yaşları arasında başlamaktadır (49). Genellikle 15-50 yaşları arasında sık görülen hastalıkta belirtiler, çocukluk çağında ya da 50 yaşından sonra da başlayabilir.

Multipl Skleroz, beyaz ırkta ve Avrupa kökenlilerde siktir. Prevalans, ekvatorndan uzaklaştıka, kutuplar dışında orantılı bir şekilde artar. Multipl skleroz görülme sıklığı yönünden dünyada yüksek, orta ve düşük görülme bölgeleri tanımlanmıştır. Yüksek sıklıkta grlen yerler Kuzey Avrupa, İsrail, Kanada, Kuzey Amerika, Yeni Zelanda, Güneydoğu Avustralya olup prevalans 30/100.000 üzerindedir (48,49). Orta grupta Avustralya, Güney Amerika, Güneybatı Norveç, Kuzey İskandinavya Ukrayna, Güney Afrika olup, prevalans 15-25/100.000' dir. Düşük sıklıkta grlen yerler ise Asya, Afrika, Güney Amerika' nın kuzeyi olup prevalans 5/100.000' nin altındadır (47). Türkiye' de yapılmış resmi bir prevalans çalışması bulunmamaktadır. Türkiye hastalığın sık görüldüğü Kuzey Avrupa ile nispeten seyrek görüldüğü Asya arasında bir ara bölgede yer almaktadır. Çevre faktörlerinden söz edilmekle birlikte etnik yatkınlık önem taşımaktadır. MS' a yakalanma riskinde gç yaşı önem taşımaktadır. 15 yaşından önce riskli bir bölgeden, düşük riskli bir bölgeye gç edildiğinde MS riski azalmaktadır. Bu yaşdan sonra gç, riski etkilememektedir. 15 yaşından önce düşük riskli bir bölgeden, yüksek riskli bir bölgeye gç ise MS riskini artırmaktadır (45).

Multipl sklerozda genetik faktörlerin yatkınlığı gösterilmektedir. Hastaların %20' sinde ailede en az bir multipl skleroz hastası bulunmaktadır. Monozigot ikizlerde geçiş %25-30, dizigot ikizlerde %2-5' dir (55,47). Multipl sklerozlu hastaların 1. derece akrabalarında %1.5-2.5 oranında multipl skleroz görülmektedir. HLA-DR2 allellere sahip olanlar 3-4 kat fazla multipl skleroz riski taşımaktadır. Yapılan çalışmalarda; sınıf II doku grubu kompleksi allelleri DR15,DW2 ve DQ6 ve aynı bağlantı grubu içerisinde tümör nekrozis faktör (TNF)- alfa'yı kodlayan gen arasında bir bağlantı ortaya konmuştur (35,48). MS, artık kompleks genetik hastalık kategorisinde tanımlanmaktadır.

Kompleks bir genetik hastalık olarak multipl sklerozda;

1. Etiyolojik heterojenite
  - Aynı genler, farklı fenotipler
2. Genetik heterojenite
  - Farklı genler, aynı fenotipler
3. Bilinmeyen genetik parametreler
  - Tek veya multipl genler
  - Kalıtımda dominant veya resesif geçiş
  - İnkomplet penetrans
4. Gen-gen etkileşimleri
5. Post genomik mekanizmalar
6. Tanımlanmamış çevresel faktörler düşünölmektedir (55).

## **ETYOLOJİ, PATOLOJİ, PATOGENEZ**

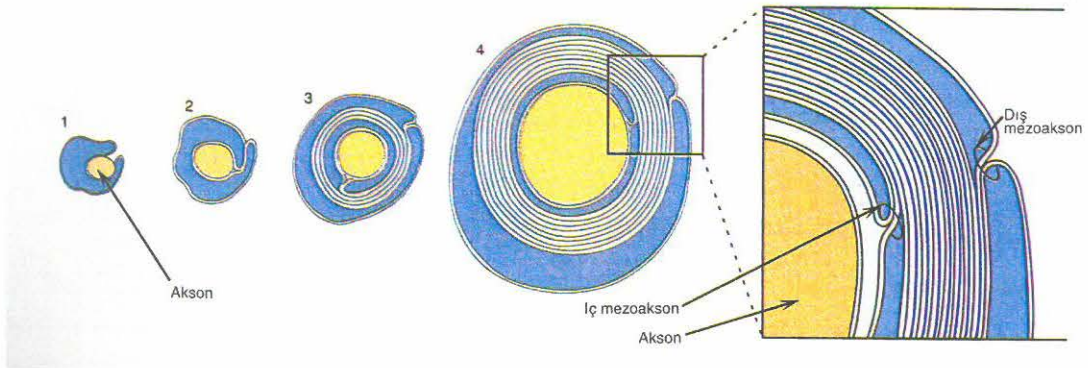
Multipl sklerozun nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik yatkınlık, çevresel faktörler, otoimmün mekanizmalar ve bazı viral enfeksiyonların rol oynadığı düşünölmektedir (48).

### **Patoloji ;**

MS' un geçtiği SSS' deki hücre ortamını tanımak gerekir. SSS' de nöronlar ve glial hücreler olmak üzere iki tip hücre vardır. Nöronlar, sinir sisteminin temelini oluşturmaktadır. İmpuls iletimin sağlayan nöron, hücre gövdesi ve uzantılarından meydana gelir. Bu uzantılardan kısa olanlara dentrit adı verilir. Bir nöronun çok sayıda dentriti olabilir. Dentritler, impulsun hücre gövdesine doğru iletilmesini sağlar. Nöronun akson uzantısı tektir ve impulsu gövdeden perifere doğru iletir. Aksonlar myelin kılıfı denilen bir zarla kuşatılmıştır. Myelin kılıfı, SSS'de oligodendroglialar tarafından yapılmaktadır (65,57).

İkinci grup hücreler ise glia veya nöroglialardır. Glial hücreler nöronların çalışmaları için gerekli olan tüm desteği ve metabolik ortamı sağlayan hücrelerdir. Mikroglialar, makroglialar (astrozitler, oligodendroglialar) ve ependimal hücrelerden meydana gelmektedir. Mikroglialar (makrofajlar), doku debritletlerini fagosite eder ve içine aldığı materyali sindirir. SSS' de antijene karşı reaksiyon meydana gelmesi için, antijenin T hücresi tarafından tanınması gerekir. Bunun için antijenin, CD4+ T hücresine, makrofaj gibi antijen sunan bir hücre tarafından sunulması gerekir. Makrofajlar, partiküler antijenleri fagosite eder ve antijene ait peptitleri sunar. Ayrıca makrofajlardan, sitotoksik substratlar, protein parçalayan enzimler, sitokin ve kemokinler, serbest radikaller salgılanabilir ve bu da diğer inflamatuvar hücrelerin uyarılarak doku zedelenmesine neden açabilir. Makroglialar (astrozitler ve oligodendroglialar), SSS' nin destek hücreleridir. Astrozitler en büyük glial hücrelerdir. Nöron-kapiller arasında materyal taşınmasından sorumludur. Oligodendroglialar nöron çevresinde bulunur. Astrozitlere göre daha küçüktür. SSS' de myelin yapımından sorumludur (66,57).

Myelin tabakasının gelişimi, oligodendroglialının sitoplazmik amfibik devinimleri ile lamellar biçimde aksonu çepeçevre sarması şeklinde meydana gelir. Önce akson oligodendroglialının içine gömülür ve oligodendroglialının yüzeyel zarından mesoaksonal divertikülüm meydana gelir. Akson ve oligodendroglia hücresi büyüdükçe, divertikül uzar ve spiral şeklinde akson etrafında döner. Böylece çok laminalı myelin kılıfı meydana gelir (66).



Şekil 1 : Myelin kılıfının oluşumu. Aksonu saran oligodendroglia hücrelerinin plazma zarları, aksonun etrafında rotasyonla birbirini saran, kalın konsantrik tabakalar yapar (71).



Multipl sklerozun patolojisindeki tanımlarda, myelin kaybı ve aksonal hasar önemli yer tutmaktadır. Diğer bir anahtar kelime inflamasyondur. İnflamasyon temel olarak perivenülerdir. Esas olarak lenfosit ve makrofajların yer aldığı hücrenel aracılı immün yanıt söz konusudur. Ayrıca multipl skleroz plaklarında astrogliazis de izlenmektedir (45,47).

Akut multipl skleroz plaklarında aktif myelin hasarının bulguları vardır. Aktif myelin hasarında, perivenüler inflamasyonla beraber myelin yıkımına neden olan makrofajlar önem kazanmaktadır. Son zamanlarda yazarlar erken lezyonlarda bile aksonal hasarın derecesine dikkat çekmektedirler (56). Erken aksonal hasarın bulguları, tedavi stratejilerinin gelişmesinde önemli yer tutmaktadır. Multipl sklerozun seyri sırasında, erken dönemde atrofinin MRG ile ölçüm bulguları önemli bir doku kaybını desteklemektedir. Ancak günümüzdeki ölçümler, doku kaybına myelin hasarı, aksonal hasar veya her ikisinin de neden olup olmadığını ayırmamıza izin vermemektedir. Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS), nöronal disfonksiyonun bir göstergesi olan N-Asetil Aspartat (NAA)'daki değişiklikler, multipl skleroz lezyonlarında da görülmektedir. Tüm evrelerde lezyonlarda nöronal fonksiyon değişiklikleri söz konusudur. İlgi çekici olan, olan bu değişikliklerin her zaman irreversible olmamasıdır. NAA'ın nöronal destrüksiyonun değil, disfonksiyonun bir göstergesi olduğu düşünülmektedir. Kronik multipl skleroz lezyonlarında inflamasyon az, astroglial skar daha fazladır (45).

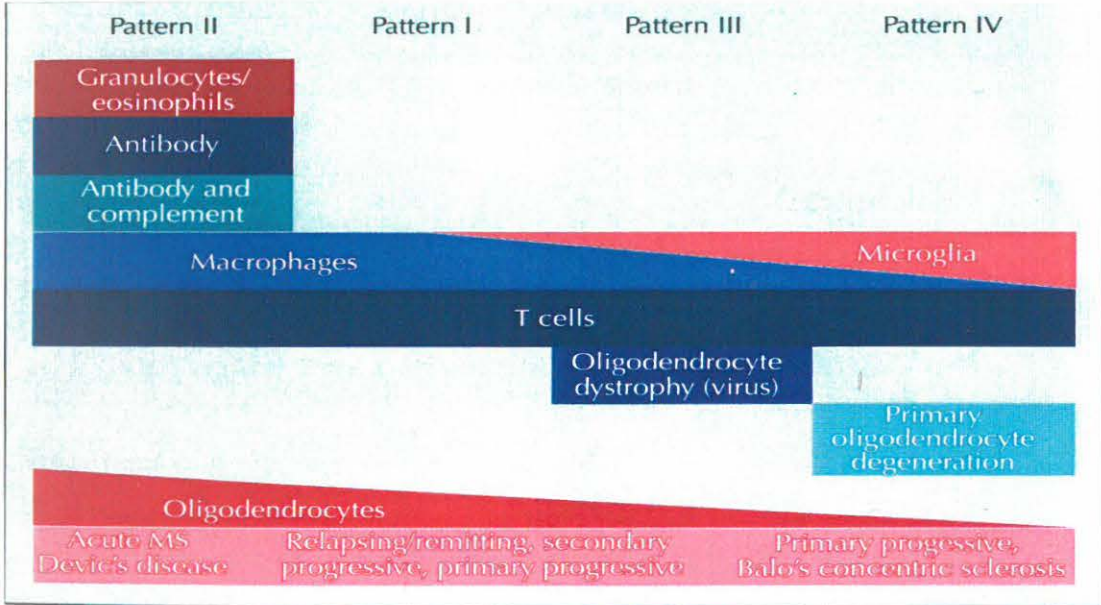
Multipl skleroz santral sinir sisteminde beyaz maddenin bir hastalığıdır. Ancak günümüzdeki manyetik rezonans görüntüleme-nöropatolojik çalışmalar, kortikal gri maddeye yakın lezyonların da yaygın olduğunu göstermektedir (45).

Multipl sklerozda patolojik olarak 4 patern gözlenmiştir (45,17).



Tablo 1 : Multipl sklerozda patolojik paternler

	PATERN			
	I	II	III	IV
T hücreleri	+++	++	++	++
Makrofajlar	++	++	++	+++
Kompleman/IgG	-	++	-	-
Demyelinizasyon	Perivenöz keskin sınırlı lezyon	Perivenenöz keskin lezyon	Nonperivenöz konsantrik lezyon	Perivenöz keskin sınırlı lezyon
Oligodentrosit kaybı	Değişken	Değişken	Belirgin	Belirgin
Oligondrosit apoptozisi	-	-	++	-
Remyelinizasyon	++	++	-	-



Şekil 2 : MS' un immünojenetik spektrumu (46).

En sık sırasıyla tip II, III, I, IV paternleri izlenir. Tip I ve II paternleri, akut multipl skleroz hastalarında yaygındır. Bu hastalarda demyelinizasyon alanları, keskin demarkasyon hattı gösterir. Tip II paterni, kronik multipl skleroz hastalarında pek görülmez. Genellikle hastalık süresi kısa olan hastalarda görülmektedir. Tip III paterni, hastalık başlangıcındaki birkaç hafta içinde elde edilen biopsi ya da otopsi materyelinde saptanır. Bu özellik Tip III paterninin, başlangıç patolojisi olduğunu

düşündürmektedir. Tip IV paterni, en az izlenmektedir. Yapılan bir çalışmada sadece 3 vakada izlenmiş ve hepsi de klinik gidiş olarak primer progresif gidişe sahip hastalar olarak saptanmıştır. Tip I ve Tip II paternlerinde, oligodendrositler korunmuşken Tip III ve Tip IV paternlerinde, oligodendrosit harabiyeti yaygın ve yoğundur (45,17).

### Patogenez;

Multipl skleroz hastalığında patogenez, kesin olarak belirlenememiştir. Bu durum, multipl skleroz hastalığının nedeninin tam bilinmemesinden kaynaklanmaktadır.

Experimental allergic encephalomyelitis, multipl sklerozun bir hayvan modelidir ve santral sinir sisteminde inflamasyon ve demyelinizasyon ile gitmektedir (45). Klinik gelişimi ve patolojik tablosu multipl skleroza benzemektedir. EAE, myelin antijen inokulasyonu ile meydana getirilmektedir. Hastalığı oluşturan neden bilinmemektedir. MS' da ise tetikleyen neden bilinmemektedir. Yeni bulgular hem MS hem de EAE' in patogezinde, santral sinir sistemine karşı antikörlerin benzer role sahip olduğunu göstermiştir (45,2,3).

Tablo 2: EAE ve Multipl sklerozun' un özelliklerinin karşılaştırılması

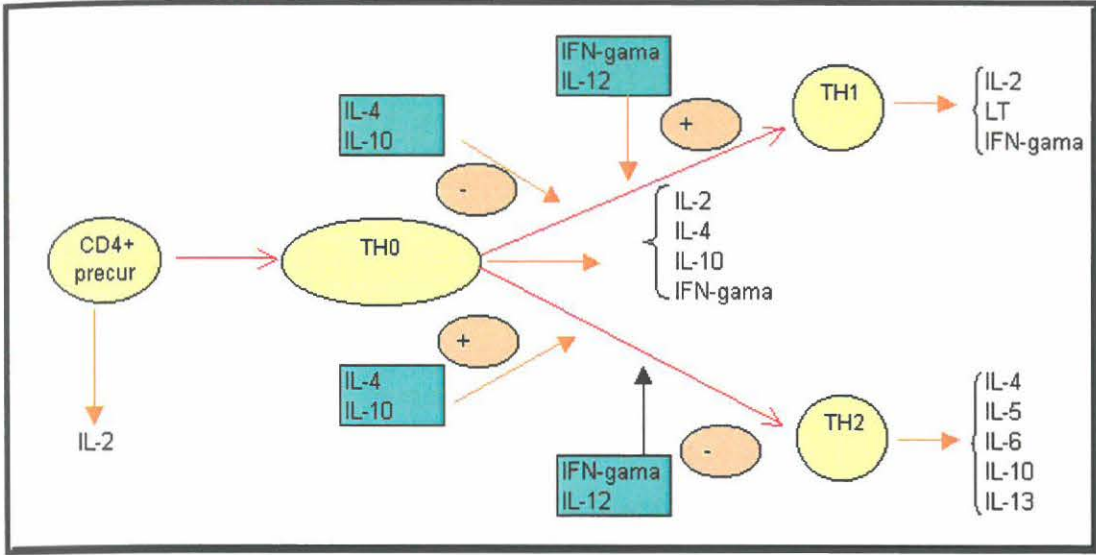
	EAE	MS
Santral sinir sistemi bulguları	+++	+++
Tekrarlayan hastalık	++	+++
Perivasküler inflamasyon	+++	+++
Demyelinizasyon	+ → +++	+++
Antikor aracılı demyelinizasyon	++	++
Remyelinizasyon	++	++
Oligodendrosit kaybı	-	+ → +++
İmmunojen	MBP, PLP,Myelin,Oligodendrosit,Glikoprotein	Bilinmiyor
Genetik predispozisyon	++	++
MHC ilişkisi	++	++
T hücre heterojenitesi	+	+
Mikrobiyal yol açma	+	++
Sitokin etkileri	++	?, +
İmmunomodulasyona cevap	+++	++ → +++

+ = Hafif ilişki, ++ = Orta derecede ilişki, +++ = Güçlü ilişki, ? = Ters cevap.

## **Multipl Sklerozun Potansiyel İmmunopatogenetik mekanizmaları**

1. SSS antijenlerine karşı hücresele aracıli reaksiyon
2. Myelinin nonspesifik inflamasyonu
3. Myelin veya oligodendrosit üzerine viral etki
4. Mikroorganizma ile moleküler benzerlik (45)

MS' un immün patogezinde T lenfositlerine odaklanılmaktadır (45,49,7). T lenfostleri CD4+ ve CD8+ T hücreleri olarak ikiye ayrılmaktadır. CD8+ hücrelerinin MS' daki rolü bilinmemektedir. Antijen ile antijen sunan hücre (APC)' in karşılaşması sonucu Nötr CD4+ T hücreleri, T helper (Th) hücrelerine dönüşür. CD4+ T hücrelerinin aktivasyonu için, T hücre reseptörleri (TCR) ile major histokompatibilite kompleksi (MHC) klas-II molekülü APC' nin karşılaşmasına ihtiyaç vardır. TCR-antijen-MHC klas-II molekülüleri, trimoleküler kompleks olarak bilinir (61). Th hücreleri, MHC klas-II molekülüleri ile sunulan peptitleri tanırlar. MHC klas-II molekülüleri, dentritik hücreler, makrofajlar gibi profesyonel antijen sunan hücrelerde bulunurlar. MHC klas-II antijenleri, bazı patolojik durumlarda da normalde bulunmadıkları hücre yüzeyinde belirebilirler (52). CD4+ T hücreleri, en az 2 farklı Th hücrelerine dönüşür. Th 1 hücreleri proinflamatuvar immüniteye, Th 2 hücreleri ise humoral immüniteye aracılık eder. Th 1 hücreleri, interlökin-12 (IL-12), IL-2, interferon (INF) gama, tümör nekrozis faktör (TNF) alfa salgılar. INF gama, Th 1 gelişimini artırır, Th 2 çoğalmasını azaltır. Th 1 hücreleri, salgıladıkları bu sitokinler ile inflamasyonu artırır. Th 2 hücreleri ise IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, IL-16, transforming growth factor (TGF)-beta salgılar (6,4,13,35,60,63). Th 2 hücrelerinin salgıladığı bu sitokinler ile B hücrelerinin sayısı artar ve nötralizan antikor (IgG 1) meydana gelir. Th 2 hücreleri, Th1 hücrelerinin etkilerini antagonize eder. Böylece akut ve kronik inflamasyonu azaltırlar. Bu ters regülasyon farklı sitokin salınımından dolayıdır (45,5).



Şekil 3 : CD4+ prekürsor hücrelerinden TH 1 ve TH 2 hücrelerinin meydana gelmesi (52,554).

Nötr CD4+ T hücrelerinin (IL-2 salgılayıp, IL-4 veya INF-gama salgılamayan hücreler), Th 1 veya Th 2 hücrelerine dönüşümünü birkaç faktör etkilemektedir. Bu faktörler, APC' nin tipi, kostimülatör moleküller ve Nötr CD4+ T hücre aktivasyonunun erken evresinde çevresel faktörlerdir. Bu şekilde Th hücrelerinin gelişmesi, uygun immun cevabın meydana gelmesini sağlar. Sistemin regülasyonunun bozulması ile, Th 1 ve Th 2 hücrelerinin dengesinin bozulması inflamatuvar doku yıkımına neden olur (1).

Periferik dolaşımda CD4+ T hücrelerinin nedeni bilinmeyen sensitizasyonu meydana geldikten sonra, T lenfositleri yüzeylerindeki "lymphocyte function-associated antigen" (LFA)-1 proteini ile endotel yüzeyindeki adezyon moleküllerine (ICAM-1, VCAM-1) bağlanır. (LFA-1 lökosit yüzeyinde bir integrindir) (35). Bu hücre-hücre bağlantısı, T lenfositlerinin santral sinir sistemine infiltre olması için en önemli basamaktır. Endotele tutulan T lenfositleri, SSS parankimine geçmek için beyin venüllerinin bazal membranını geçmek zorundadır. T hücrelerinin biyolojik membranlardan migrasyonunda matrix metalloproteinases (MMPs) gibi proteolitik enzimler önemli rol oynar (35,37,13). MMPs' in önemli fonksiyonları proinflamatuvar sitokin artışı, ekstrasellüler matriks proteinlerinin harabiyeti ile kan beyin bariyeri



(KBB)' nin açılması, hücre göçü ve direk myelin harabiyetidir. MS' da kan mononükleer hücrelerinde MMP-3, MMP-9 artışı gösterilmiştir. Böylece T lenfositleri, KBB'ni kolayca geçer. SSS' de makrofaj veya mikroglial hücreler gibi antijen sunan hücrelerde de antijene karşı reaksiyon meydana gelir (6). Th 1 hücreleri, IL-2, INF gama, TNF alfa ve diğer kemokin ve sitokinleri salgılar. KBB' i bozular. Mikroglia, astrositler ve B hücreleri aktive olur (13). EAE' de, TNF alfa ve INF gama artışı ile "indüklenebilir nitrik oksit sentaz" (iNOS)' da artış meydana geldiği saptanmıştır. iNOS enzimi astrositlerden salgınır (36). NO yapımı ile sonuçlanan bu olay da santral sinir sisteminde sitotoksik etkiye sahiptir. NO' in invitro olarak aksonlarda hasara yol açtığı saptanmıştır (13). Sonuçta myelin ve oligodentrositler hasarlanır ve demyelinizasyon meydana gelir.

Yapılan çalışmalarda, MS' un aktivasyon göstergesi olarak, myelin basic protein (MBP)' e karşı antikorlar, BOS' da MBP' nin varlığı, serum ve BOS' da VCAM-1, ICAM-1, PECAM-1' in konsantrasyonlarının kullanılabilceği ifade edilmektedir (11,9,10).

MS' lu hastalarda hem periferik dolaşımda hem de BOS' da aktive T lenfosit sayısında artış saptanmaktadır (45,48). T hücre supresyon fonksiyonunda azalma saptanmıştır. Supressor hücre sayısında azalma, immun komponent hücrelerinin aktivasyonunda artış hiperimmun bir durumun oluşmasına yardım eder. Buna rağmen santral sinir sistemi otoreaktivitesine yol açan defekt hala bilinmemektedir. İmmun fonksiyon, immun hücreli komponentler ve immunolojik marker molekülleri üzerine bir çok çalışma yapılmıştır. Ancak hiçbirisi MS' un immunolojik yapısını açıklamaya yetmemiştir.

Mikroglia ve makrofajlar, MS ve EAE' de inflamatuvar infiltratta önemli bir komponenttir. Makrofaj ve mikrogliaların nörotoksik etkisi, invitro olarak tanımlanmıştır. Makrofaj ve mikroglialar, proinflamatuvar sitokin ve serbest radikallerin yapımından sorumludur (13). Ama MS ve EAE' de nörodejenerasyondaki rolleri hala bilinmemektedir.

Son zamanlarda MS' un patogenezinde, antikörlerin rolü üzerinde durulmaktadır. EAE' de, antikörlerin demyelinizasyonda önemli bir role sahip oldukları gösterilmiştir. EAE, hem beyin dokusu hem de spesifik myelin proteini enjeksiyonu ile oluşturulur. Bu spesifik myelin proteinler; myelin oligodendrosit glycoprotein (MOG), myelin basic protein (MBP), myelin-associated glycoprotein (MAG), proteolipid protein (PLP)' dir (12,8,60).

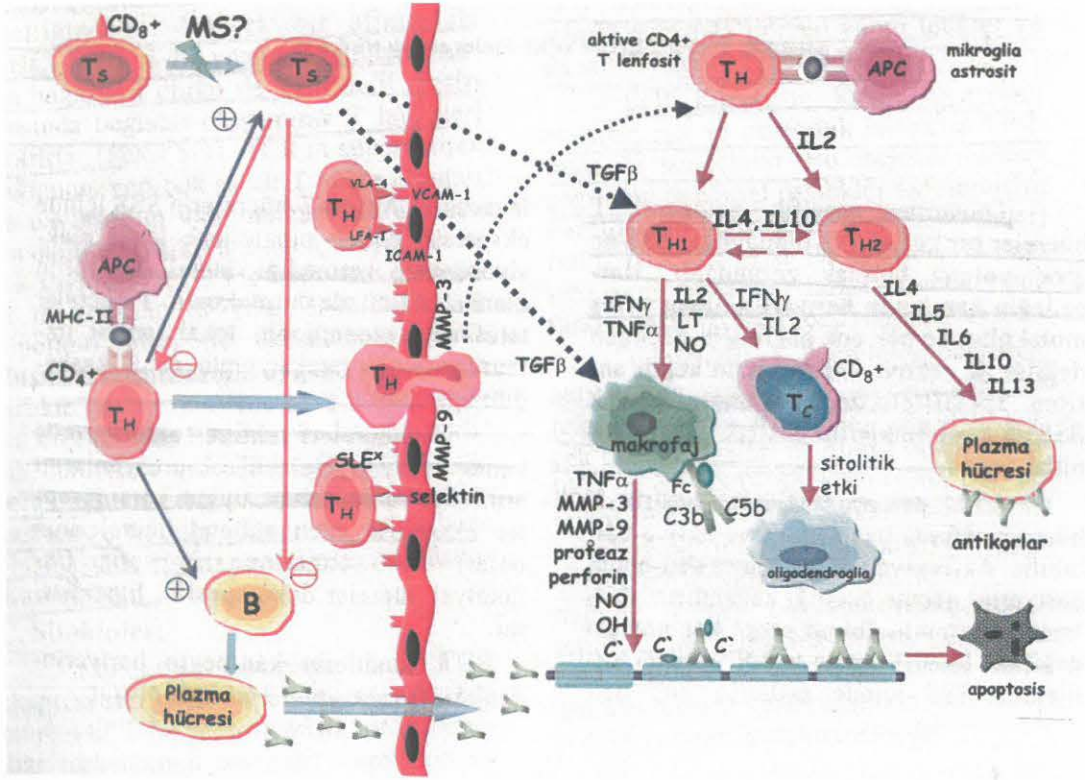
SSS' de miktar olarak fazla, tanısal açıdan yararlı Ig yapımı saptanmıştır. Bu BOS' da artmış Ig seviyelerini göstermektedir. Santral sinir sisteminde bulunan Ig genellikle oligoklonal niteliktedir. Bu da kısıtlanmış sayıda plazma hücrelerinin santral sinir sisteminde antikör yaptığını göstermektedir. Başka birkaç hastalıkta da BOS' da oligoklonal bant yapımı gösterilmiştir. Örn:Subakut sklerozan panensefalit (SSPE) gibi. SSPE' de oligoklonal bandın hangi antijene karşı meydana geldiği bilinmektedir. Ancak MS' da aşırı çalışmalara karşın oligoklonal bandın hangi antijene karşı meydana geldiği bulunamamıştır (45). Oligoklonal bant, genellikle IgG1 ve IgG3 alt gruplarını içermektedir (13). BOS' da Ig seviyeleri ile hastalığın progresyonu arasında bir korelasyon saptanmamıştır (53).

Viral hipotezi destekleyen çalışmalar vardır (45,47). Epidemiyolojik çalışmalar, MS'un çocukluk döneminde bilinmeyen bir antijene maruz kalma ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Bu çalışmalarda "MS daha sonraki yaşam sürelerinde ortaya çıkabilir" diye ifade edilmiştir. MS ile demyelinizasyonun viral modelleri arasında benzerlikler vardır. Yapılan çalışmalarda Theiler's murine encephalomyelitis virüsü (TMEV) ile farelerin enfeksiyonu sonucu immun aracılı kronik demyelinizasyon meydana getirilmiştir. MS'un patogenezinde spiroketler, kabakulak virüsü, paramiksovirus, "Human T cell lymphotropic Virüs" (HTLV)-1 gibi virüsler gösterilmektedir. Ancak hiçbirisi kritik olarak analiz edilmemiştir. Santral sinir sisteminin HTLV-1 ile enfeksiyonu, temel olarak spinal kordda kronik demyelinizasyona yol açar. Bu tablo MS'a benzer ancak farklı yönleri vardır. Son dönemlerde, "Human Herpes Virüs" (HHV)-6 virüsü dikkat çekmektedir. Ancak MS ile beraberliği henüz bulunmamıştır. Yine Chlamidia pneumonia bazı MS hastalarında santral sinir sisteminden izole edilmiştir. Ancak bu antijen, diğer

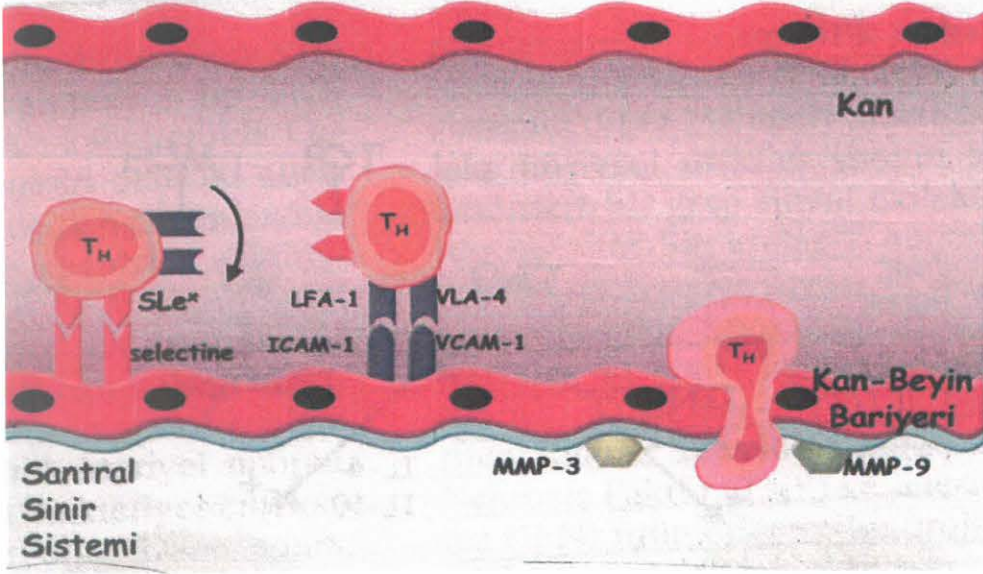
patojenik durumlar ile de beraberdir. Bu konuda yapılacak çalışmalar, MS' un bu ajanlar ile ilişkisini kesinleştirecektir.

MS'un patogeneğinde virüslerin rolü gibi diğer bir konsept de moleküler benzerliktir. Burada virüs, bir otoantijene benzer. Mikrobiyal protein veya peptidler, immün reaksiyon aracılığıyla myelin ile cross-reaksiyona girerler.

Hastalığın diğer bir potansiyel mekanizması ise oligodendroglia veya myelinin direk bir mikroorganizma ile tutulmasıdır.



Şekil 4 : Multipl skleroz' un immünpatogenezi (59).



Şekil 5 : Lökositlerin kan beyin bariyerinden ekstravazasyonu (59).

## KLİNİK

MS, çok çeşitli klinik tablolara yol açabilir. Klinik özelliklerin bu çeşitliliği, santral sinir sisteminde myelin yıkımının multifokal alanlarını yansıtmaktadır (47).

**Duysal belirtiler;** MS' da en sık karşılaşılan ilk belirtilerdir. Duyu kaybı, paresteziler, dizesteziler ve hiperesteziler sıktır. Bunlar herhangi bir dağılımda, bir ya da her iki ekstremitede, ekstremitelerin herhangi bir bölgesinde, gövde, yüz ya da kombinasyon şeklinde görülebilir. Bazen Brown-Sequard Sendromu tipi duyu bozukluğu meydana gelebilir. Lhermitte bulgusu (başın fleksiyonu sonrasında, sırttan aşağı doğru ekstremiteye yayılan elektriklenme hissi) multipl sklerozun karakteristik özelliklerindedir. Multipl skleroz hastalarının büyük çoğunluğu kalıcı duyu kusuru gösterirler. Bu tablo, genellikle alt ekstremitede distalinde vibrasyon ve pozisyon duyusunda azalma şeklindedir (49).

**Motor belirtiler;** kortikospinal yol disfonksiyonu, MS' da sık görülmektedir. Paraparezi, kuadriparezi, hemiparezi, bir ekstremitede kuvvetsizlik en sık karşılaşılan belirtilerdir. Spastisite sıklıkla izlenir. Şiddetli spastisite, ekstansör veya fleksör spazmlar aktivite ile provake olabilir. Spastisite muayenede sıklıkla, kollardan ziyade bacaklarda belirgindir (47).



**Optik nöropati;** hastaların % 25' sinde ilk başlangıç belirtisidir. Göz çevresinde ağrı ya görme kaybına eşlik eder ya da ilk bulgudur. Muayenede afferent pupil defekti (Marcus Gunn pupil), görme keskinliğinin azalması, renk algılamasında bozulma ve sıklıkla bir merkezi skotom tespit edilir. Tekrarlama oranı yüksektir. Kalıcı görme bulanıklığı, değişen renk algısı (özellikle kırmızı), daha nadir olarak Uthoff fenomeni (güçlü bir egzersiz arkasından veya pasif olarak ısıya maruz kalma ile ortaya çıkan görme bulanıklığı veya diğer nörolojik defisitlerde kötüleşme) görülebilir. Bu şikayet, vücut ısısı normale dönünce veya dinlenmeden sonra geçer (47). Bazen MS hastalarında optik nöropati öyküsü olmaksızın, göz dibi muayenesinde ve uyandırılmış potansiyel incelemesinde, optik sinir tutulum bulgusu saptanabilir.

**Serebellar bulgular;** serebellar yolların tutulması, yürümede dengesizlik, kollarla koordine hareketlerin yapılmasında güçlük ve konuşmada bozukluk ile sonuçlanır. Muayenede dismetri, disdiadokokinezi, aksiyon tremoru ve hipotoni tespit edilir. İntensiyonel tremor, ekstremitelerde ve başda meydana gelir. Kronik hastalarda gövde ataksisi ve intensiyonel tremor %45-50 oranında bildirilmiştir. Serebellar bulgular genellikle piramidal bulgular ile beraberdir (47).

**Beyin sapı bulguları;** nistagmus, MS' da yaygın bir bulgudur. Genellikle pandüler nistagmus şeklindedir. İnternükleer oftalmopleji, medial logitudinal demetin (MLF) lezyonlarında meydana gelir. İki taraflı internükleer oftalmopleji MS' u kuvvetle gösteren bir bulgu olmasına rağmen diğer aksiyel beyin sapı lezyonları da ekarte edilmelidir. Örn: beyin sapı gliomasi, vasküler lezyonlar, Arnold-chiari malformasyonları, Wernicke encephalopati gibi. Ayrıca horizontal, vertikal bakış paralizileri de sıklıkla saptanabilmektedir. 9-10. sinir tutulumuna bağlı nazone konuşma daha çok, geç dönemde meydana gelir. Hemifasiyal spazm, fasiyal myokimi de görülebilir. Genç erişkinlerde trigeminal nevralsi, sıklıkla MS' un erken bir bulgusu olabilir. Vertigo, MS hastalarının %30-50' sinde rapor edilmektedir. Genellikle kranial sinir disfonksiyonu ile beraberdir (47,57,49).

**Mesane fonksiyon bozukluğu;** sfinkter disfonksiyonu, alt ekstremitelere motor bozukluğun derecesi ile paraleldir. Üriner disfonksiyona ilişkin en sık Şikayet “ürigency”, sıkışma hissidir. Mesane detrusor kontraksiyonunun inhibe edilememesine bağlıdır. Genellikle suprasegmental bir lezyonu yansıtır. Üriner inkontinans hastalığın progresyonunda, sık görölen bir tablodur. Ürigency ve inkontinans olduğu zaman, özellikle multipar kadınlarda üriner enfeksiyon dışlanmalıdır. Üriner retansiyon, genellikle sakral segmentlerin etkilenmesinden dolayıdır (47,49,57).

**Cinsel işlev bozukluğu;** MS’ da sık karşılaşılan ama seyrek sözü edilen bir konudur. Yaklaşık hastaların %50’side azalmış libido söz konusudur (47).

**Kognitif bozukluklar;** Nöropsikolojik testlerde, hastaların %40-60’ ında tespit edilir (62). Hastalar genellikle kötü bir hafızadan, mental eforu sürdürme kapasitesinde azalmadan veya dikkatlerinin kolay dağılmasından Şikayet ederler. Aşıkar demans hastaların %5’ inden azında meydana gelmektedir (47). Kognitif bozukluk; MRG’ de fazla lezyon yükü, beyin atrofisi, ventriküllerde genişleme, korpus kallozumda incelleme ile koreledir (62).

**Psikiyatrik bozukluklar;** MS popülasyonunda, genel popülasyondan daha sıktır. Anksiyete ve depresyon rastlanan psikiyatrik bozukluklardır. Bu tablo, hastalığa psikolojik bir cevap mı, yoksa MS lezyonları ile alakalı bir durum mu henüz anlaşılamamıştır (47).

**Tonik spazmlar;** sıklıkla bir taraftaki kol ve bacağı etkiler. Bu spazmlar genellikle akut bir atağın düzelme fazında başlar, birkaç ay sonra da tekrarlayabilir (57).

**Paroksizmal semptomlar;** genellikle epileptik nöbetler, trigeminal nevralji, paroksizmal dizartri, hemifasiyal spazm, kas tonusunda ani kayıp, paroksizmal afazi, paroksizmal kinesijenik koreoatetoz ve Lhermitte bulgusu olarak gözlenir. En sık rastlanan paroksizmal semptom trigeminal nevraljidir.

**Fatigue;** MS' da karakteristik bir bulgudur. Genellikle fiziksel yorgunluk olarak tanımlanmaktadır. Sıklıkla atağın prodromal bir belirtisidir. Fatigue, yaş ile ilişkili değildir. Hastalar genellikle yürürken yorgunluktan şikayetçidirler. Fatigue, gün boyu sürebilir ve istirahatle iyileşebilir (47). MS' lu hastalarda fatigue' in muhtemel nedenleri; sinir sistemi hasarı, beyin metabolizmasında azalma, immun sistem disregülasyonu, endokrin sistem disregülasyonu, tedavi için kullanılan ilaçlar, uyku bozuklukları, ağrı, psikolojik faktörler (depresyon, anksiyete, kronik stres)' dir (64).

**Hareket bozuklukları;** MS' da pek sık görülmez. Hemiballismus nadir birkaç vakada tanımlanmıştır. Kinesijenik distoni ve paroksizmal kinesijenik koreoatetoz, MS' da başlangıç semptomu olarak rapor edilmiştir (45).

## TANI

Multipl skleroz' un kesin bir tanı testi yoktur. Tanı, karakteristik olarak remisyon ve ataklarla meydana gelen multipl bulgu ve semptomlara dayanır. MRG, uyarılmış potansiyeller ve BOS incelemesi klinik tanısı kesin olmayan olgularda tanıyı desteklemeye yardımcıdır. Tanı, hikaye, nörolojik muayene, santral sinir sisteminin farklı bölümlerini tutan lezyonların varlığını gösteren laboratuvar testleri temel alınarak konur (48).

Tanı için, günümüzde 1983' de yayınlanan Poser tanı kriterleri kullanılmaktadır (48). Poser ve ark.' nın önerdiği tanı kriterlerinden önce 1965' de Schumacher tarafından tanı için, klinik özellikleri temel alan kriterler önerilmiştir.

### Schumacher Tanı Kriterleri

1. Uygun yaş (10-50)
2. Santral sinir sisteminin beyaz madde hastalığı
3. Zaman ve boşlukta yayılmış lezyonlar
4. Objektif anormallikler
5. Klinik gidişde uygun zaman  
Atakların kaybolması > 24 saat, 1 ay bölümlük boşluk  
6 aydan fazla yavaş ilerleme
6. Daha iyi açıklama yok
7. Bir nörologist tarafından tanı (45)

### Multipl Sklerozda Poser Tanı Kriterleri (1983)

Kategori	Ataklar	Klinik Bulgu		Paraklinik Bulgu	BOS
Klinik Tanı					
Kesin A:1	2	2		-	-
Kesin A:2	2	1	ve	1	-
Olası C:1	2	1		-	-
Olası C:2	1	2		-	-
Olası C:3	1	1	ve	1	-
Laboratuvar Destekli					
Kesin B:1	2	1	veya	1	+
Kesin B:2	1	2		-	+
Kesin B:3	1	1	ve	1	+
Olası D:1	2	-		-	+

Paraklinik bulgu, uyarılmış potansiyeller veya görüntüleme patolojik bulgulardan meydana gelmektedir (45).

**MRG;** Beyin MRG' si multipl skleroz için en duyarlı incelemedir. Klinik kesin MS' lu hastaların %80-95' nin beyin MRG' sinde patolojik bulgu saptanır (48). Ancak lezyonların görünümü özgül değildir. Benzer görünümler küçük damar infarktları, Lyme hastalığı, sarkoidoz, sistemik lupus eritematosus, Sjögren sendromu, vaskülitler, tümörler, lökodistrofiler, santral sinir sistemi lenfoması, Behçet hastalığı ve akut dissemine ensefalomyelitis (ADEM)' de görülebilir (47). Bu lezyonların MS için özgüllüğü; lezyonların sayısı, büyüklüğü, yeri, ve şekli göz önüne alınarak artabilir. MS' u gösteren beyin MRG özellikleri, lezyon sayısının 3' ten fazla olması, lezyonların büyüklüğünün 5 mm' den büyük olması, uzun eksenleri lateral ventriküllere dik olarak uzanan oval şekilli lezyonların bulunması, periventriküler, korpus kallozum ve arka çukurda yerleşmeleri şeklinde özetlenebilir. Bu hastalarda spinal lezyonların saptanması tanının desteklenmesinde önem taşır. Azalmış T1 ve artmış T2 ağırlıklı sinyal alanları, demyelinizasyonu gösterir (48). Kontrast madde ("Gadolinium-diethylenetriamine" Gd-DPTA) tutan lezyonlar, KBB' nin bozulduğunu gösterir ve bazen T2 ağırlıklı lezyonların gelişiminden öncedir ve ortalama 2-4 hafta sürer. Kontrast tutulumu hastalık aktivitesi ile koreledir (43,47). Triple-doz Gd, standart Gd' dan daha sensitivdir (47). Nodüler kontrast tutulumunun

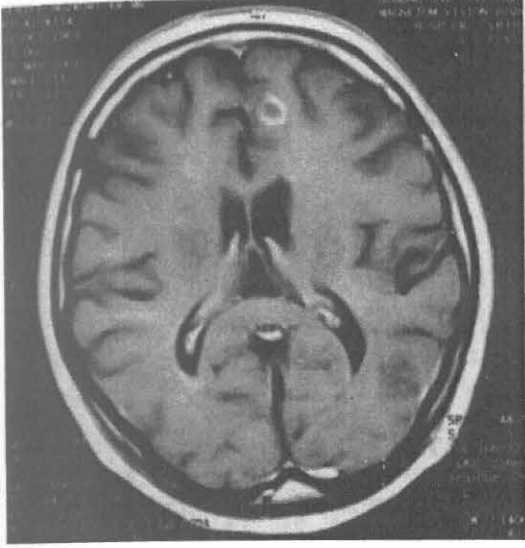
yeni lezyonları, halkasal kontrast tutulumunun ise eski veya reaktif lezyonları gösterdiği düşünülmektedir. Hastalığın MRG aktivitesi, gerek yeni tekrarlayan ve büyüyen lezyonların gerekse kontrast tutan lezyonların sayısı ile belirlenir. T1 ağırlıklı kesitler erken dönemde normaldir. Kronik dönemde periventrüler bölgede hipointens alanlar görülür ve “black hole” olarak isimlendirilir. Bu bulgu akson kaybı, akson dansitesinde azalma, ekstrasellüler ödem ve myelin bozulmasını göstermektedir (48). T1’ de hipointens lezyonlar genellikle supratentoriyal ve posterior fossada yaygındır. Spinal kordda yayınlanmamıştır. Bu lezyonlar RRMS’ dan ziyade sekonder progresif MS ve primer progresif MS’lu hastalarda görülmektedir. Kronik hipointens lezyonlar, şiddetli doku hasarını, akut hipointens lezyonlar, ödem ve inflamatuvar değişiklikleri gösterir (40,41). Proton ve flair kesitlerde ise MS lezyonları daha iyi izlenir.

Multipl sklerozun erken döneminde bile irreversibl doku yıkımı meydana gelmekte ve normal görünümlü beyaz madde de değişiklikler meydana gelmektedir (42).

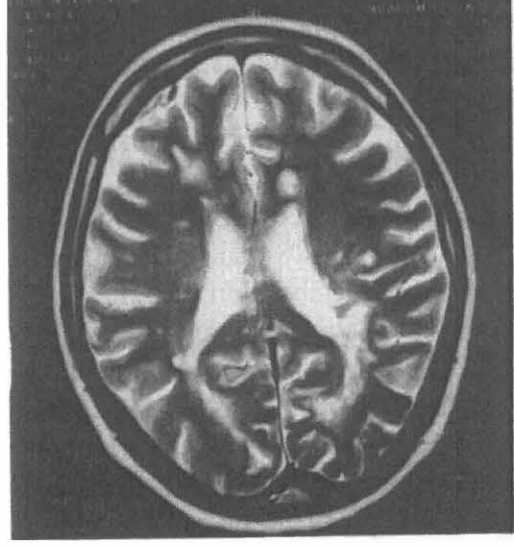
Konvansiyonel MRG teknikleri sınırlıdır. Daha çok makroskopik özellikleri gösterir. Lezyonlar, ancak en az 2-3 mm çapında iken gösterilebilir. Bu teknikler ile MS’da klinik çalışmaları izlemeye ve tanı da önemli yararlar sağlanmaktadır. Ancak bu teknikler ile reversibl ve irreversibl süreçler birbirinden ayırt edilemez. MS’ da lezyonların patolojik değişikliklerini değerlendirmede yetersizdir. Yeni geliştirilen nonkonvansiyonel teknikler ile hasar ve patolojik özellikler daha iyi ayırt edilir. Son 10 yıldır gelişen bu teknikler, MS’ un patofizyolojisi hakkında bilgi sağlamaktadır (39,44).

### **Yeni MRG teknikleri**

1. Kantitatif- volümetrik ölçümler
2. Atrofi
3. Magnetization transfer imaging (MTI)
4. MR spectroscopy (MRS)
5. Diffusion weighted imaging (DWI)
6. Functional MRI (fMRI)



Resim: 1 Kranial MR-T1 ağırlıklı kesitte sol frontal lobdaki kontrast tutulumu



Resim: 2 Kranial MR-T2 ağırlıklı kesitte demyelinizan plaklar



Resim: 3 Kranial MR-Flair ağırlıklı kesitte beyaz cevherde demyelinizan plaklar



Resim: 4 Torakal MR-T2 ağırlıklı kesitte demyelinizan plak

**BOS:** MS' da BOS muayanesi, değerli bir tanı aracıdır. BOS genellikle normaldir. Total lökosit sayısı, hastaların 2/3' ünde normal olarak bulunur. %5' inden azında 15 hücre/ ml, çok nadir bir kısmında ise 50 hücre/ml saptanır. Hücrenin tipi lenfosit ağırlıklıdır. Bu lenfositlerin büyük bir kısmı T lenfositidir. BOS protein seviyesi, genellikle normaldir. %20-30 hastada, BOS proteinini yüksek ve %1 hastada

normalin 2 katına çıkmıştır. MS' da yaygın bir bulgu, BOS Ig seviyelerinin yüksek olmasıdır. Bu intratekal Ig yapımını gösterir. Ig artışı baskın olarak IgG tipindedir. Fakat IgM ve IgA sentezi de artmıştır. IgG indexi, BOS IgG sentezi için yararlı bir formüldür. Normal değeri  $< 0.66$ ' dır. Klinik kesin MS' luların %90' ından fazlasında IgG indexi artmıştır. Ayrıca BOS proteinlerinin izoelektrik odaklama yöntemi ile incelenmesi sonucu oligoklonal band tespit edilir. Oligoklonal bant, kesin MS' luların %85-95' inde tespit edilir. Bir kez oluştuğunda, sürekli ve görünümü değişmez. Kronik enfeksiyonlarda, viral sendromlarda ve otoimmün hastalıklarda, %8 vakada oligoklonal bant saptanır (47).

**Uyarılmış potansiyeller;** patolojinin yerini tespit etmede ve duyu ileti hızını ölçmede yararlıdır. Görsel, duysal ve işitsel-beyin sapı stimülasyonundan elde edilen kortikal-uyarı cevaplarının kaydı, klinik olarak sessiz lezyonların ortaya konmasında büyük yarar sağlar. Görsel uyarılmış cevaplar, görsel bozulmanın semptomu veya bulguları olmadan bir çok hastada anormallikler gösterir (48).

## KLİNİK GİDİŞ

Multipl Sklerozun en karakteristik klinik seyri, relapsların görülmesidir. Relaps, akut veya subakut başlangıçlı, birkaç gün ve ile birkaç hafta içerisinde en yüksek düzeyine ulaşan ve arkasından semptom ve bulgularada değişen derecelerde düzelmenin olduğu disfonksiyon olarak tanımlanır. Relapsın minimum süresi, 24 saat olarak belirlenmiştir. Relapsların büyük bir kısmının, yakın tarihte viral enfeksiyon geçiren hastalarda görüldüğü belirlenmiştir. İnfluenza aşısının, relapsa neden olmadığı gösterilmiştir. Klinik gidiş, benign formdan hızlı progresif forma kadar değişebilir. Hastaların çoğu, relapsing remitting form ile başlar. Başlangıçta ataklar ya tamamen iyileşir ya da çok hafif belirtiler kalır. Tekrarlayan ataklardan sonra, kalıcı nörolojik defisitler gelişmeye başlar (47).



**Hastalığın şeklini ve seyrini tanımlamak için 4 kategori tarif edilmiştir.**

**1) Relapsing Remitting Multipl Skleroz (RRMS)**

Hastaların %85'i bu tip ile başlar. RRMS, tüm hastaların %55'ini oluşturur. Ataklar arası ya tamamen iyileşme olur ya da hafif bulgular kalabilir. Bu hastaların uzun süreli takiplerinde, yarısından fazlası sekonder faza geçer.

**2) Sekonder Progresif Multipl Skleroz (SPMS)**

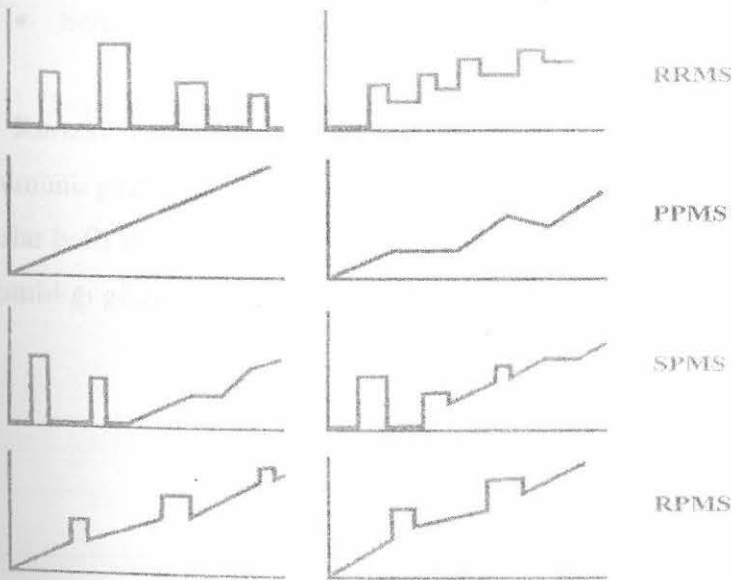
Hastalık RRMS tipinde başlar. 2-3 veya daha fazla atak sonrası, atak veya atak olmadan kötüleşme izlenir. Tüm hastaların %30'unu meydana getirir.

**3) Relapsing Progresif Multipl Skleroz (RPMS)**

Ataklar halinde seyrederek. Temelde sürekli bir progresyon söz konusudur. Hastaların %5'ini meydana getirir.

**4) Primer Progresif Multipl Skleroz (PPMS)**

Hastalar atak olmadan, başlangıçtan itibaren sürekli progresif seyrederek. Tüm hastaların %10'unu meydana getirir. MRG'de hastalık aktivitesi az görülür. Klinik bulgular daha çok medulla spinalise aittir (45,47,58,59).



Şekil 6 : MS' un klinik tipleri (47).



İyi gidişli veya selim (benign) multipl skleroz, genellikle uzun süreden beri (>10 yıl) multipl skleroz'u olan ve çok az özürllülük gelişmiş (<3,5 EDDS) ya da hiç özürllülüğü olmayan multipl sklerozlular için kullanılır. Kötü gidişli (malign) multipl skleroz, bazen sık ve tam düzelmeyen ataklar geçirip, özürllülüğü hızla ilerleyen, bazen de akut fulminan demyelinizan sendromlu hastalar için kullanılır.

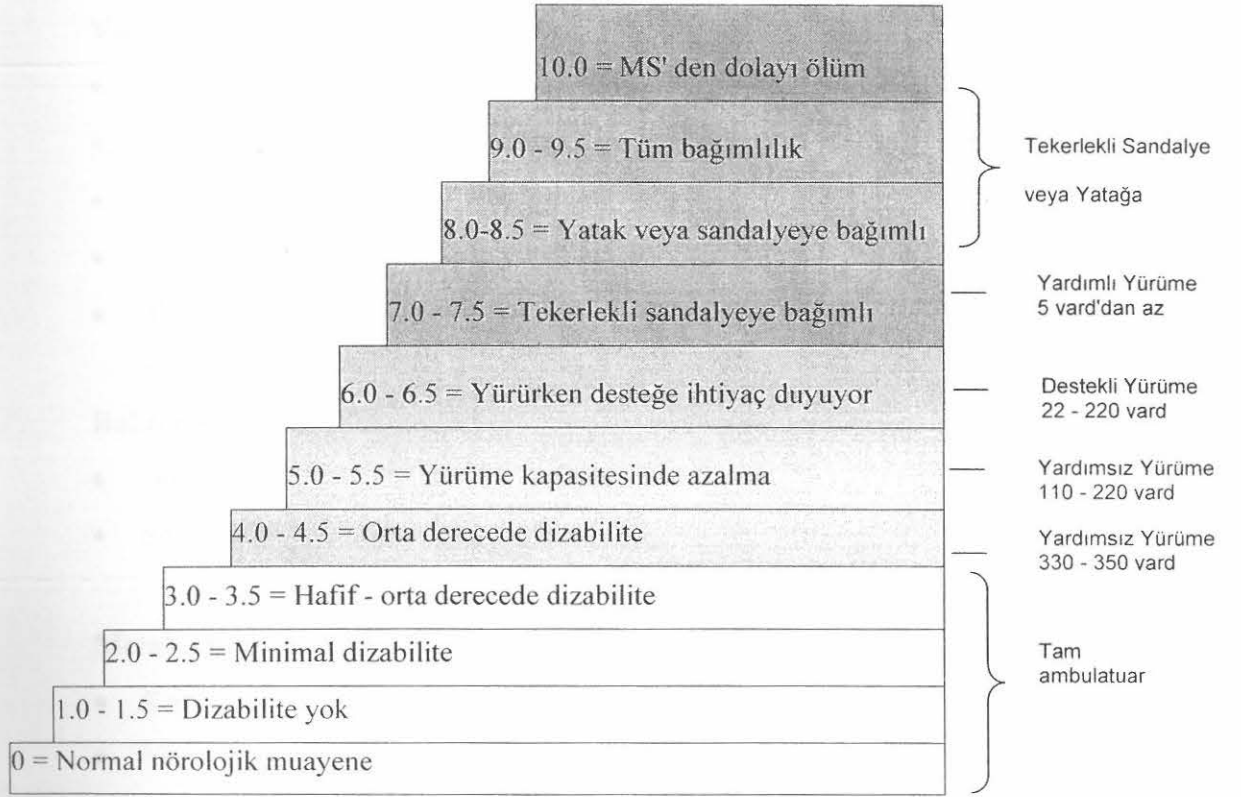
#### **MS' da iyi prognoz göstergeleri:**

- Başlangıçta erken yaş
- Kadın cinsiyet
- Optik nörit veya sensoryel semptomların varlığı
- Semptomların akut başlangıcı
- Her bir ataktan sonra az özürllülük kalması
- Ataklar arası uzun iyilik hali

#### **MS' da kötü prognoz göstergeleri:**

- Geç başlangıç yaşı
- Başlangıçtan itibaren progresif seyir
- Erkek cinsiyeti
- Sık atak
- Ataklardan sonra yetersiz iyileşme
- Serebellar ve/veya motor fonksiyon tutulumu (45)

Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS), MS hastalarının nörolojik durumunu göstermede yaygın olarak kullanılan bir testtir. Genellikle 3.5 ve altındaki skorlar hafif dizabiliteyi, 6.0 tek taraflı desteği, 6.5 iki taraflı desteği, 7.0 sandalyeye bağımlılığı göstermektedir (45).



Şekil 7 : EDSS, MS' da dizabiliteyi ölçmede çok yaygın kullanılmaktadır (45)

## AYIRICI TANI

Multipl Sklerozun bilinen formlarında, tanı nadiren şüphelidir. Problem, genellikle atipik prezantasyon, monofazik epizod ve prosresif hastalık ve negatif görüntülemeye ortaya çıkmaktadır (47).

### İnflamatuar hastalıklar

- Granulamatöz anjitis
- Sistemik lupus eritamatozus
- Sjören's hastalığı
- Behçet hastalığı
- Poliarteritis nodoza
- Akut dissemine ensefalomyelitis (ADEM)
- Nörosarkoidozis

## **İnfeksiyöz hastalıklar**

### **Virüsler**

- Human T cell lymphotropic virus (HTLV)-1 enfeksiyonu
- Human immunodeficiency virus (HIV) enfeksiyonu
- Progresif multifokal lökoensefalopati
- Measles (subakut sklerozan panensefalit)
- Herpes virüs enfeksiyonu

### **Bakteriler**

- Brucella species
- Spiroketler (Lyme hastalığı, sifiliz)

### **Metabolik hastalıklar**

- Kobalamin, folat yetmezliği
- Vitamin E yetmezliği

### **Genetik hastalıklar**

- Lizozomal enzim hastalıkları (Fabry hastalığı, globoid hücre lökodistrofi, metakromatik lökodistrofi)
- Mitokondrial hastalıklar (Leber' in optik artrofisi, Leigh hastalığı, Kearns-Sayre sendromu, MELAS, MERRF)
- Nütrisyonel yetmezlik
- Organik asidemi
- Peroksizomal hastalıklar (adrenolökodistrofi, adrenomyelonöropati)
- Wilson hastalığı
- Hereditör spastik paraparezi
- Serebrovasküler malformasyon sendromu
- Hereditör serebroretinal vaskülopati

### **Neoplastik Hastalıklar**

- İnvasküler lenfoma
- Metastatik tümör
- Primer beyin tümörü
- Paraneoplastik sendrom

### **Psikiyatrik hastalıklar**

- Anksiyete
- Konversiyon
- Depresyon

### **Vasküler hastalıklar**

- Antifosfolipit sendromu
- CADASIL
- Hipertansif serebrovasküler hastalık
- Multipl serebral emboli
- Periventriküler lökomalazi
- Binswanger hastalığı
- Migren

### **Diğer Patolojiler**

- Kronik Fatigue sendromu
- Nöroretinis
- Periferik sinir, kök ve plexus tutulumu (45)

## BEYİN LİPİTLERİ - MYELİN YAPISI - KOLESTEROL METABOLİZMASI

Lipid Beyin lipitlerinin diğer organlara göre bazı farklı özellikleri vardır:

1. Beyin lipitleri beyinde sentez edilir. Beden içindeki başka kaynaklardan taşınmaz.
2. Genel olarak lipitler bedenimizin önemli bir enerji kaynağıdır. Bununla beraber beyin dokusu, lipitleri bir enerji kaynağı olarak kullanamaz ya da çok sınırlı olarak kullanır. Beyinde lipitleri depo edebilecek bir bölge yoktur.
3. Beyin hücreleri, çizgili kas hücresine göre 2-3 kat lipit taşırlar.

Sinir dokusu içinde bulunan katı maddelerin %51-54'ü lipitten meydana gelmektedir.

Başlıca 3 tip lipit grubu söz konusudur.

- Gliseridler
- Kolesterol
- Sfingolipitler

**Gliseritler**, en çok beyaz cevherde bulunur. Lipit bileşikleri; basit yağlar, lesitin, fosfotidil etanol amin, fosfotidil serin, fosfotidil-inositol ve plazmojenlerdir. Fosfotidil serin ve lesitin özellikle myelin yapısına girer. Gliseritler özellikle mitokondri ve endoplazmik retikulum membranlarında proteinlerle birlikte yoğun bulunurlar.

**Kolesterol**; myelin tabakasının temel yapısının başında gelir. Myelin tabakasının %70-75'i lipitlerden, lipitlerin %40' ı da kolesterolden meydana gelir. Yeterli miktarda kolesterol olmaksızın yaşam olanaksızdır.

**Sfingolipitler**; galaktoz ya da glukoz bağlantısı taşıdıklarından glikolipitler adını da alırlar. Lipit bileşikleri; sfingomyelinler, serebrositler, gangliosidler ve sülfatidlerdir. Ve hemen hepsi myelin yapısı içerisine girer.

Lipitler proteinler ile bağlanarak beyinde ve bedende önemli yapı taşlarını meydana getirir. Lipoproteinler ve proteo-lipitler olmak üzere 2 gruba ayrılırlar. Lipoproteinler, bedenin tüm organlarında bulunarak, hücre membranlarında yer alır. Proteolipitler ise en çok beyinde yer alır ve myelin yapısını meydana getirir (66).

**Myelin;** akson etrafını saran, hızlı ileti için gerekli olan, aksone sıkıca sarılmış iki lipit tabakası ve arasında yer alan özel proteinlerden oluşmuş bir yapıdır. SSS' de myelin oligodendrogliositler tarafından oluşturulmaktadır. Bir oligodendrogliosit plazma membranı aracılığı ile 20-40 aksonun myelin kılıfını oluşturur (57).

### Myelinin kimyasal yapısı

I- Su	%40
II- Lipoprotein ve diğer katı moleküller	%60
1) Lipitler	%75
• Kolesterol	%40
• Fosfotidil etonamin	%12
• Lesitin	%10
• Fosfotidil serin	% 7
• Sfingomyelin	%13
• Serebrosid	%11
• Sulfatid	% 2
• Gangliosid	% 1
2) Proteinler	%25

Myelinin kimyasal yapısının %40'ını su, %60'ını katı moleküller meydana getirmektedir. Katı moleküllerin %75' i lipitlerden, %25' i proteinlerden meydana gelmektedir (66). Lipitlerin %40' ını kolesterol oluşturmaktadır. Kolesterol molekülleri; sfingomyelin, serebrosid ve fosfotidil serin gibi lipit moleküllerini birbirinden ayırmaktadır. Myelin proteinlerinin %50' sini proteolipit protein (PLP) oluşturmaktadır. PLP integral bir membran proteinidir. Ve dış yaprağı tutmaktan sorumludur. Myelin basic protein (MBP), myelin proteinin % 30' unu meydana

getirir. Stoplazmik yüzeye bağlanarak ana çizgilerin sıkılaşmasını sağlar. Myelin associated glycoprotein (MAG) protein yapısının %1'ini, myelin oligodendrosit glycoprotein (MOG) ve cyclic nucleotide phosphodiesterase (CNP) ise myelinin küçük bir yapısını meydana getirir (57).

1990 yılında, Salvati ve ark.' 1, EAE' in erken fazında myelin fraksiyonunun, hafif fraksiyonunda azalma tespit ettiler. Myelinin hafif fraksiyonu fosfolipitten meydana gelmektedir (24,25,26). Yine yapılan bir çalışmada EAE' in aktif fazı esnasında SSS' de kolesterol esterleri, serebrositler ve sülfatidlerde artış görülmüştür (22). Bu durum myelin yıkımı ile SSS' de lipit birikimi meydana geldiğini göstermektedir.

SSS' de biriken kolesterolün atılması için, 24S-OH-kolesterol mekanizması ve apo E bağımlı mekanizma olmak üzere 2 mekanizma vardır. 24S-OH-kolesterol mekanizması beyin kolesterol homeostazisinin sürdürülmesinde temel yoldur. Bu mekanizmada kolesterolün eliminasyonu için, 24S-OH-kolesterolle çevrilmesi gerekmektedir. Bu şekilde hidroksile kolesterol türleri, lipofilik membranlardan daha kolay geçmekte, hızlı ve verimli transport sağlanmaktadır (14,28). Kolesterolü 24S-OH-kolesterolle çeviren enzim, "nikotin amid adenin dinükleotid fosfat" (NADPH) bağımlı kolesterol 24S-hidroksylase enzimidir (14,27,28). Kolesterol 24S-hidroksylase aktivitesi, yalnızca beyinde saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda sıçan ve inek beyinlerindeki mikrozomal fraksiyonun, kolesterolü 24S-OH-kolesterolle çevirdiği görülmüştür (14). İnsan vücudundaki 24S-OH-kolesterolün %80' i beyinde bulunmaktadır. Bu kolesterolün, dolaşıma net bir akışı saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada 24S-OH-kolesterol mekanizması ile sıçan beyinindeki kolesterol eliminasyonu ve kolesterol sentezi arasında doğru orantı saptanmıştır.

Apo E aracılığı ile beyinden 1-2 mg/24 saat kolesterol eliminasyonu meydana gelmektedir. 24S-OH-kolesterol mekanizması ile beraber, beyinden 8 mg/saat kolesterol eliminasyonu sağlanmaktadır (14). Beyinden kolesterol eliminasyonunda, 24S-OH-kolesterol mekanizması daha önemli gözükmektedir.

Dolaşımdaki 24S-OH-kolesterolün büyük çoğunluğu beyinden kaynaklanmaktadır. Adrenallerde 24S-OH-kolesterolün seviyeleri yüksek bulunmuştur. Ancak insan adrenallerinde 24S-OH-kolesterol sentezi var mı, veya dolaşımdaki 24S-OH-kolesterol seviyesine katkısı var mı saptanamamıştır. Domuz karaciğerinden elde edilen pürifiye kolesterol 24S-hydroxylase enziminin, 24S-OH-kolesterol sentezine çok az katkısı olduğu görülmüştür (14).

Böylece beyinde biriken kolesterol, 24S-OH-kolesterol mekanizması ile dolaşıma geçmektedir. Yapılan bir çalışmada beyinden dolaşıma geçen 24S-OH-kolesterol seviyeleri ile dolaşımdaki kolesterol seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur (14). Başka bir çalışmada ise 24S-OH-kolesterolün LDL içerisinde karaciğere taşındığı düşünülmüştür (27). Böylece beyinden dolaşıma verilen 24S-OH-kolesterol, sistemik kolesterol mekanizmasını etkilemektedir.

Beyinden atılan 24S-OH-kolesterol, dolaşımda karaciğer tarafından alınır. 24S-OH-kolesterolün karaciğerde safra asitlerine çevrildiği düşünülmektedir. Ancak çevrilme mekanizması hakkında bilgi yoktur. Metabolize edilmemiş sulfat veya sulfatlı 24S-OH-kolesterolün feçesdeki varlığı çalışmalarda iyi dokümente edilmiştir. 24S-OH-kolesterolün renal eliminasyonu yoktur (14,28).

Sistemik kolesterol mekanizmasına göz atacak olursak; LDL reseptörlerine ilişkin çalışma ve buluşları ile 1986' da Nobel ödülü alan Michael S. Brown ve Joseph L. Goldstein lipoproteinleri, modern bir kentin toplu taşıma sistemine benzetirler. Gerçekten lipoproteinlerin oluşturduğu taşıma sistemi ile modern bir kentin metro sistemi arasındaki benzerlikler şaşırtıcı derecededir (38).

Kolesterolün işlevlerini başlıca iki grupta ele alabiliriz.

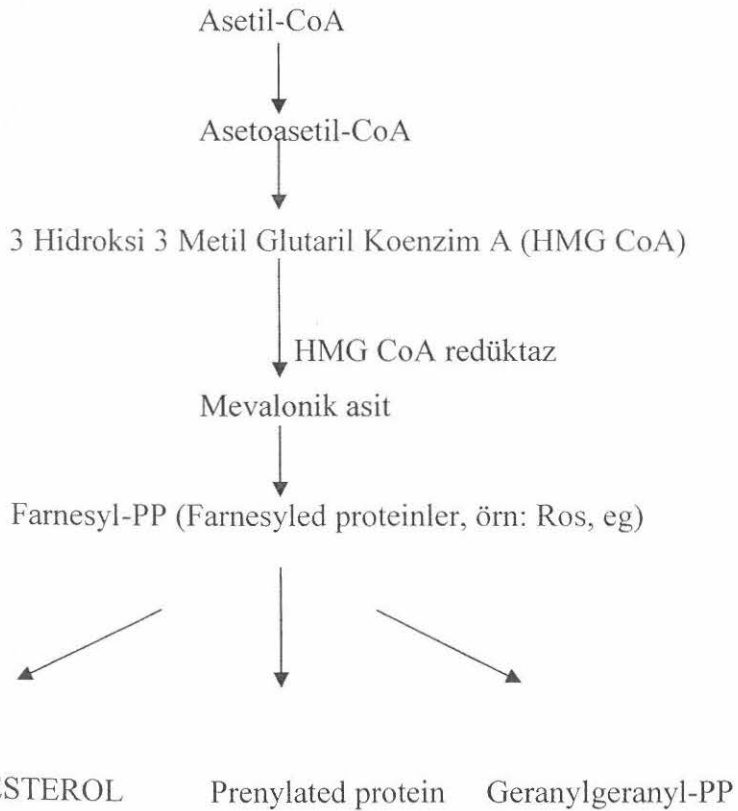
1. Kolesterol yaşamsal bazı öğelerin yapı taşıdır:

- Kolesterol, hücre membranlarının temel öğelerindendir (özellikle santral sinir sisteminde). Hücre membranının stabilitesi ve transmembran transportunda rol oynar.



- Lipoproteinlerin temel yapısına girmekle trigliseritlerin taşınmasında önemli rol oynar.
2. Kolesterol bazı önemli maddelerin hammaddesidir:
- Yağ absorpsiyonunda ve kolesterolün vücuttan atılmasında önem taşıyan safra asitlerinin hammaddesidir.
  - Hidrokortizon ve aldosteron gibi adrenal steroidlerin hammaddesidir.
  - Seks hormonlarının (Östrojenler ve androjenler) hammaddesidir.

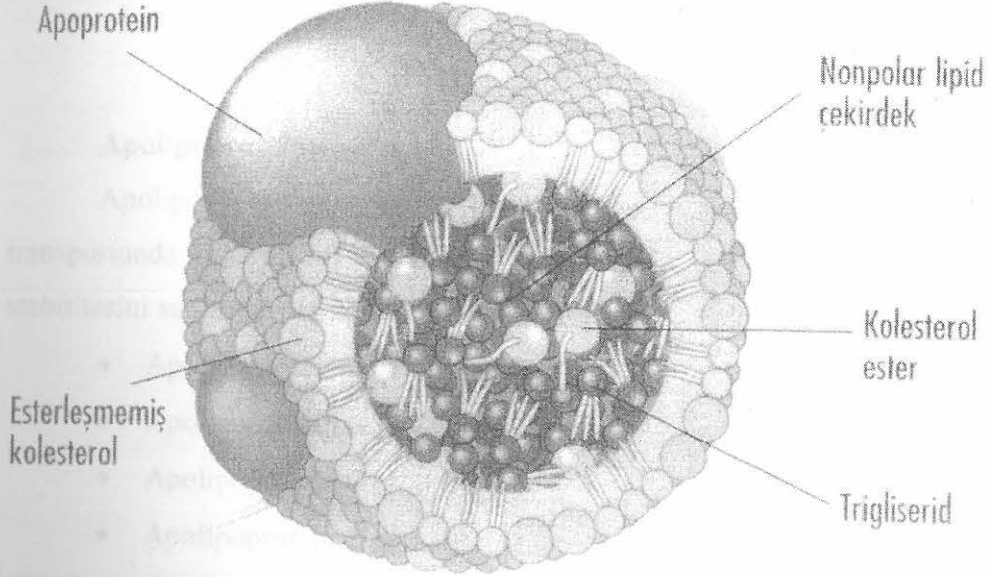
Kolesterolün vücuttaki başlıca yapım yeri karaciğerdir. Karaciğerde Asetil-CoA' dan belli basamaklar sonucu kolesterol sentezi gelişmektedir.



Farnesyl-PP (FPP) ve Geranylgeranyl-PP (GGPP), intrasellüler sinyal moleküllerini değiştirirler. Prenylated proteinler ise hücre proliferasyonu, farklılaşması ve migrasyonunda rol oynarlar (35,36,37,38,51).

## Lipoproteinler

Protein ve lipitten oluşan önemli bir makromoleküldür. Kolesterol esterleri ve trigliserit gibi hidrofobik plazma lipitlerini taşırlar.



Şekil 8 : Lipoproteinlerin temel yapısı (38).

Lipoproteinleri, dansitelerine veya elektroforetik ortamdaki hareket özelliklerine göre 5 gruba ayırmak mümkündür.

1. Şilomikronlar
2. Çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL)
3. İntermediyer dansiteli lipoproteinler (IDL)
4. Düşük dansiteli lipoproteinler (LDL)
5. Yüksek dansiteli lipoproteinler(HDL)

**Tablo 3: Lipoprotein sınıfları**

<b>Adı</b>	<b>Kaynağı</b>	<b>Yoğunluğu(g/ml)</b>
Şilomikronlar	Barsak	0.98
VLDL	Karaciğer	1.006
IDL	VLDL' lerin yıkımı	1.006-1.019
LDL	IDL' lerin yıkımı	1.019-1.063
HDL	Karaciğer, barsak ve diğer dokular	1.063-1.210

### **Apolipoproteinler**

Apolipoproteinler (apo) lipoproteinlerin yüzeyinde yer alıp, lipit transportunda önemli rol oynarlar. Bağlandıkları zaman lipoproteinlerin yapısal stabilitesini sağlar ve partikülün metabolik sonunu belirlerler.

- Apolipoprotein A (I, II, IV)
- Apolipoprotein B (B48, B100)
- Apolipoprotein C (I, II, III)
- Apolipoprotein E (E2, E3, E4)

gibi alt grupları vardır.

### **Apolipoprotein C (I,II,III)**

Karaciğerde sentezlenirler. Apo C-I, şilomikron ve VLDL' nin LDL reseptörüne bağlanmasında engelleyici rolü vardır. Apo C-II, lipoprotein aktivasyonu için gereklidir. Eksikliğinde ciddi hipertrigliseridemi gelişir. Apo C-III ise lipoprotein lipazın aktivitesini baskılar. Hipertrigliseridemisi olanlarda, apo C-III ve apo C-III / apo C-II oranı artmıştır.

**Tablo 4: Başlıca apolipoprotein sınıfları**

Adı	Yapısına girdiği Lipoproteinler	Üretim Yeri	M.Ağırlığı (dalton)
<b>Apolipoprotein A'lar</b>			
A-I	HDL ve Şilomikronlar	Barsak Ve Karaciğer	28.000
A-II	HDL ve Şilomikronlar	Barsak Ve Karaciğer	17.000
A-IV	HDL ve Şilomikronlar	Barsak	46.000
<b>Apolipoprotein B'ler</b>			
B48	Şilomikronlar	Barsak	264.000
B100	VLDL, IDL, LDL	Karaciğer	550.000
<b>Apolipoprotein C'ler</b>			
C-I	Şilomikronlar, VLDL, IDL, HDL	Karaciğer	5.800
C-II	Şilomikronlar, VLDL, IDL, HDL	Karaciğer	9.100
C-III	Şilomikronlar, VLDL, IDL, HDL	Karaciğer	8.750
<b>Apolipoprotein E'ler</b>			
E2	Şilomikronlar, VLDL, IDL, HDL	Karaciğer ve çevresel dokular	35.000
E3	Şilomikronlar, VLDL, IDL, HDL	Karaciğer ve çevresel dokular	35.000
E4	Şilomikronlar, VLDL, IDL, HDL	Karaciğer ve çevresel dokular	35.000

### **Apolipoprotein E**

Hepatositler, makrofajlar, nöronlar ve glial hücrelerden sentezlenir. Başlıca şilomikron, IDL, VLDL, HDL'nin yapısında bulunur. Lipoproteinin hepatositte LDL reseptörü tarafından yakalanıp katabolize edilmesini sağlar. Apo E antiaterojen özelliğe sahiptir. Apo E2, E3, ve E4 izofomları vardır. Apo E, membran tamiri için gerekli olan lipidlerin transportunda önemlidir. Apo E genotipleri bir çok nörolojik hastalıkta çalışılmıştır. Apo E4 allelinin sporadik Alzheimer hastalığı ile beraberliği açıkça saptanmıştır (49,67). MS' da, yapılan bir çalışmada apo E4 alleli olan hastalarda hastalığın şiddetli seyrettiği, apo E2 alleli olan hastalarda ise hafif seyrettiği düşünülmüştür (68,70). Apo E2 alleli olan hastalarda remyelinizasyonun bozuk olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (69). Ancak bazı çalışmalarda ise apo E genotip ve fenotipi açısından farklılık olmadığını gösteren düşünceler de vardır

(67). Greenberg ve ark.'ı apo E4 allelinin intraserebral hemoraji ve amiloid anjiopati ile beraberliği olduğunu düşünmüştür (49). Kafa travmasında iyileşmede genetiğin etkisi üzerine çalışmalar yapılmış ve bir çalışmada apo E4 alleli olan hastalarda %57 hastada, apo E4 alleli olmayan %27 hastada sonuçlar kötü bulunmuştur. Ancak daha ileri çalışmalara gerek olduğu düşünölmüştür (47).

### **Apolipoprotein B**

Apo B100 VLDL, LDL, IDL' nin başlıca apolipoproteinidir. VLDL' nin karaciğerde sentezlenmesi ve depolanması için gereklidir. Apolipoprotein B sentezi yapılamayanlarda, VLDL, LDL, IDL düzeyleri çok düşüktür. Apo B48 sadece şilomikronlarda ve şilomikron artıklarında bulunur.

### **Apolipoprotein A**

HDL' nin ana yapısını oluşturur. Plazmadaki serbest kolesterolü esterleştiren Lesitin-kolesterol-asetil-transferaz (LCAT)'ı aktive eder. Serbest kolesterol esterleşir ve katabolizması sağlanır. Apo A-I sentezi yapılamayanlarda HDL düzeyi çok düşüktür. Apo A-I antiaterojen özelliğe sahiptir.

## **Lipit taşıyıcı olarak lipoproteinlerin bireysel özellikleri**

### **1. Ekzojen lipit transportu:**

#### **Şilomikronlar:**

Besinlerle alınan trigliseritleri organizmanın gereksinimleri doğrultusunda değişik dokulara taşır. Büyük çoğunluğu trigliseritler olup az miktarda kolesterol esteri taşır. Özellikle yağlı bir yemekten sonra ince bağırsakta sentezlenip, kanda bolca miktarda bulunur.



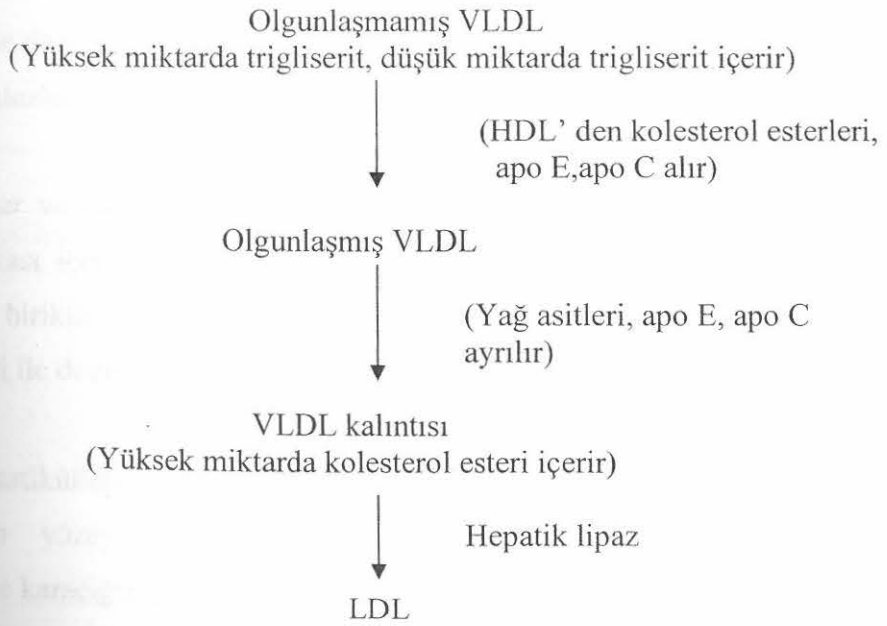
Lipoprotein lipaz (LPL), yağ dokusu ve karaciğerde sentezlenir. İnsülin ve apo C-II, LPL'ı aktive eder.

Bu lipoproteinin temel görevi besinlerle alınan trigliseritlerin içerdiği yağ asitlerinin başlıca enerji kaynağı olarak çevre dokulara bırakılmasıdır. Başlıca apoproteini apoB48'dir.

## 2. Endojen lipit transportu:

### Çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL)

Yapım yeri karaciğerdir. Yapılarında daha çok trigliserit taşımaları nedeni ile şilomikronlara benzerlik gösterirler. Başlıca apolipoproteini apo B100'dür.





### **Düşük dansiteli Lipoproteinler (LDL)**

Çok miktarda kolesterol esteri, düşük miktarda trigliserit taşır. Apolipoproteini, apo B100' dür. Bu partikülün %75' i karaciğer, %25' i ise ekstrahepatik dokular tarafından temizlenir.

Serum LDL düzeyi;

1. Karaciğer tarafından üretilen VLDL miktarına
2. LDL reseptörlerinin etkinliğine bağlıdır. Familial hiperkolesterolemide LDL reseptöründe bir defekt söz konusu olduğundan serum LDL düzeyi yüksektir. LDL reseptörleri hemen hemen tüm hücrelerin yüzeyinde bulunur. Apo B 100 ve apo E taşıyan lipoproteinleri yakalayarak katabolizmasını sağlar. Plazma LDL düzeyini etkileyen en önemli faktörlerden birisidir.

### **Yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL)**

HDL partiküllerinin %50' si lipit, %50'si proteinden oluşur. Başlıca apolipoproteinleri apo A-I ve apo AII'dir. HDL partiküllerinin olgunlaşma sürecinde önemli bir role sahip olan lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT)' ın, apo A-1 ile birleşmesi söz konusudur. Bu enzim HDL partiküllerinde serbest kolesterolün ester kolesterol haline dönüşmesini sağlar. LCAT beyinde de üretilmekle beraber özellikle karaciğerde sentezlenir.

Karaciğer ve barsak hücrelerinde sentezlenen HDL, ilk etapta yalnızca bir fosfolipit tabakası içerir. Dolaşımdan aldığı serbest kolesterolü LCAT enzimi ile esterleştirerek biriktirmeye başlar. Dolaşımda VLDL' den trigliseritleri alarak, kolesterol esteri ile değiştirir ve karaciğere taşır (tersine kolesterol transportu).

HDL partikülleri kolesterolü çevresel hücrelerin membranlarından ve diğer lipoproteinlerin yüzey tabakalarından toplayıp, esterleştirerek gövdelerinde biriktirmekte ve karaciğere taşımaktadır.

## Plazma lipit enzimleri

### 1) Lipoprotein lipaz (LPL)

Yağ ve kas dokusunda sentezlenir. Lipoproteinlerdeki trigliseritleri hidrolize ederek yağ asitlerinin serbestleşmesini sağlar.

### 2) Hepatik lipaz (HL)

Karaciğerde sentezlenir. Şilomikron, VLDL, hepatic lipaz ile karaciğerde 2. bir lipoliz işlemine tabi tutularak LDL meydana gelir. Hepatik lipaz daha büyük olan HDL2' nin daha küçük olan HDL3 alt gruplarına dönüşünde önemli rol oynar.

### 3) Lesitin- kolesterol aciltransferaz (LCAT)

Karaciğerde sentezlenir. HDL' de serbest kolesterolü, kolesterol esteri haline dönüştürür. Böylece olgun kolesterol esterlerinden zengin HDL teşekkül eder. Aktivasyonu için apo A-1' e gereksinim duyar.

### 4) Kolesterol ester transferaz proteini (CETP)

Karaciğerde sentezlenir. VLDL ve şilomikronlarda bulunan trigliseritlerin, HDL, LDL' deki kolesterol esterleri ile karşılıklı değişmesini sağlar.

Tablo 5: Sekonder dislipidemi nedenleri

LDL kolesterolde artış	Trigliseritte artış	HDL kolesterolde artış
Diabetes mellitus	Alkolizm	Sigara
Hipotiroidizm	Diabetes mellitus	Diabetes mellitus
Nefrotik sendrom	Hipotiroidizm	Hipertrigliseridemi
Obstrüktif karaciğer hastalığı	Obesite	Menopoz
Cushing sendromu	Böbrek yetmezliği	Obezite
Anoreksia nervosa	Pankreatit	Üremi
Oral kontraseptifler	Cushing sendromu	Anabolik steroidler
Anabolik steroidler	Bulimia	Beta blokerler
Beta blokerler	Sistemik lupus eritematozus	Progestinler
Tiyazidler	Gebelik	
	Beta blokerler	
	Östrojenler	
	Tiklopidin	
	Safra asidi reçineleri	

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Nöroloji Kliniği, Multipl skleroz polikliniğinden 27 RRMS hastası seçildi. Bu seçimde ilk önce hastaların anamnezleri, nörolojik muayeneleri, MR görüntüleri, BOS bulguları, uyandırılmış potansiyelleri gözden geçirildi. Poser tanı kriterlerine göre kesin MS tanısı olan hastalar seçime dahil edildi. İmmunmodulator tedavi kullanan hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca hastalarda lipit metabolizma bozukluğu, diabetes mellitus, alkolizm, hipotiroidizm, karaciğer ve renal hastalık öyküsü olmamasına dikkat edildi. Bu nedenle hastalar tekrar, eşlik eden hastalık ve ilaç kullanımı açısından gözden geçirildi. Ayrıca hiçbir hastanın diyet yapmaması ve lipit düşürücü ilaç kullanmaması gerekiyordu. Bu şekilde 27 RRMS' lu hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 24' ü kadın, 3' ü erkekti. Ortalama yaş :36.33±(18-54) idi.

Hastalardan geçirilen atakların zamanı ve atağın tipi hakkında ayrıntılı bilgi alındı. Her hastada hastalığın süresi, toplam atak sayısı, son 2 yıl içerisindeki geçirilen ataklar ve uygulanan tedavi saptandı. Hastalığın süresi ve toplam atak sayısı kullanılarak, her hastada yıllık atak oranı hesaplandı.

Her hastaya 6 ay boyunca, ayda bir (± 7 gün) kranial MRG çekildi. Aynı gün içerisinde kan örnekleri alındı ve nörolojik muayeneleri yapılarak EDSS' leri hesaplandı.

Kranial MRG' de T1, T2, flair, proton ağırlıklı, Gd DPTA (+) kesitler elde edildi. T2 ağırlıklı kesitler lezyon yükü açısından değerlendirildi. Lezyon yeri periventriküler, kortikal (frontal, paryetal, temporal, oksipital), talamokapsüler, beyin sapı, serebellar alan olarak ayrıldı. Her alandaki lezyon sayısı, büyüklüklerine göre

kaydedildi. Yeni lezyon sayısı, var olan lezyonlarda genişleme ve birleşme eğilimi not edildi. T1 ağırlıklı kesitler kara delikler açısından değerlendirildi. Gd GTPA(+) kesitlerde kontrast tutulumu ve sayısı tespit edildi. Değerlendirmeler hastaların kliniğini bilmeyen radyologlar tarafından yapıldı.

Kan örneği, kranial MRG çekildiği gün (24 saat içerisinde) alındı. 12 saat açlığın arkasından, saat 08- 10:30 arasında venöz kan, kuru tüpe alındıktan sonra ölçümler yapıldı. Plazma total kolesterol, trigliserit düzeyleri enzimatik yöntemle bakıldı. HDL, immünoinhibisyon yöntemi kullanılarak aynı gün SSK Göztepe Eğitim hastanesi merkez laboratuvarında, Olympus AU 5200 otoanalizöründe çalışıldı. LDL, Friedewald formülüne göre hesaplandı.

Kan örneği alındığı gün hastaların şikayetleri kaydedildi. Nörolojik muayeneleri yapılarak EDSS' leri hesaplandı.

Hastaların takipleri sırasında geçirdiği ataklar ve atağın tipi not edildi. Atağın değerlendirilmesinde hastanın şikayet ve nörolojik muayene bulguları, MRG' de lezyonun yeri ve kontrast tutulumu göz önünde bulunduruldu. 8 hasta takip sırasında atak geçirdi. 2 hastada da 6 ay boyunca 2 kez atak izlendi. Ataklar, 1 adet piramidal, 1 adet beyinsapı, 1 adet serebellar, 2 adet medulla spinalis, 3 adet optik sisteme ait idi. Hastalara atak sırasında intravenöz metil-prednizolon (İVMP) tedavisi verildi. Tedavi en az 5 gün, en fazla 10 gün olarak düzenlendi. Atak sonrası kan örneği en az 3 hafta sonrasında alındı. Bu hem MRG, hem de lipit profili üzerine steroid tedavisinin etkisini en aza indirmek için yapıldı. Böylece alınan kan örneklerinde steroid etkisi en aza indirildi.

Ayrıca 18 sağlıklı, belirgin bir hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan kişi, kontrol grubu olarak alındı. Yaş ve cinsiyet açısından uygun kişiler seçildi. Bu kişilerde de lipit metabolizma bozukluğu, alkolizm, hipotiroidizm, karaciğer ve renal hastalık olmamasına dikkat edildi. Bu nedenle hastaların biyokimyasal testleri gözden geçirildi. Nörolojik muayene yapıldı ve belirgin bir özellik olmamasına dikkat edildi. Bu şekilde 15' i kadın, 3' ü erkek 18 kişi kontrol grubu olarak alındı.

Ortalama yaş  $36.61 \pm 89(20-49)$  idi. Bu kişilerde de, aynı MS hasta grubunda olduğu gibi kan örnekleri 12 saat açlığın arkasından, saat 08-10:30 arasında alındı. Ve aynı yöntemle 1 kez plazma kolesterol, trigliserit, LDL, HDL değerleri ölçüldü. MS hastalarının plazma kolesterol, trigliserit, LDL, HDL ortalama seviyeleri ile kontrol grubunun plazma kolesterol, trigliserit, LDL, HDL seviyeleri karşılaştırıldı.

MS grubunda, kolesterol, trigliserit, LDL, HDL ortalama seviyeleri ile kontrast tutan lezyonların ortalama sayısı karşılaştırıldı.

### **İstatiksel yöntem:**

Bu çalışmada istatistiksel analizler, GraphPad Prisma V.3 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi , nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Değişkenlerin birbirleri ile ilişkileri Spearson korelasyon testi ile belirlenmiştir. Kontrast tutulumu ile lipid profili arasında lineer regresyon ile etki kat sayıları belirlenmiştir. Sonuçlar, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde, %95 lik güven aralığında değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

Çalışma; 2003-2004 tarihleri arasında Göztepe SSK Eğitim Hastanesi Nöroloji kliniğinde, MS polikliniğinde izlenen 18 ile 54 yaşları arasında değişmekte olan; 24'ü kadın (%88,9), 3' ü erkek (%11,1) toplam 27 hasta üzerinde yapılmıştır. Olguların ortalama yaşı  $36,33 \pm 9,33$ ; ortalama hastalık süresi  $4,67 \pm 3,37$  yıldır. Toplam atak sayısı 2 ile 9 arasında değişmekte olup; ortalama  $3,04 \pm 1,56$ ' dır. Ortalama yıllık atak oranı  $1,09 \pm 0,82$ ; son 2 yıl içerisindeki ortalama atak sayısı  $1,33 \pm 1,00$ ' dır.

Tablo 6: Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı

	MS Grubu	Kontrol Grubu		
Yaş	$36,33 \pm 9,93$	$36,61 \pm 8,49$	-0,09	>0,05
Cinsiyet	Erkek	3 (%11,1)	3 (%16,7)	$\chi^2: 0,28$ >0,05
	Kadın	24 (%88,9)	15 (%83,3)	

MS ve kontrol gruplarında bulunan olguların yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p > 0,005$ ).

Tablo 7: MS ve kontrol grubu arasında kolesterol, trigliserit, LDL, HDL ortalama düzeylerinin karşılaştırılması

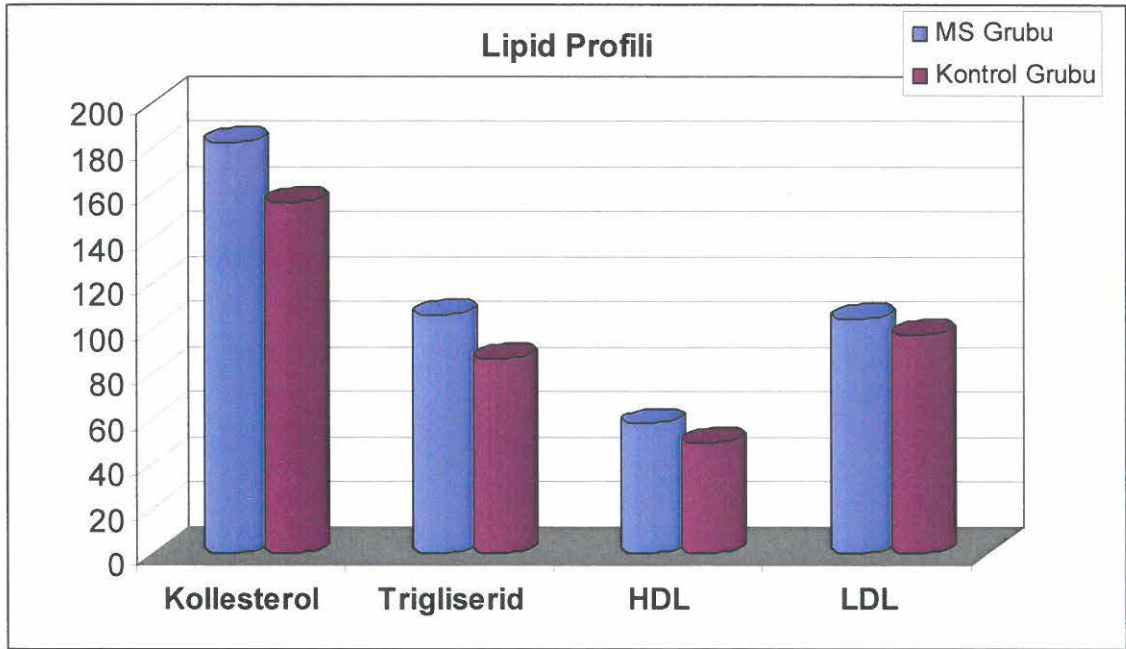
	MS Grubu	Kontrol Grubu	t	p
	Ort±SS (n:27)	Ort±SS (n:18)		
Kolesterol	$182,63 \pm 32,42$	$156,00 \pm 28,62$	<b>2,82</b>	<b>&lt;0,01</b>
Trigliserid	$106,37 \pm 68,78$	$86,67 \pm 36,94$	1,11	>0,05
HDL	$57,78 \pm 14,20$	$49,22 \pm 11,41$	<b>2,13</b>	<b>&lt;0,05</b>
LDL	$104,63 \pm 21,96$	$97,56 \pm 31,19$	0,89	>0,05



MS grubunda kolesterol ortalama düzeyleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p < 0.01$ ).

MS grubunda HDL ortalama düzeyleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

MS ve kontrol grubu arasında diğer lipit değerleri açısından bir farklılık bulunmamıştır.

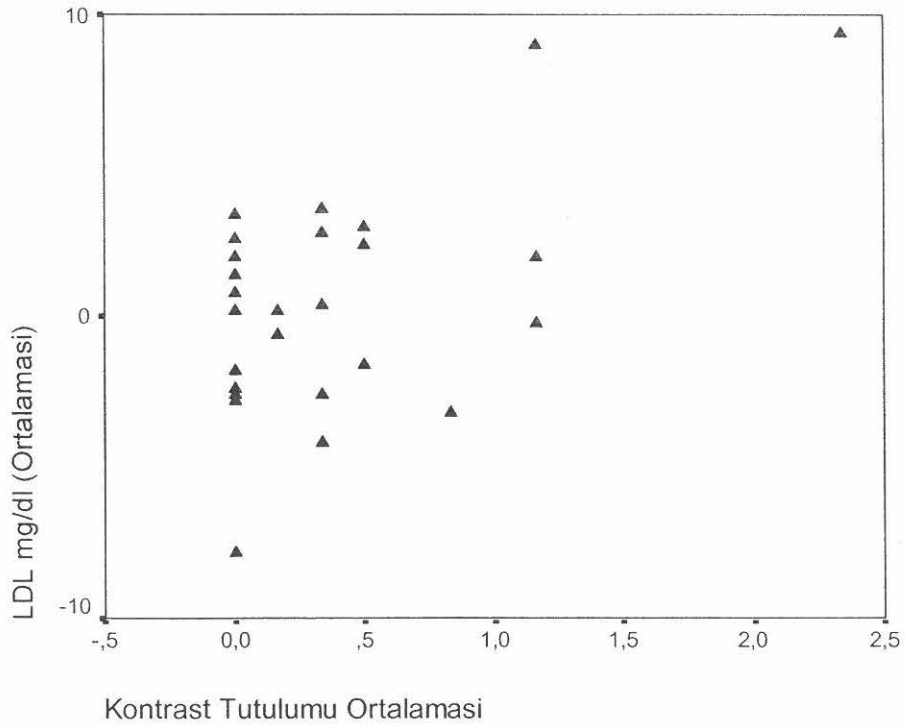
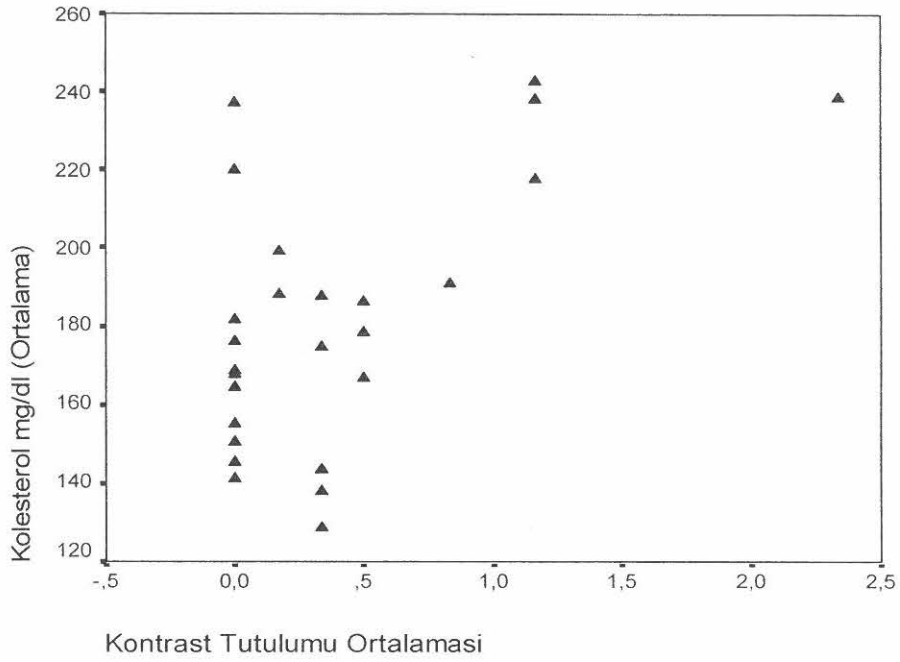


Şekil 8: MS ve kontrol grubu arasında kolesterol, trigliserit, LDL, HDL ortalama düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 8: MS grubunda kontrast tutan lezyonların ortalama sayısı ile EDSS ortalama sayısının karşılaştırılması

EDSS Ortalama	
r	0,423
p	<0,05
KT Ortalama	N
	27

MS grubunda kontrast tutan lezyonların ortalama sayısı ile EDSS ortalama sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).



Şekil 9 : Her bir hasta için kolesterol ve LDL ortalama düzeyleri ile kontrast tutan lezyonların ortalama sayısı arasındaki ilişki

Tablo 9: MS grubunda her bir kolesterol, trigliserit, LDL, HDL ortalama düzeyleri ile kontrast tutan lezyonların ortalama sayılarının karşılaştırılması

Ortalama	Kontrast Tutulumu	
		Ortalama
Kolesterol	r	0,505
	p	<0,01
Trigliserid	r	0,106
	p	>0,05
HDL	r	0,139
	p	>0,05
LDL	r	0,549
	p	<0,05

MS grubunda kolesterol ortalama düzeyleri ile kontrast tutan lezyonların ortalama sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ( $p<0.01$ ).

MS grubunda LDL ortalama değerleri ile kontrast tutulumu ortalama sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

MS grubu ile kontrol grubu arasında diğer lipit değerleri ile kontrast tutan lezyon ortalama sayısı arasında bir ilişki bulunmamıştır.

Tablo 10: Longitudinal modelin parametreleri

Ortalama	Coefficients	SE	p
Kolesterol	0,57	0,04	0,09
Trigliserid	0,31	0,01	0,26
HDL	0,06	0,04	0,76
LDL	0,27	0,04	0,29

Kolesterol değeri, kontrast tutan lezyon sayısından etkilenmektedir ( $p=0.09$ ).

## TARTIŞMA

Multipl skleroz santral sinir sisteminin en sık görülen kronik, inflamatuvar hastalığıdır. Yeryüzünde yaklaşık 1 milyon insanı etkilemektedir. Genç erişkinlerde, özürüllüğe yol açan en yaygın nörolojik hastalıklardan birisidir. Etyolojisi, kesin olarak bilinmemektedir. Hastalığın, otoimmün bir temele sahip olduğu düşünülmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, MS' un patogenezisinde hem genetik hem de çevresel faktörlerin rol oynadığını göstermektedir (13).

MS, karakteristik olarak remisyon ve ataklar ile seyretmektedir. MRG, bize hastalık aktivasyonunu saptamada önemli bilgiler sağlamaktadır. MRG' de kontrast tutulumu, hastalık aktivasyonu ile koreledir. Hastalığın aktivasyonu sırasında kontrast tutan lezyonlar; KBB' nin bozulduğunu ve hastalık aktivitesini göstermektedir (43,47). Lezyonların kontrast tutulumu ile gösterilen KBB' deki ödematöz değişiklikler, hastalık sürecinde erken dönemde meydana gelmektedir (44).

Bedenimizin diğer organlarında olduğu gibi, beyinde de temel kimyasal yapılar vardır. Lipitler, proteinler, polisakkaritler ve nükleik asitleri içeren bu temel maddeler, bir yandan nöron ve gliaların temel hücre sel strüktürünü meydana getirirler. Bu maddeler katabolize olur, yeniden meydana gelir ve sinir dokusunu korurlar. Diğer yandan beyin dokusunda önemli aktivitelerin yer aldığı fonksiyonel birimleri oluştururlar. Örn: transmitterler, enzimler, hormonlar, enerji maddeleri gibi. Serebral yapının % 78' i sudur. Katı maddeler temel olarak lipit ve proteinlerden meydana gelir. Beyin lipitleri gliseritler, kolesterol ve sfingolipitlerden oluşur. Özellikle kolesterol ve gliseritler myelin yapısına girerler. Myelin yapısının, %70-75'i lipitlerden meydana gelir. Kolesterol, myelin lipitlerinin %40' ını oluşturur.

Myelin, iki lipit tabakası ve arasında yer alan özel proteinlerden oluşmuş bir yapıdır (66). Myelin yıkımı meydana geldiğinde SSS' de kolesterol esterleri, serebrosit ve sülfatidlerde artış meydana gelir (22). Beyinde artan bu maddelerin ve kolesterolün atılması için bazı mekanizmalar vardır. 24S-OH-kolesterol yolu ve ApoE bağımlı yol bu mekanizmaların temelini oluşturur (14).

SSS' de kolesterolün eliminasyonu için, 24S-OH-kolesterolle çevrilmesi önemli bir adımdır (14). Kolesterolün 24S-OH-kolesterolle enzimatik çevrilmesi, hem beyin kolesterol homeostazisinin sürdürülmesinde hem de beyin kolesterol eliminasyonunda temel yoldur. Kolesterolü 24S-OH-kolesterolle çeviren enzim, 24S-hydroxylase enzimidir (14,27). Bu enzim yalnızca nöronlarda bulunmaktadır. Enzim aracılığı ile çevrilme, genetik olarak CYP46 moleküler seviyede lokalizedir (28). Bu şekilde hidroksile kolesterol türleri, KBB' den hızlı, kolay ve verimli bir şekilde dolaşıma geçmektedir (14,28).

Yapılan bir çalışmada serum kolesterolü ile 24S-OH-kolesterol arasında açık bir pozitif korelasyon bulunmuştur. Ancak bu birlikteliğin açıklanması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür (14). 2003 yılında Vega ve ark.'nın yayınladığı bir çalışmada KBB' den dolaşıma geçen 24S-OH-kolesterolün, LDL ile karaciğere taşındığı ifade edilmiştir (27). Bu çalışmada Alzheimer hastalarına statin verilmiş ve 6 hafta sonra total, LDL kolesterol, 24S-OH-kolesterol seviyeleri ölçülmüştür. 24S-OH-kolesterolde %21, total kolesterolde %25, LDL kolesterolde %34.9 azalma bulunmuştur. LDL kolesteroldeki düşme, 24S-OH-kolesterolde daha belirgin saptanmıştır. LDL' deki bu belirgin düşme, plazma 24S-OH-kolesterol seviyesindeki azalma ile açıklanmıştır (27).

Beyinden bu şekilde elimine edilen 24S-OH-kolesterol, muhtemelen bazı basamaklardan geçerek dolaşımda karaciğer tarafından alınmaktadır. Dolaşımdaki 24S-OH-kolesterol seviyeleri, dolaşımdaki lipoproteinlerin kapasitesine bağlıdır. Karaciğer, bu seviyeleri direkt olarak etkilemektedir. 24S-OH-kolesterol' ün karaciğerde ya normal safra asitlerine çevrildiği ya da sulfatlı ve glukronize formları ile safra kesesi içerisine atıldığı düşünülmektedir. Ancak çevrilme mekanizması

hakkında bilgi yoktur. Daha önce yapılan çalışmalarda sulfatlı 24S-OH-kolesterolün feçesde varlığı gösterilmiştir (14-28).

Plazma 24S-OH-kolesterol' ün %80' i beyinden kaynaklanmaktadır. O2 inhalasyon teknikleri kullanılarak; beyinden dolaşıma akan 24S-OH-kolesterol ile beyindeki kolesterol sentezi arasında benzerlikler saptanmıştır (14). Bu nedenle plazma 24S-OH-kolesterol seviyeleri, beyin kolesterol katabolizmasını yansıtmaktadır.

Apo E nöronal bakım, onarım mekanizmaları ve oksidatif süreçlerin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (33). Apo E, beyinde nörotropik bir faktördür (17). Başlıca selektif olarak subsellüler membran yapısında, kolesterol ve fosfolipit homeostazisini düzenler (18). Demyelinizasyondan sonra lipit redistribüsyonunda önemli bir role sahiptir (30). Apo E aracılığı ile beyinden 1-2 mg/ saat kolesterol eliminasyonu meydana geldiği gösterilmiştir. 24S-OH-kolesterol mekanizması ile beraber 8 mg/ saat kolesterol eliminasyonu olur. Bu nedenle SSS' de kolesterol homeostazisinde, 24S-OH-kolesterol mekanizması daha önemli gözükmektedir (14).

Çeşitli nörolojik hastalıklarda, plazma ve BOS 24S-OH-kolesterol seviyeleri çalışılmıştır. Alzheimer hastalığı ve vasküler demansda plazma ve BOS 24S-OH-kolesterol seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ve uzun dönem statin kullanan hastalar arasında Alzheimer hastalığı ve vasküler demans prevalansı azalmış olarak saptanmıştır. Alzheimer hastalığında Beta amiloid birikimi ile kolesterol arasındaki ilişkinin varlığını destekleyen gözlem sayısı giderek artmaktadır (28). Statin kullanan hastalarda Alzheimer hastalığının prevalansındaki azalmanın, beyinde kolesterol sentezinde azalmaya, apo E içeren lipoproteinlerin seviyelerindeki düşüşe ve beta amiloid yapımındaki azalmaya bağlı olabileceği düşünülmektedir (33).

Multipl skleroz' da demyelinizasyon ve nörodejenerasyon söz konusudur. EAE' li sıçanlarda aktif faz esnasında myelin yapısı değerlendirildiğinde, myelinin



hafif fraksiyonunda azalma tespit edilmiştir. Myelinin hafif fraksiyonu fosfolipit (galaktolipit)' den meydana gelmektedir (24,25,26). EAE' in aktif fazı esnasında santral sinir sisteminde kolesterol esterleri, serebrositler ve sülfatidlerde artış görülmüştür (22). Bu durum myelin yıkımı sırasında, SSS' de lipit artışı meydana geldiğini göstermektedir.

1987 yılında yapılan deneysel bir çalışmada EAE' in aktif fazında, plazma kolesterol, LDL, HDL seviyelerinde yükseklik tespit edilmiştir (20). LDL' deki yüksekliğin VLDL ile ilişkili, HDL' deki yüksekliğin ise apo E' ye bağlı olabileceği ifade edilmiştir. SSS' deki lezyonların, plazma apo E seviyesinde artışa yol açtığı düşünülmüştür. Apo E içeren lipoproteinlerdeki değişikliklerin, EAE' de immun fonksiyon değişiklikleri için oldukça önemli olduğu vurgulanmıştır (20). 1994 yılında yapılan bir çalışmada, EAE' in aktif fazında sıçanlarda hem plazma kolesterol seviyelerinde hem de kolesterol metabolitlerinin üriner sisteme salınmasında artış tespit edilmiştir (19).

Plazma lipit profilindeki değişiklikler ile MS hastalığının aktivasyonu arasındaki ilişkiyi açıklayan patogenetik mekanizmalar hakkında yeterli bilgi yoktur.

Multipl skleroz'da yapılan çalışmalarda serum 24S-OH-kolesterol seviyeleri, genç hastalarda artma eğiliminde saptanmış ve en yüksek seviyeler 3-4. dekattaki hastalarda bulunmuştur. Ayrıca kranial MRG' sinde kontrast tutlumu olan hastalarda da, seviyeler yüksek tespit edilmiştir. Yaşlı RRMS ve PPMS grubunda ise kontrol grubuna göre plazma seviyeleri düşük bulunmuştur. Bu durumun, nöronal kaybı yansıttığı ifade edilmiştir (23). Yapılan çalışmalarda EDSS ile 24S-OH-kolesterol seviyeleri arasında ters bir orantı tespit edilmiştir. Bu nedenle bir çok çalışmada 24S-OH-kolesterolün, beyindeki kolesterol döngüsündeki bozukluklar için bir gösterge olup olmayacağı tartışılmıştır. Ve artık son dönem yayınlarda beyindeki kolesterol döngüsündeki bozukluklar için bir gösterge olabileceği ifade edilmektedir (14,21,30). Multipl sklerozda da plazma 24S-OH-kolesterol seviyeleri, nörodejenerasyonun ve demyelinizasyonun göstergesidir (29). Hatta MS' un farklı fazlarını değerlendirmek için var olan metodlara katkıda bulunabileceği ifade edilmektedir (21).

İnvivo şartlarda, MS' un aktivitesinin plazma lipit değerleri ile ilişkili olup olmadığı net olarak bilinmemektedir.

Bu çalışmada, plazma kolesterol ve LDL ortalama seviyeleri ile kontrast tutan lezyonların ortalama sayısı arasında pozitif korelasyon saptandı. LDL yüksekliği muhtemelen, aktif fazda myelin yıkımına bağlı, SSS' de kolesterolün artmasına ve bu kolesterolün 24S-OH-kolesterole çevrilip, dolaşımında LDL ile taşınmasına bağlıdır. Total kolesterol yüksekliği ise, dolaşıma geçen 24S-OH-kolesterol ile serum total kolesterol arasındaki pozitif korelasyona bağlı olabilir.

2001 yılında Giubilei ve ark.'ı tarafından, tek atak geçiren 18 MS' lu hasta arasında yapılan bir çalışmada, hastalığın aktivitesi ile plazma kolesterol ve LDL seviyeleri arasında önemli bir korelasyon bulunmuştur (50). Yine 2000 yılında, RRMS' li interferon beta 1a tedavisi alan hastalar 2 yıl boyunca takip edilmiş ve hastalarda plazmadaki lipit değişiklikleri araştırılmıştır. 2 yılın sonunda değerler, hastanın bazal değerleri ile karşılaştırıldığında HDL2' de artış tespit edilmiştir. Tedavi altında progrese olan veya atak geçiren küçük bir hasta grubunda ise, 1 yılın sonunda apo A-1 seviyesinde düşme, apo E seviyesinde ise yükseklik tespit edilmiştir. Metabolizmadaki bu değişiklikler, ilacın immunmodülatuar etkisine ve hastalığın aktivitesine bağlanmıştır (16).

Yapılan bir çalışmada akut transient iskemik atak, minör iskemik strok sonrası 49-168. saatler arasında plazma total kolesterol, HDL, LDL kolesterol, trigliserit değerlerinde bazal değerlere göre yükseklik tespit edilmiştir. İlk 12-48. saatler arasında ve strok sonrası 1.5-3 ay arasında lipit değerleri, bazal değerler ile aynı bulunmuştur (31).

Çalışmamızda saptanan korelasyon; hastalık aktivasyonuna bağlı olarak yukarıda anlatılan mekanizmalarla, myelin yıkımı ve SSS' deki kolesterol düzeyininin artışının sistemik dolaşıma yansımaları olabilir.

Çalışmada kontrast tutan lezyonların ortalama sayısı ile EDSS ortalama sayısı arasında anlamlı bir korelasyon bulundu ( $p<0.05$ ). MRG çalışmaları, MRG ile klinik parametreler arasında açık bir ilişki olduğunu göstermiştir. Lezyonların kontrast tutulumu, KBB' deki ödematöz değişiklikleri göstermek için yararlıdır. Bu değişiklikler hastalık sürecinde erken dönemde meydana gelir. Bu nedenle kontrast tutulumu hastalık aktivitesini ölçmede basit ve son derece sensitiv bir yöntemdir. Relapsın ortaya çıkışı ile korele MRG lezyonları, EDSS' de  $> 0.5$  artışa neden olur. Yapılan bir çalışmada, 68 RRMS' lu hastada kontrast tutan lezyonların sıklığı ile EDSS arasında bir korelasyon gösterilmiştir (44).

Çalışmada MS grubunda, kontrol grubuna göre plazma total ve HDL kolesterol seviyeleri daha yüksek bulundu. HDL' nin yüksekliği, daha önce yapılan deneysel bir çalışmada EAE' in aktif fazında da saptanmıştır (20). HDL' deki bu yükseklik apo E içermesine bağlanmıştır. Apo E, demyelinizasyon sonrası lipitlerin redistribüsyonunda görev alan önemli bir apoproteindir. Bu durum SSS' de artan kolesterölün küçük bir miktarını dolaşıma taşıyan apo E' nin, dolaşımda artması ve HDL' nin yapısına girmesine bağlı olabilir. HDL kolesterol'ü MS' da, normal populasyona göre yüksek bulan başka bir çalışma yoktur.

Bu çalışmada, hastalık aktivasyonu ile plazma total, LDL kolesterol arasında bir korelasyon saptandı. Plazma total ve LDL kolesterolün, demyelinizan hastalıklarda aktivasyonun bir göstergesi olarak kullanılabilceği başka yayınlarda da ifade edilmektedir (32). Bu çok muhtemelen yukarıda tartışıldığı gibi hastalık aktivasyonu sonucu meydana gelen myelin yıkımının, SSS' deki kolesterol metabolizmasını ve de dolayısıyla sistemik kolesterol döngüsü üzerine etkilerine bağlıdır.

Basit bir kan tetkiki olan total kolesterol ve alt gruplarının, hastalık aktivasyonunu saptamada bir gösterge olarak kullanılıp kullanılmayacağını kesin olarak belirleyebilmek için, daha uzun süreli korelasyon çalışmalarının yapılması uygun olacaktır.

## SONUÇ

Çalışmamızda, plazma kolesterol ve LDL seviyelerinin hastalık aktivasyonu ile pozitif bir korelasyon gösterdiğini saptadık. Araştırmamız, küçük çaplı bir araştırma olmasına rağmen sonuçlarımız, hastaların bazal lipit değerleri ile hastalık aktivasyonu ve prognozunu takip edebileceğimizi gösterdi. Plazma kolesterol ve LDL düzeyleri aktivasyonun bir göstergesi olabilir.

Plazma kolesterol ve LDL düzeylerini ölçmek, pratik bir yöntemdir. Aktivasyonu saptamada kullandığımız MRG yöntemlerine, göre ucuz ve kolay uygulanabilir bir yöntem olması nedeni ile sonuçlarımız ilgi çekicidir. Bu nedenle plazma lipit profili ile hastalık aktivasyonu arasındaki ilişkiyi açıklayan patogenetik mekanizmaların iyi bilinmesi gerekir. Bu patogenetik mekanizmaların diğer basamaklarını da açıklayacak çalışmaların planlanması ile, SSS ve sistemik lipit metabolizması ve MS arasındaki bağlantıların daha anlaşılır hale gelmesi mümkün olabilir.

## ÖZET

Multipl skleroz, santral sinir sisteminde beyaz maddenin kronik, inflamatuvar demyelinizan hastalığıdır. Yeryüzünde yaklaşık 1 milyon insanı etkilemektedir. Genç erişkinlerde özürüllülüğe neden olan en sık görülen nörolojik hastalıktır. MS' un görülme sıklığı, genellikle 20-40 yaş arasında artar. Ama nadiren 10 yaş öncesi, 50 yaş sonrasında da başlayabilir. Hastalığın nedeni kesin olarak bilinmemektedir. Genetik yatkınlık, çevresel faktörler, otoimmün mekanizmalar ve bazı viral enfeksiyonların rol oynadığı düşünülmektedir. Hastalığın patolojik belirtisi, santral sinir sisteminde oligodentrosit ve myelin hasarıdır. Beyaz maddede meydana gelen demyelinizan lezyonlardan sonra aksonal kayıp ve glial skar meydana gelmektedir.

MS, myelin yıkımı ile karakterizedir. Yapılan deneysel çalışmalarda EAE' in aktif fazı esnasında kolesterol düzeylerinde yükseklik tespit edilmiştir. Ancak MS' da, *invivo* olarak plazma lipit seviyeleri ile hastalık aktivasyonu arasında bir ilişki olup olmadığı hakkında kesin bir bilgi yoktur.

Biz bu çalışmada, RRMS' lu hastalarda plazma lipit profili ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi araştırdık. Bu nedenle SSK Göztepe Eğitim Hastanesi nöroloji kliniği-MS polikliniğinden 27 RRMS' lu hasta seçildi. Her hastaya ayda bir, 6 kez Gd(+) kranial MRG yapıldı. Kranial MRG' nin çekildiği gün, kan örnekleri alınarak plazma kolesterol, trigliserit, LDL, HDL seviyeleri ölçüldü. Ve nörolojik muayeneleri yapılarak EDSS' leri hesaplandı. Ayrıca sağlıklı, herhangi bir ilaç kullanımı olmayan 18 kişi kontrol grubu olarak seçildi. Bu kişilerin plazma kolesterol, trigliserit, HDL, LDL seviyeleri ölçüldü.

MS grubunda plazma lipit profili ile kontrast tutulumu arasındaki ilişki araştırıldı. Ayrıca MS grubu ile kontrol grubu arasında plazma lipit seviyeleri karşılaştırıldı.

Çalışmada, plazma kolesterol ve LDL ortalama seviyeleri ile kontrast tutan lezyonların ortalama sayısı arasında pozitif korelasyon saptandı. MRG aktivasyonun olduğu dönemlerde bu hastaların kolesterol düzeylerinde yükseklik bulundu. Yine MS grubunda, plazma kolesterol ve HDL ortalama seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek tespit edildi.

Plazma kolesterol ve LDL seviyeleri hastalık aktivasyonunun bir göstergesi olabilir. Plazma lipit seviyelerini ölçmek hem ucuz hem de kolay uygulanabilir bir yöntemdir. Bu nedenle plazma lipit seviyeleri ile hastalık aktivasyonu arasındaki ilişkiyi saptamada uzun süreli ve geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Rie Hakamada-Taguchi, Yoshio Uehara, Kagemasa Kuribayashi, Atsushi Numabe. Inhibition of hydroxymethylglutaryl-Coenzyme A Reductase Reduces Th1 development and Promotes Th2 Development. *Circ Res.* 2003;93:948-956.
2. Romesh Stanislaus, Kalipada Pahan, Avtar K. Singh, Inderjit Singh. Amelioration of experimental allergic encephalomyelitis in Lewis rats by lovastatin. *Neuroscience Letters* 269 (1999), 71-74.
3. Narender Nath, Shailendra Giri, Ratna Prasad, Avtar K. Singh. Potential Targets of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitor for Multiple Sclerosis Therapy. *Journal of Immunology*, 2004, 172:1273-1286.
4. Sawsan Youssef, Olaf Stüve, Juan C. Patarroyo, Pedro J. Ruiz. The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease. *Nature*. Vol 420. 7 november 2002.78-84.
5. Abul K. Abbas, Kenneth M. Murphy, Alan Sher. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature*. Vol 383. 31 October 1996, 787-793.
6. Markovic-Plese S, McFarland HF. Immunopathogenesis of the multiple sclerosis lesion. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2001 May; 1(3):257-62.
7. Giovannoni G. The immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Baillieres Clin Neurol.*1997 Oct;6(3):387-407.
8. Litzemberger T, Fassler R, Bauer J, Lassmann H, Linington C, Wekerle H. B lymphocytes producing demyelinating autoantibodies: development and function in gene-targeted transgenic mice. *J Exp Med.* 1998 Jul 6, 188(1):169-80.



9. 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.
10. Miller A, Eninia G, Metra M, Platkais A, Kukaine R. Adhesive molecules as immunologic markers of activity of multiple sclerosis. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2003; 103 (1): 35-8.
11. Losy J, Niezgodna A, Wender M. Increased serum levels of soluble PECAM-1 in multiple sclerosis patients with brain gadolinium- enhancing lesions. *J Neuroimmunol* 1999 Oct 29;99(2):169-72.
12. Immune-mediated Neurodegeneration and Neuroprotection in MS. *MS Journal*. Volume 10 Number 4. December 2003. 123-130.
13. Chris H Polman, Bernard MJ Uitdehaag. New and emerging treatment options for multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* Vol 2 September 2003; 2: 563-66.
14. Ingemar Björkhem, Dieter Lütjohann, Ulf Diezfelusy, Lars Stahle. Cholesterol homeostasis in human brain: turnover of 24S-hydroxycholesterol and evidence for a cerebral origin of most of this oxysterol in the circulation. *Journal of lipid Research* Volume 39, 1998.
15. Sena A, Pedrosa R, Ferret-Sena V, Almeida R, Andrade ML. Interferon beta 1a therapy changes lipoprotein metabolism in patients with multiple sclerosis. *Clin Chem Lab Med* 2000 Mar; 38(3):209-13.
16. Olaf Stüve, Thomas Prod'homme, Antony Slavin, Sasan Youssef, Shannon Dunn. Statins and their potential targets in multiple sclerosis therapy. *Expert Opin. Ther. Targets* (2003) 7(5):613-622.
17. Gaillard O, Gervais A, Meillet D, Plassart E, Fontaine B. Apolipoprotein E and multiple sclerosis: a biochemical and genetic investigation. *J Neurol Sci* 1998 Jun 30; 158(2):180-6.
18. Han X. The role of apolipoprotein E in lipid metabolism in the central nervous system. *Cell Mol Life Sci*. 2004 Jul;61(15):1896-906.
19. Nicholas HJ, Taylor J. Central nervous system demyelinating diseases and increased release of cholesterol into the urinary system of rats. *Lipids* 1994 Sep; 29(9):611-7.

20. Shore VG, Smith ME, Perret V, Laskaris MA. Alterations in plasma lipoproteins and apolipoproteins in experimental allergic encephalomyelitis. *J Lipid Res* 1987 Feb ; 28(2):119-29.
21. Leoni V, Masterman T, Diczfalusy U, De Luca G, Hillert J. Changes in human plasma levels of the brain specific oxysterol 24S-hydroxycholesterol during progression of multiple sclerosis. *Neurosci Lett* 2002 Oct 18;331(3):163-6.
22. Roth GA, Monferran CG, Maggio B, Cumar FA. Central nervous system lipid alterations in rats with experimental allergic encephalomyelitis and its suppression by immunosuppressive drugs. *Life Sci.*1982 Mar 8;30(10):859-66.
23. Leoni V, Masterman T, Mousavi FS, Wrwetlind B, Wahlund LO. Diagnostic use of cerebral and extracerebral oxysterols. *Clin Chem Lab Med.* 2004 Feb ;42(2):186-91.
24. Searfina Salvati, Lucilla Attorri, Annamaria Confolani, Antonella Di Biase. Lipid Changes in Central Nervous System Membranes in Experimental Allergic Encephalomyelitis (EAE). *Neurochemical Research*, Vol.15, No:11, 1990, pp.1051-1053.
25. Salvati S, Attorri L, Confaloni A, Di Biase A. Lipid changes in central nervous system membranes in experimental allergic encephalomyelitis (EAE). *Neurochem Res.*1990 Nov;15(11):1051-3.
26. Salvati S, Confaloni A, DiBiase A, Attorri L, Serlupi Crescenzi G. Biochemical changes in central nervous system membranes in chronic-relapsing experimental allergic encephalomyelitis. *Mol Chem Neuropathol.*1990 Jun; 12(3):229-41.
27. Vega GL, Weiner MF, Lipton AM, Von Bergmann K, Lutjohann D. Reduction in levels of 24S-hydroxycholesterol by statin treatment in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol.*2003 Apr;60(4): 510-5.
28. Lutjohann D, Von Bergmann K. 24S-hydroxycholesterol: a marker of brain cholesterol metabolism. *Pharmacopsychiatry.* 2003 Sep;36 Suppl2:S102-6.
29. Teunissen CE, Dijkstra CD, Polman CH, Hoogervorst EL, von Bergmann K, Lutjohann D. Decreased levels of brain specific 24S-hydroxycholesterol and

- cholesterol precursors in serum of multiple sclerosis patients. *Neurosci Lett.* 2003 Aug 28;347(3):159-162.
30. Chiba H. Physiology and pathology of the lipid transport in the brain. *Rinso Byori* 1996 Mar;44(3):231-6.
31. Aull S, Lalouschek W, Schnider P, Sinzinger H, Uhl F, Zeiler K. Dynamic changes of plasma lipids and lipoproteins in patients after transient ischemic attack or minor stroke. *Am J Med.* 1996 Sep;101(3):291-8.
32. Ara-Callizo J, Lopez A, Martin J, Alarcia R, Olivan J. Modification of the lipid metabolism induced by interferon beta in multiple sclerosis patients and its relationship with the disease activity. *Neurologa.* 2004 Sep; 19(7):359-363.
33. Militia Crisby, Lars A Calson, Bengt Winblad. Alzheimer Hastalığı'nın Önlenmesi ve Tedavisinde Statinler. *Alzheimer Disease and Associated Disorders.* Cilt:16, Sayı:3, sf:131-136.
34. Zipp F, Weber F, Huber S, Sotgiu S, Czlonkowska A, Holler E, Weiss EH. Genetic control of multiple sclerosis: increased production of lymphotoxin and tumor necrosis factor-alpha by HLA-DR2+ T cells. *Ann Neurol.* 1995 Nov;38(5):723-30.
35. O. Stüve, S Youssef, S. Dunn, A.J. Slavin, L. Steinman. The potential therapeutic role of statins in central nervous system autoimmune disorders. *CMLS, Cell. Mol. Life Sci.* 60 (2003)2483-2491.
36. Editorial. Statins in multiple sclerosis: a new therapeutic option? *Multiple Sclerosis* 2003;9: 429-430.
37. Olaf Stüve, Sawsan Youssef, Lawrence Steinman, Scott S. Zamvil. Statins as potential therapeutic agents in neuroinflammatory disorders. *Curr Opin Neurol* 16:393-401(2003).
38. Lale Toksözoğlu. Hiperlipidemi ve ateroskleroz. Ss:30-59, Bristol-Myers Squibb İlaçları.
39. Mathiesen HK, Langkilde AR, Larsson HB. Magnetic resonance and multiple sclerosis II. New diagnostic techniques. *Ugeskr Laeger* 2002 Feb 18; 164-(8):1031-6.

40. Miller DH, Grossman RI, Reingold SC, McFarland HF. The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis. *Brain* 1998 Jan, 121(Pt 1):3-24.
41. 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 Jun ; 49 (6):793-6.
42. Filippi M. Magnetic resonance imaging findings predicting subsequent disease course in patients at presentations with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2001 Nov;22 Suppl 2:S49-51.
43. Giovannoni G, Silver NC, Good CD, Miller DH, Thompson EJ. Immunological time- course of gadolinium- enhancing MRI lesions in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2000;44(4) :222-8.
44. MS Forum. Aylesbury, April 1997. Imaging in Multiple sclerosis. Pp: 1-17.
45. Aeron E Miller, Fred D Lubin, Paricia K Coyle. Multiple Sclerosis in Clinical Practica. Pathology, pathogenesis and pathophysiology. Pp:15-31 (2002).
46. MS Forum.Pathology and Clinical Features of Multiple Sclerosis. Pathology of Multiple Sclerosis. PP:6-9. Athens, March 2000.
47. Walter G. Bradly, Robert B. Daroff, Gerald M. Freichel, C.David Marsden. Multiple Sclerosis and Other Inflammatory Demyelinating Diseases of the Central Nervous System. Pp:1431-1465.(2000). Third Edition.
48. Lewis P. Rowland. Multiple Sclerosis. Meritt's Neurologj. Pp:773-792. 2000, Tenth Edition.
49. Raynold D. Adams, Maurice Victor, Allan H. Ropper. Multiple Sclerosis and Allied demyelinating diseases. Principles of Neurology. Pp:902-927. 1997, Sixth Edition.
50. F. Giubilei, G. Antonini, S. Di Legge, M. P. Sormani, P. Pantano, R. Antonini, M. Sepe- Monti, F. Caramia, C. Pozzilli. Blood cholesterol and MRI activity in first clinical episode suggestive of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2002;106:109-112.
51. Oliver Neuhaus, Olaf Stüve, Scott S Zamvil, Hans-Peter Hartung. Are statins a treatment for multiple sclerosis? *Lancet Neurol* 2004;3:369-71.

52. Prof. Dr. Kaya Kılıçturgay. Major Histokompatibilite Kompleksi. İmmunoloji. Ss:53-65. 2003, Nobel-Güneş kitabevi, 3. baskı.
53. A Bieber, K Asakura, A Warrington, SV Kaveri, M Rodriguez. Antibody-mediated remyelination: relevance to multiple sclerosis. Multiple Sclerosis (2000) 6, Suppl 2, S1-S2.
54. MS journal. August 2000, Volume 7, Nıumber:2.
55. Sergio E Baranzini, Jorge R Oksenberg. Role of genomics in studing MS. MS journal Vol:9, No:3.
56. Kornek B, Lassmann H. Neuropathology of multiple sclerosis- new concepts. Brain Res Bull. 2003 Aug 15;61(3):321-6.
57. Emre Öge. Multipl Skleroz. Nöroloji, 2004 ,ss:508-522. Nobel tıp kitabevleri, 1. baskı
58. John Gilroy. Multipl Skleroz. Temel Nöroloji, 2002, ss:199-221. Güneş kitabevi, 3.baskı.
59. Erhan Oğul. Multipl Skleroz. Klinik nöroloji,2002, ss:158-195. Nobel-Güneş kitabevi, 1.baskı
60. Frank Weber. Effects of auto-reactive T cells and cytokines in the pathogenesis of mutiple sclerosis. MSJ Vol.9, No.1, 2002.
61. Ralf A Linker, Klaus V Toyka, Ralf Gold. EAE in genetically modified animals: idendification of targets for pathogenesis and immunotherapy of multiple sclerosis. MSJ Vol:9, No. 2, 2002.
62. Jacqueline Foong, Maria Ron. Kognitive impairment and neuropsychological assesment in multipl sclerosis. MSJ Vol.7, No.1, 2002.
63. V Devonshire, P Duquette, E Dwosh, C Guimond, AD Sadovnick. The immun system and Hormons: review and relevance to pregnancy and contraception in women with MS. MSJ, 10:44-50, 2003.
64. Lauren B. Krupp, MD. What Causes MS- related fatigue. Managing MS-related Fatigue. Pp:6-10
65. W.A.D. Anderson. Sinir Sistemi. Patoloji. Ss:857-898. 1990, 3. baskı, Nobel Tıp Kitapevi.
66. Prof. Dr. Cumhuri Ertekin. Hücresel Nörolojiye Kısa Bakış. Nöroloji' de fizyopatoloji ve tedavi. 1987. SS:3-28. Bilgehan Matbaası.

67. 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 Apr;8(2):98-103
68. Chapman J, Vinokurov S, Achiron A, Karussis DM, Mitosek-Szewczyk K, Birnbaum M, Michaelson DM, Korczyn AD. APOE genotype is a major predictor of long-term progression of disability in MS. *Neurology* 2001 Feb 13;53(3):312-6
69. Carlin C, Murray L, Graham D, Doyle D, Nicoll J. Involvement of apolipoprotein E in multiple sclerosis: absence of remyelination associated with possession of the APOE epsilon 2 allele. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000 May;59(5):361-7
70. Schmidt S, Barcellos LF, Desombre K, Rimmler JB, Lincoln RR. Association of polymorphisms in the apolipoprotein E region with susceptibility to and progression of multiple sclerosis. *Am J Hum Genet* 2002 Mar;70(3):708-17
71. Prof.Dr.Fahri Dere, Sinir sisteminin yapı ve çalışması hakkında genel kavramlar. *Nöroanatomi, Nobel Tıp Kitapevi, 2000, 3. Baskı.*

## EK

### FONKSİYONEL SİSTEMLER

#### Piramidal Fonksiyonlar

0. Normal

1. Özürlülük olmaksızın anormal bulgular

2. Minimal özürlülük

3. Hafif ya da orta paraparezi veya hemiparezi; orta kuadriparezi; ağır monoparezi

4. Belirgin paraparezi veya hemiparezi; orta kuadriparezi; ya da monopleji

5. Parapleji, hemipleji ya da belirgin kuadriparezi

6. Kuadripleji

V. Bilinmeyen

#### Serebellar Fonksiyonlar

0. Normal

1. Özürlülük olmaksızın anormal bulgular

2. Hafif ataksi

3. Orta trunkal ya da ekstremitate ataksisi

4. Ağır ataksi, tüm ekstremiteler

5. Ataksiye bağlı olarak koordine hareket edememe

V. Bilinmeyen

X. İncelemede zayıflık testi etkiliyorsa (piramidalde 3. derece ve fazlası) o numaradan sonra X eklenir.

#### Beyin Sapı Fonksiyonları

0. Normal

1. Yalnızca bulgular

2. Orta derecede nistagmus ya da diğer hafif özürlülükler

3. Ağır nistagmus, belirgin ekstraoküler güç kaybı veya diğer kranial sinirlerde orta derecede özürlülük

4. Belirgin dizartri ya da belirgin başka özürlülük



5. Yutma ya da konuşma yeteneğinin kaybı

V. Bilinmeyen

Duysal Fonksiyonlar

0. Normal

1. Bir ya da iki ekstremitede yalnızca vibrasyon veya şekil çizmede azalma
2. Bir ya da iki ekstremitede dokunma, acı veya pozisyon duyusunda hafif azalma, ve/veya bir ya da iki ekstremitede vibrasyonda orta derecede azalma; ya da 3-4 ekstremitede tek başına vibrasyon kusuru (örneğin şekil çizme)
3. Bir ya da iki ekstremitede dokunma, acı ve pozisyon duyusunda orta derecede azalma, ve/veya temel olarak vibrasyon kaybı; ya da 3-4 ekstremitede hafif derecede dokunma, acı ve /veya orta derecede tüm proprioseptif testlerde bozukluk
4. Bir ya da iki ekstremitede tek başına ya da kombine olarak belrigin derecede dokunma , acı duyusunda azalma ya da proprioepsiyon kaybı; ya da ikiden fazla ekstremitede orta derecede dokunma, acı ve/veya proprioepsiyon kaybı
5. Bir ya da iki ekstremitede duyu kaybı (temel olarak); ya da dokunma, acı duyularında orta derecede azalmave/veya proprioepsiyonda vücudun kafa altında kalan bölümlerinin çoğunda kayıp
6. Kafa altında kalan bölümlerde temel olarak duyu

V. Bilinmeyen

Barsak ve Mesane Fonksiyonları

0. Normal

1. İdrara başlamada hafif duraksama, idrar sıkışma hissi yya da idrar retansiyonu
2. Orta derecede idrar duraklaması idrara sıkışma, barsak veya mesanede retansiyon ya da nadir idrar kaçırma
3. Sık idrar kaçırma
4. Neredeyse devamlı olarak kalıcı kataterizasyon gereği
5. Mesane fonksiyonunun kaybı
6. Mesane ve barsak fonksiyonunun kaybı

V. Bilinmeyen

## Görsel (yada optik) Fonksiyonlar

### 0. Normal

1. Düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/30'dan iyi olduğu skotom
2. Kötü gözde maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/30 – 20/59 arası
3. Kötü gözde geniş skotom, ya da görme alanında derecede azalma; ancak maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/60 -20/99 arasında
4. Kötü gözde görme alanında belirgin azalma ve maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/100 – 20/200 arasında; 3. derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 veya daha az
5. Kötü gözde maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/200'den az; 4. derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 veya daha az
6. Beşinci derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 ya da daha az

### V. Bilinmeyen

X. Temporal pallor varsa, 0-6. dereceler Xeklenir.

## Serebral (ya da mental) Fonksiyonlar

### 0. Normal

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

### V. Bilinmeyen

## Diğer Fonksiyonlar

### 0.Yok

1. MS'e atfedilebilecek diğer nörolojik bulgular

### V. Bilinmeyen

## EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE (EDSS)

### GENİŞLETİLMİŞ ÖZÜRLÜLÜK DURUM DERECESESİ

0 = Normal nörolojik inceleme (fonksiyonel sistemlerin tümünde 0 derece; serebral derece 1 ise kabul edilebilir)

0.5 = Özürlülük yok, bir FS'de minimal bulgu (örn 1. derece – serebral 1. derece hariç)

1.0 = Özürlülük yok, birden fazla FS'de minimal bulgu (1. dereceden fazla – serebral 1. derece hariç)

2.0 = Bir FS'de minimal özürlülük (bir FS 2.basamak;diğerleri 0 ya da 1)

2.5 = İki FS'de minimal özürlülük (iki FS 2.derece;diğerleri 0 ya da 1)

3.0 = Bir FS'de orta derecede özürlülük (bir FS 3. derece; diğerleri 0 ya da 1); ya da 3 veya 4 FS'de hafif özürlülük (3/4 FS 2. derece, diğerleri 0 ya da 1), tam ambulatuar hasta

3.5 = Tam ambulatuar hasta, ancak bir FS'de orta özürlülük (bir adet 3. derece)ve bir ya da iki FS2. derece veya 5 FS2. derece (diğerleri 0 ya da 1)

4.0 = Yardımsız tam ambulatuar hasta, ancak bir FS'de 4. derecede ağır özürlülük (diğerleri 0 ya da 1) olmasına karşın günde 12 saat ve üzerinde kendine yetebilen hasta, ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde , düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ve dinlenmeden 500 metre civarında yürüyebilir.

4.5 = Günün çoğuna yakın bir bölümünde yardımsız tam ambulatuar hasta, tam gün çalışabilir, bunun dışında aktivitesinin tam olmasında bazı kısıtlılıklar olabilirveya minimal yardıma ihtiyaç duyabilir; göreceli olarak bir FS'de 4. derece görece olarak ağır özürlülük (diğerleri 0 ya da 1). Yardımsız ya da dinlenmeden 300 metre yürüyebilir.

5.0 = Yardımsız ya da dinlenmeden yaklaşık 200 metre yürüyebilir. ; özürlülüğü günlük aktivitelerini tam olarak yürütmesine engel olacak kadar ağırdır (özel koşul olmaksızın tam gün çalışmakgibi). Genel olarak FS eşdeğeri tek başına bir FS'de derece 5, diğerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin4. basamaktakini aşan kombinasyonları.

5.5 = Yardımsız ya da dinlenmeksizin yaklaşık 100 metre yürüyebilir. Özürlülük günlük aktiviteleri engelleyecek kadar ağırdır. (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS'de tek başına 5. derece diğerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini aşan kombinasyonları)

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

6.5 = Dinlenmeden 20 metre yürüyebilmek için sabit 2 taraflı destek (koltuk değneği, baston vb.)gerekir. (FS eşdeğerleri ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)

7.0 = Yardımla bile 5 metrenin ötesinde yürüyemez. Esas olarak tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekleri kendisi çevirir ve kendisi tekerlekli sandalyeye geçebilir. Yaklaşık günde 12 saat ya da daha fazla tekerlekli sandalyede geçirebilir. (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS'de 4. derece ya da daha fazla ; nadiren piramidal 5. derece).

7.5 = Birkaç adımdan fazlasını atamaz; tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekli sandalyeye geçişte yardım gerekebilir. Tekerlekli sandalyeyi kendisi çevirir ancak standart tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremez. Motorlu tekerlekli sandalye gerekebilir. (Genel olarak FS eşdeğerleri 4. derece bozukluk içeren birden fazla FS).

8.0 = Esas olarak sandalyeye ya da yatağa bağımlı, ya da tekerlekli sandalyede ambule olabilir. Günün çoğunu yatak dışında geçirebilir. Birçok işini kendisi görebilir. (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir).

8.5 = Günün çoğunda yatağa bağımlıdır. Kolunu/kollarını bir dereceye kadar etkili kullanabilir; bazı işlerini kendisi görebilir. (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir).

9.0 = Ümitsizce yatağa bağlı hasta. İletişim kurabilir ve yiyebilir. (FS eşdeğerleri çoğu 4. derece ve üstü olan kobinasyonlar).

9.5 = Tümiyle ümitsiz yatağa bağlı hasta; etkin iletişim kuramaz ya da yutma-yeme bozulmuştur. (FS eşdeğerleri neredeyse tümü 4. derece üstü olan kombinasyonlardır).

10.0 = MS'e bağlı ölüm