

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
Prof. Dr. Cumhur ERTEKİN

24333

MULTİPL SKLEROZ'DA İNTRATEKAL İMMÜN GLOBÜLİN G SENTEZİ

Dr. Ayşe ALTINTAŞ

(Uzmanlık Tezi)

İZMİR, 1992

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2-38
- Multipl skleroz	2
- Epidemiyoloji	2
- Klinik	4
- Tanı kriterleri	8
- MS'teki immünolojik mekanizmalar	14
- MS'teki sistemik immünolojik anormallikler	18
- Kan - beyin bariyeri	18
- MS'te BOS tetkikleri	22
- Tedavilerin değerlendirilmesinde KBB-içi Ig G sentezinin izlenmesi	34
- Diğer tanı yöntemleri	36
- Tedavi	37
ÇALIŞMANIN AMACI	39
OLGULAR VE YÖNTEM	39
OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE SONUÇLAR	40
TARTIŞMA	46
ÖZET	52
KAYNAKLAR	53

Öncelikle Nöroloji asistanlık eğitimim süresince yardımlarını esirgemeyen, eğitimimde büyük katkıları bulunan Nöroloji Anabilim Dalı'nın tüm Öğretim Üyelerine teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Tez konumu seçme ve yürütme aşamalarında gösterdiği destekten dolayı Sayın Prof. Dr. Türe TUNÇBAY'a, laboratuvar tetkiklerin gerçekleştirilmesinde katkılarından dolayı Sayın Prof. Dr. Tomris KABAKÇI ve Sayın Prof. Dr. Oya BAYINDIR'a, çalışma sonuçlarının istatistiksel analizlerini yapan Ege Üniversitesi Bilgisayar Mühendisliği Bölümü'nden Sayın Timur KÖSE'ye, İç Hastalıkları Anabilim Dalı İmmünoloji Laboratuvarı çalışanlarına içtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Ayşe ALTINTAŞ

GİRİŞ

Multipl skleroz (MS); etiolojisi bilinmeyen, remisyon ve ekzaserbasyonlarla seyreden, optik sinir, medülla spinalis, beynin hem ak, hemde gri maddesinde yaygın demiyelinizasyon alanları ile karakterize bir hastalıktır.

MS lezyonları ile Eksperimental allerjik ansefalomyelit (EAE)'deki (özellikle yineleyici formu) inflammatuvar demiyelinizasyon arasındaki benzerlikler MS patogenezinde immün mekanizmaların tutulmuş olabileceğini düşündürmektedir.

Klinik olarak kesin MS'in tanı koydurucu kardinal BOS bulguları; kan-beyin bariyeri (KBB)'nde Ig G sentezinde artış ve elektroforezle saptanabilen BOS Ig G oligoklonal bandının varlığı şeklindedir. Bu laboratuvar bulgu, "plak" olarak adlandırılan MS lezyonlarında varlığı gösterilen plazma hücreleri ve Ig'lerden kaynaklanmaktadır. MS hastalarının %60-80'inde BOS'ta gamma globülin konsantrasyonunda artma mevcuttur. Tourtellotte ve Parker 1967'de MS'lilerde ve kontrol vakalarında beyinde albümin ve Ig G'nin kantitatif analizini yapmışlar, plakların normal kontrollerdeki ak maddeden 2-3 kez daha fazla Ig G içerdiğini göstermişlerdir. Aynı araştırmacılar 1980 yılında günlük intratekal Ig G sentezini hesaplamak için Tourtellotte formülü olarak ta adlandırılan formülü tanımlamışlardır (127).

MS konusunda yardımcı diagnostik tekniklerin ilerlemesi ve Poser tarafından düzenlenen MS tanı kriterleri içinde yardımcı incelemelerinde yer alması, tanıya yeni bir bakış açısı getirmiştir. Biz de MS tanısında %90'a kadar duyarlı olduğu bildirilen KBB içindeki günlük Ig G sentezi ve BOS Ig G konsantrasyonunu saptayarak, tanı yönünden değeri ve klinik tablo ile korelasyon gösterip göstermediğini belirlemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Multipl skleroz (MS); santral sinir sisteminin (SSS) primer myelin destrüksiyonu ile karakterize inflammatuvar bir hastalıdır (96).

MS; ilk kez 150 yıl kadar önce Carswell ve Cruveilheir tarafından tanımlanmıştır. Ancak tanımlanmasından uzun bir süre geçmiş olmasına karşın etioloji ve patogenezi henüz kesin olarak ortaya konamamıştır (50).

Klinik ve patolojik olarak ayrıntılı tanımlaması Charcot tarafından yapılan (59) MS; serebrum'dan medulla spinalis'e kadar tüm nöroaksis boyunca, büyüklük ve oluşum zamanı ayrıcalık gösteren lezyonlarla karakterizedir (1, 59, 73).

EPİDEMİYOLOJİ

Yayınlanmış çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen MS'in epidemiyolojik paternini tam olarak açıklayabilecek bir teori henüz bulunmamaktadır (39). Son 25 yıl içinde yapılan prevalans çalışmaları hastalığın bölgesel bir dağılım gösterdiğini açıkça göstermektedir.

Ekvatorдан uzaklaştıkça MS'in görülme sıklığının arttığı gözlenmiştir. Bu özellik ilk olarak kuzey yarı kürede tanımlanmış, daha sonra Avustralya, Yeni Zelanda gibi ülkelerdeki çalışmalar güney yarı kürede de benzer durumun varlığını göstermiştir (39, 68, 54, 143).

Avrupa'da yüksek prevalans bölgesi 44 ile 64 kuzey enlemleri arasındaki bölge olarak tanımlanmıştır. Kuzeydoğu İskoçya, Shetland ve Orkney adalarında prevalans 100.000 kişide 100 ile 300

arasında değişmektedir ki bu oran günümüze kadar bildirilen en yüksek rakamdır (54).

Amerika'da ise; 37 -52 kuzey enlemleri hastalık sıklığının yüksek olduğu bölgeler iken, 12 -19 kuzey enlemleri ile 63 -67 kuzey enlemleri düşük prevalans gözlenen (100.000'de 5 yada daha az) bölgeler olarak tanımlanmıştır (54).

Ekvatora uzaklığı ile MS insidansı arasında, tanımlanan mesafe kuralına uymayan ülkeler de bulunmaktadır. Örneğin İsrail'de insidans yüksek, Japonya'da ise düşüktür (39).

Son yapılan çalışmaların büyük bir bölümü kadın erkek oranını 1.5:1 olarak bildirmektedir, bu oran değişik çalışmalarda 1.9 ile 3.1 arasında değişmektedir (54). Zencilerde ise prevalans beyazların hemen hemen yarısı kadardır.

MS'un yüksek risk alanlarında yıllık insidans oranı en az 100.000'de 3, düşük risk alanlarında ise 100.000'de 1 olarak saptanmıştır (54).

Yüksek risk bölgesinden düşük risk bölgesine g edenlerde yapılan çalışmalarda, eğer 15 yaşından sonra g ettilerse, doğdukları yerin MS insidansına sahip oldukları, 15 yaşından önce g ettilerse yeni yerleştikleri yerin insidansının geçerli olduğu ortaya konmuş (39, 54), bu sonuçlar ışığında hastalığın edinilmesinin 10 ile 15 yaşları arasında meydana geldiği ileri sürülmüştür (54).

Epidemiyolojik alışmaların MS patogenezi başlatan çevresel etkenlerin tanımlanabilmesini sağlayacağına dair büyük ümitler vardır. Kuzey Atlantik adaları popülasyonunda, özellikle de Faroe

adalarında MS'in çok yüksek sıklıkta rastlanması, enfeksiyöz doğada bir ajanın epidemik yayılımı ile ilişkili olarak düşünülmektedir (39).

Aile çalışmaları MS riski üzerinde major genetik bir etkinin varlığını göstermektedir (39, 47). Genetik lokusların numaraları ve kalıtım şekli saptanamamıştır. Fakat, riskli genotip taşıyan bireyler en azından 10 kez daha fazla MS gelişme riskine sahiptirler (39).

Hastalığın başlangıcı nadiren puberteden öncedir, fakat puberteyi izleyerek hastalığın insidansı hızlı bir artış gösterir ve 30 yaş civarında pik yapar. 4. dekatta da insidans yüksek oranını korur, ancak daha sonra basamaklı bir azalış gözlenir. 60 yaşından sonraki insidans ihmal edilebilecek düzeylerde [vakaların %95'inde hastalık 10-50 yaş arasında başlar (39, 78)]. Hastaların çoğunda MS'in ortalama başlangıç yaşı kadınlarda erkeklerden hafifçe daha düşüktür.

MS'in sürvi süresi 20 - 35 yıl arasında bildirilmektedir (54).

Son derece zengin bir klinik spektruma sahip olan MS'in karakteristik özellikleri:

1. Santral sinir sisteminde (SSS) yaygın dağılık lezyonlara ait semptom ve bulguların varlığı,
2. Ekzaserbasyon ve remisyonlarla seyreden klinik gidişin gözlenmesi olarak tanımlanabilir (10, 85).

MS yaygın irili ufaklı demiyelinizasyon plakları nedeniyle zengin bir klinik spektruma sahiptir. Bu bulgular:

- **Piramidal sistem bulguları:** Ekstremitelerde güçsüzlüğü (monoparezi, hemiparezi, paraparezi yada tetraparezi şeklinde (51).

- **Oküler semptomlar:** Optik nevrit, üveit, retinal ven kılıflanması, retinal sinir lif yıpranması, afferent pupilla defekti, Argyll-Robertson pupili, paradoksal pupiller reaksiyon, hippus, optik disk ödemi, temporal solukluk, primer optik atrofi, çeşitli görme alanı defektleri, oküler motor defektler, internükleer oftalmopleji, Marcus-Gunn pupili, nistagmus (2, 26, 27, 30, 46, 51, 66, 73, 93, 95, 131, 137).
- **Duysal semptomlar:** Paresteziler, Lhermitte delili, iki nokta diskriminasyonunda bozulma, yararsız kol sendromu (51, 58, 85).
- **Serebellar semptomlar:** İnkoordinasyon, gövde ataksisi, titübasyon, vertigo, patlayıcı konuşma (2, 51).
- **Kranial sinir disfonksiyon semptomları:** Bell paralizisi, trigeminal nevralji (48, 51, 85).
- **Paroksizmal bozukluklar:** Saniyeler yada dakika içinde kaybolan motor, duysal, vizüel fonksiyon bozuklukları şeklindedir. Paroksizmal diplopi, distoni, epileptik nöbetler (fokal yada jeneralize) (9, 51, 85).
- **Sfinkter bozuklukları:** İdrar yapmada sıklık yada urgency tarzında (51, 73).
- **Kognitif bozukluklar:** Kognitif fonksiyonlarda yavaşlama, bellek bozuklukları, öğrenmede güçlük (12, 13, 31, 51, 88).
- **Psikiatrik bozukluklar:** Affekt değişiklikleri (öfori, disfori, depresyon, bipolar bozukluk, irritabilite), psikoz (1, 4, 37, 51, 56, 73, 88, 105).

- **Cinsel fonksiyon bozuklukları:** Erkeklerde empotans, kadınlarda anorgazmi (37, 54, 75).

- **Yorgunluk** (51).

- **Ender görülen bulgular:**

- Akut gelişimli koma,

- Uyku atakları, katapleksi, uyku paralizileri, narkolepsi,

- Ağrı,

- Afemi,

- Hıçkırık, kusma,

- Kronik hipotermi,

- Kardiovasküler sistemi etkileyen otonomik disfonksiyon

- Periferik sinir patolojileri,

- Mc Ardle belirtisi,

(10, 21, 41, 51, 76, 89, 90, 97, 110, 116)

MS'da klinik seyir 5 ayrı tip gösterebilmektedir. Bunlar:

1. Remisyon - ekzaserbasyon tipi: Genç hastalarda (yaklaşık %70 oranda) görülen bir klinik tablodur. Her atağı genellikle tam bir iyileşme izler.

2. Kronik progressif tip: Hastaların %30'u başlangıçtan itibaren

kronik progressif seyir gösterir. Genelde yaşlı ve erkek hastalarda görülür. Prognozu kötüdür.

3. Remisyon-ekzaserbasyonun eşlik ettiği kronik progressif tip:

Hastaların büyük bölümü remisyon - ekzaserbasyon şeklinde başlayıp sonunda kronik progressif gidiş gösterirler.

4. Benign tip: MS hastalarının en az %20'si benign seyirlidir.

Pek çok sayıda yineleyici atakları olmasına karşın, normal yaşamdaki fiziksel aktivitesini engellemeyecek düzeydedir.

5. Malign tip: %5 - 10'dan daha az sayıdaki hastalarda görülür.

İlk yıl içinde çok sayıda, ağır yeni semptom veya nörolojik disfonksiyon bulgularını izleyerek ortaya çıkan, erken kronik progressif kötüleşme durumudur. Bu hastalar ağır fiziksel yetersizlik gösterebilir veya semptomların ortaya çıkışından sonraki bir kaç yıl içinde ex olurlar (85).

Multipl skleroz tanısı klinik ve onu destekleyen laboratuvar özelliklerin saptanması ile konur. Öncelikle, uygun yaştaki bir insanın santral ak maddede ayrı bölgeleri etkileyen, en az iki olay gösteren nörolojik bozuklukları bulunduğu gösterilmesi gereklidir. Son yıllarda klinik bulgular santral sinir sisteminde multipl patolojilerin varlığını gösteren evoked potansiyel (EP), magnetik rezosans görüntüleme (MRI), bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) gibi teknikler ve immünolojik değişiklikleri yansıtan beyin-omurilik sıvısı (BOS) analizi yöntemleriyle de desteklenmektedir. Fakat bu incelemelerin hiç birisi MS için spesifik değildir. Bu nedenle öykü ve veriler; klinik tablo eşliğinde gözden geçirilerek tanıya gidilmelidir (51, 71, 91).

MS'da klinik bulguların çok çeşitli olması nedeniyle, tanıya gidişi kolaylaştırmak ve standardize etmek amacıyla, klasifikasyon yoluna gidilmiştir (3, 90). Günümüze kadar çeşitli klasifikasyonlar ortaya atılmıştır. Yapılan çeşitli çalışmalarda Poser (1983) kriterleri ile daha geniş bir hasta grubuna tanı konabildiği, özellikle hastalığın erken dönemlerinde Poser kriterlerinin diğerlerine göre daha duyarlı olduğu ortaya konmuştur (51, 71, 101). BBT, EP, MRI ve BOS'un elektroforez çalışmaları da tanıdaki gecikme ve yanılığın azaltmakta, Poser kriterlerinin doğruluğunu desteklemektedir (101).

POSER KRİTERLERİ

MS TANISININ TEMEL KRİTERLERİ

1. Semptomların görünümünün ve SSS'nin fonksiyon bozulmasını gösteren belirtilerin sadece tek bir lezyonla açıklanamaması durumu,
2. Bu belirtilerin hastanın yaşam sürecinde değişik zamanlarda ortaya çıkması,
3. Öyküde zaman zaman bu bulgularda kesin iyileşme belirtileri gözlenmesi,
4. Bulguları açıklayabilecek başka hastalıkların bulunmaması (vasküler, tümör, travma, enfeksiyon, nörotoksi).

KLİNİK OLARAK KESİN MS

A. Klinik: 1) İki atak, iki ayrı lezyonun klinik bulguları,

- 2) İki atak, bir lezyonun klinik bulgusu ve diğer bir lezyonun paraklinik bulgusu.

(İki atak SSS'nin değişik yerlerini tutmalıdır ve en az bir ay ara ile olmalıdır. Her biri en azından 24 saat sürmelidir. Lezyonların lokalizasyonları iyi bir şekilde saptanmalıdır).

B. Laboratuvar: 1) İki atak, bir lezyonun klinik veya paraklinik bulgusu + BOS oligoklonal band (OB) / immün globülin G (Ig G).

2) Bir atak, iki ayrı lezyonun klinik bulguları, BOS OB / Ig G.

3) Bir atak, bir lezyonun klinik bulguları ve ayrı bir lezyonun paraklinik bulgusu ile BOS OB / Ig G.

(Oligoklonal band : OB; hastanın serumunda bulunmamalı, serum Ig G düzeyleri normal olmalı, sifiliz, subakut sklerozan panan-sefalit, sarkoidoz ve kollajen doku hastalıkları kesin dışlanmalıdır).

KLİNİK OLARAK OLASI MS

A. Klinik: 1) İki atak, bir lezyonun klinik bulgusu,

2) Bir atak ve iki ayrı lezyonun klinik bulgusu,

3) Bir atak ve bir klinik bulgu yanında diğer bir lezyonun paraklinik bulgusu.

B. Laboratuvar: 1) İki atak ve BOS OB / Ig G

(51, 71, 90)

Bu kriterler klinikte uygulanırken dikkat edilmesi gereken bazı noktalar vardır; Bunlar:

Uygun yaş: Poser kriterlerini belirleyen komite başlangıç yaşı olarak 10-59 yaş arasını göstermektedir. Fakat literatürde 7 ve 74 yaşlarında başlayan olgular da bildirilmektedir (71).

Atak: Objektif bulgulu veya bulgusuz nörolojik disfonksiyon semptomlarının oluşumunun bir atak olarak değerlendirilebilmesi için 24 saatten fazla sürmesi gerekir (51, 71, 117). Yanısıra tanımlanan gelip geçici, tekrarlayıcı semptomlar saniyeler veya 1-2 dakika sürer. Örneğin: Lhermitte delili, dizatri veya tonik nöbetler gibi. Bu kısa süreli semptomlar bir atak olarak kabul edilmezler (71, 91).

Remisyon: Poser kriterlerine göre, semptom ve/veya bulgular da en az 24 saat süren bir düzelme olması durumudur. Ancak, klinik olarak anlamlı kabul edilebilmesi için remisyon en az bir ay sürmelidir (71, 91, 117).

Paraklinik bulgu: Yardımcı yöntemlerle elde edilen bulgulardır (71, 91).

Yardımcı yöntemlerle saptanan lezyon geçmişte semptom veya bulgu oluşturmuş ya da oluşturmamış olabilir, oluşturmamışsa "**subklinik**" olarak adlandırılır (71).

Tablo 1. Multipl Skleroz'da Bulunan Semptomlar.

SEMPTOM	SIKLIK (%)
Parestezi	37
Yürüme güçlüğü	35
Bir veya her 2 alt ekstremitede güçsüzlük veya inkoordinasyon	17
Vizüel kayıp (retrobulber nevrit)	15
Bir veya her 2 üst ekstremitede güçsüzlük veya inkoordinasyon	10
Diplopi	10
Üriner zorluk	6
Dizartri	6
Hemiparezi	5
Şiddetli yorgunluk	3
Vertigo	3
Empotans	3
Konvülziyon	2
Ağır emosyonel bozukluk	2
Lhermitte belirtisi	1
Alt ekstremitelerde kas krampları	1
Fekal inkontinans	1
Disfaji	<1
Ağır kinetik tremor	<1
İşitme kaybı	<1

[Ivers ve Goldstein'in 144 MS'lide yaptıkları çalışmadan alınmıştır (117)]

Tablo 2. Multipl Skleroz ile Karışabilen Hastalıklar.

- SSS'de multipl lezyonlara yolaçan, sıklıkla remisyon ve relapslarla seyreden hastalıklar:

Vaskülitler (sistemik lupus eritematozus, poliarteritis nodoza)

Behçet Hastalığı

Sarcoidoz

Akut dissemine ansefalomyelit

Subakut miyelo-optik nevrit

Serebrovasküler oklüziv hastalıklar

Meningovasküler sifiliz

Malign hastalıkların paraneoplastik etkileri

Wartenberg'in migrant sensoriyel nevriti

- SSS'de sıklıkla multipl lezyonlara yolaçan, sistematize SSS hastalıkları:

Hereditör spinoserebellar ataksi

Subakut kombine dejenerasyon

Primer olarak viral nedenli enfeksiyöz miyelopatiler

- Remisyon ve relapslarla seyreden SSS'nin tek lezyonları:

Beyin tümörleri, özellikle foramen magnum civarındaki ekstra medüller tümörler

Primer SSS lenfomaları

Beyin sapı ve medulla spinalis'in arteriovenöz malformasyonları

Medulla spinalis tümörleri

- Progressif seyirli tek lezyonlar:

Arnold-Chiari malformasyonu

SSS neoplazmaları (özellikle arka fossa ve medulla spinalis)

Araknoid kist

- Nonorganik (psikiatrik) hastalıklar.

[Matthews'dan alınmıştır (117)]



MS İMMÜNOLOJİSİ

Santral sinir sistemi (SSS) uzun yıllar immün sistemin etkilemeyeceği, immün yönden özellik gösteren bir yapı olarak kabul edilmiştir. Bunun nedeni olarak ise; SSS'nin direkt lenfatik drenajının olmaması ve kan-beyin bariyeri tarafından oluşturulan fizyolojik bariyerin varlığı gösterilmiştir (Nöral ve non-nöral dokulardaki kapiller endotelium'un özellikleri figür 1'de belirtilmiştir).

Ancak daha sonraları SSS'nin immün sistem için ulaşılamaz bir bölge olmadığı, SSS içinde de immünolojik olayların varlığı gösterilmiştir (60). Günümüzde hala açıklama bekleyen soru ise, immün reaksiyona yolaçan T hücrelerinin hangi mekanizma ile KBB'yi geçebildikleridir.

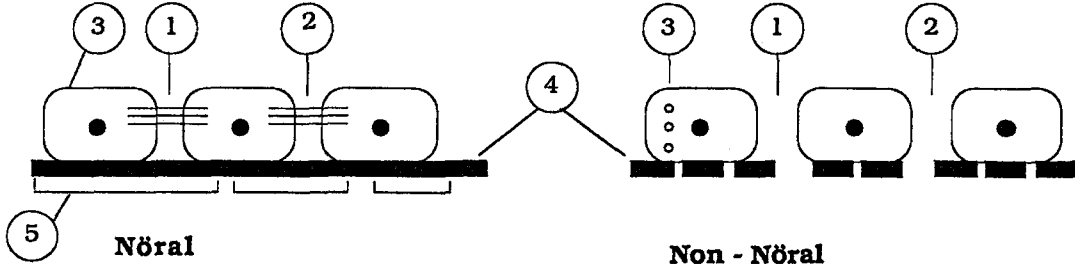
SSS'ni dış etkenlerden koruyan fiziksel bariyerler bozulduktan sonra, SSS'nin savunması, özelleşmiş hücrelerin patojeni ortadan kaldıracak yeteneklerine bağlıdır. Bunun için de patojen yabancı olarak tanınmalı (immün sistemin kendi dışındaki yapıları tanıma özelliği) ve fagositik yada sitotoksik hücrelere bağlanmalıdır.

İmmünolojik olaylarda ilk aşama antijeni prezente edici=tanıtıcı hücrelerin oluşturduğu basamaktır. Bu fonksiyonu periferik kanda makrofajlar, SSS içinde ise astrosit yada mikroglia hücreleri üstlenmektedir. Makrofajların primer görevleri olan fagositoz fonksiyonu yanı sıra, antijeni tanıyabilme özellikleri de bulunmaktadır. Antijenik yapıdaki patojenin antijeni tanıtıcı hücreler ve Class II major doku uyuşum kompleksi (MHC) ile biraraya gelmesi sonucu bu yapı CD₄ (helper-inducer T hücreleri) tarafından tanınır. Bu

aşamadan sonra T hücreleri aktivasyon kazanır ve aktive T hücreleri henüz bilinmeyen bir mekanizma ile KBB'yi geçerler (olasılıkla formasyonlarındaki değişiklik nedeniyle). SSS içinde astrosit veya microglia'lar tarafından tanınan bu aktive T lenfositler sitokin sekresyonuna (interlökin-1, interlökin-2, gibi) makrofajların ve sitotoksik/supressör (CD8) T hücrelerinin aktivasyonuna yol açarlar. Bu dönemde ortama tümör nekroz faktörü gibi sitokinler salgılanır. Tüm bu olaylar zinciri sonucunda da SSS'de miyelin destrüksiyonu başlar (Figür 2) (67).

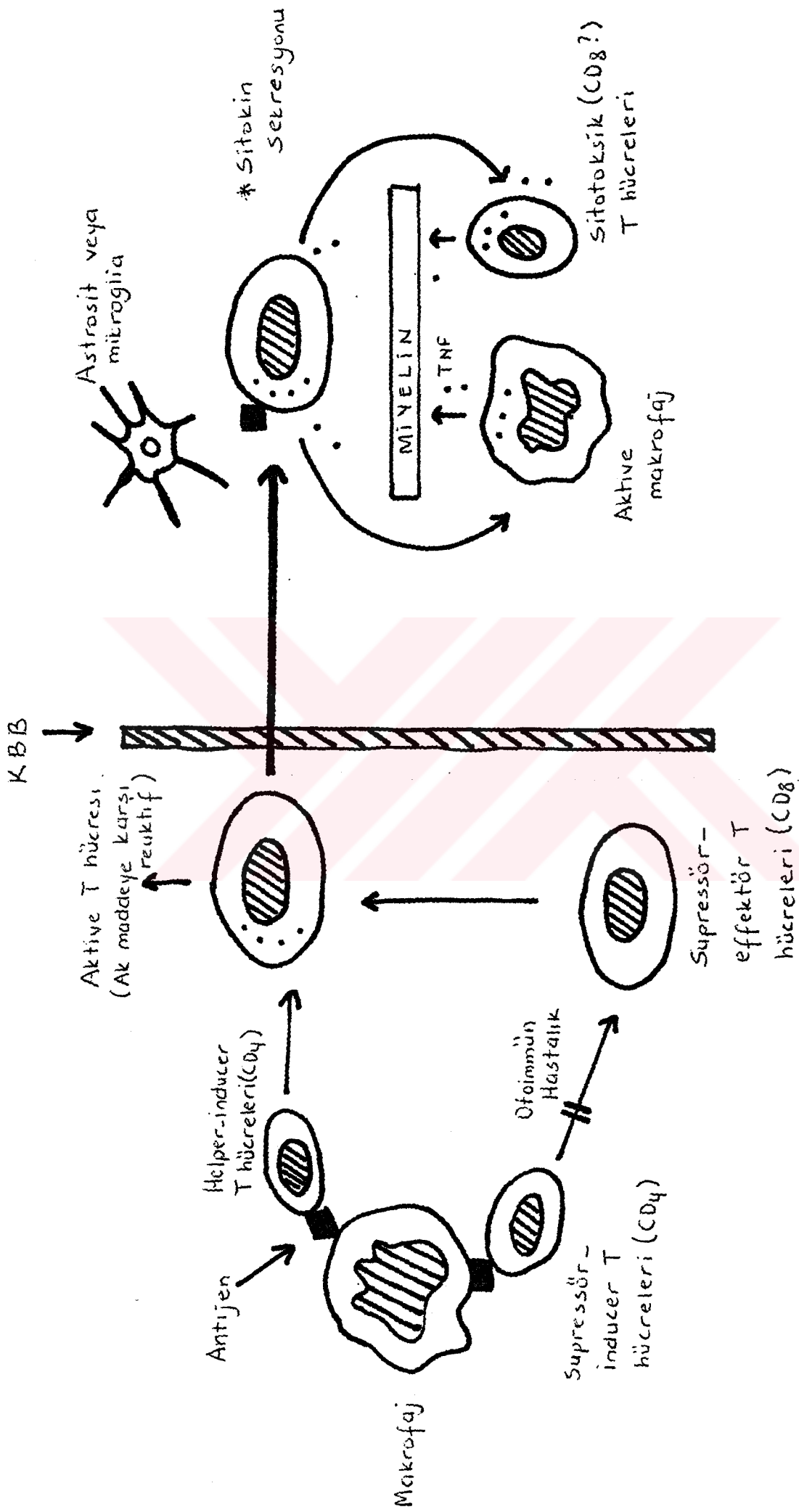
Antijenin prezentasyonu sırasında önemli olan özellik; antijenin sadece major doku uyuşum kompleksi (MHC) molekülleri ile birlikte olduğunda tanınabilmesidir. Bu MHC moleküllerinin major biyolojik fonksiyonudur ve HLA sistemi ile hastalığın ilişkisine de açıklama niteliğindedir. MHC molekülleri yanısıra bu reaksiyonlarda CD₄ ve CD₈ tipi T lenfositler de rol oynamaktadırlar (67).

Antijen prezentasyonundan ve immün cevabın indüksiyonundan sonra, T hücre sitotoksitesi ve/veya antikor sentezi şeklinde aktivasyon başlar, fakat aynı zamanda immün cevabın supresyonu da bu olaylara eşlik etmektedir (Figür 2) (67).



- | | |
|-------------------------------|--|
| ① Sıkı bileşkeler | ① Sıkı bileşkelerin yokluğu |
| ② Dar intersellüler boşluklar | ② Geniş intersellüler boşluklar |
| ③ Pinositoz'a kapalılık | ③ Pinositoz |
| ④ Aralıksız bazal membran | ④ Süreklilik göstermeyen bazal membran |
| ⑤ Astrositik sonlanmalar | |

FIGÜR 1: Nöronal ve non-nöronal kapiller endotelium'un özellikleri.



FIGÜR 2:

MULTİPL SKLEROZ'DAKİ SİSTEMİK İMMÜNOLOJİK ANORMALLİKLER

MS'da kabul edilen major immünolojik özellikler şu şekilde sıralanmaktadır:

1. SSS ak maddesinde inflammatuvar demiyelinizasyon,
2. Oligoklonal band içerikli BOS Ig G düzeyinde artma,
3. Serum ve BOS'ta antiviral antikor düzeylerinde artma,
4. Hastalığın seyri sırasında immünoregülatuvar T hücrelerinde değişmeler (6, 60, 62).

Periferik Kan Fenotipleri: Kanda ve BOS'taki lenfositlerin sayılması ve fonksiyonlarının dökümente edilmesi MS'in immün temelini anlaşılması açısından yoğun bir şekilde kullanılmıştır. Bu araştırmaların temeli normalden herhangi bir sapmanın görülmesinin hastalığın immünopatogenezini anlamada katkıda bulunabileceği şeklindedir.

Çeşitli çalışmalarda kronik progressif MS olgularında CD8 hücrelerinde ve CD4 hücrelerinin supressor/inducer subgrubunda bir azalma ortaya konmuştur. Bu bulgular en azından hastalığın progressif fazında MS'li hastalarda supressör aktivite'de bir defekt olduğu düşüncesi ile uyumludur (Figür 2) (67).

KAN - BEYİN BARIYERİ (KBB)

Çoğu non-nöronal dokuda, kapiller duvar endotelium'u permeabl'dır ve iyonlar ile albümin'in moleküler büyüklüğüne eşit olan, non-elektrolitlerin kan ile interstitiel sıvı arasında serbest geçişine

izin verir. Serebral kapillerlerin; endotelial hücreleri ise kandan beyne birçok moleküllerin taşınmasını sınırlar. Bu durum kompleks fizyolojik fenomen olarak bilinen kan-beyin bariyeri (KBB) konseptini ortaya çıkarmıştır (103).

Tarihsel olarak KBB konsepti; değişik organlarda boyama yapan belli boya maddelerinin, choroid plexus dışındaki diğer beyin dokularında boyanmaya yol açmadığının gösterilmesi ile ortaya çıkmıştır. 1898'de Bredl ve Krauss, sarılıkta bilirubinle beynin boyanmadığını saptamışlardır. Tersine, Goldmann, direkt olarak BOS'a trypan blue verildiğinde sinir sistemi dokusunda boyanma oluştuğunu göstermiştir. Bu veriler beyin kan damarlarında boyanın dokuya geçişini engelleyen bir bariyerin varlığını göstermiştir (38, 103). Bu konsept 1921'de Stern ve Gautier tarafından KBB olarak isimlendirilmiştir (103).

KBB, SSS'nin major kompartmanları olan beyin ve BOS'u, 3. kompartman olan kandan ayırır. Bu 2 bölüm ile kan arasında karşılaşma beynin kan damarlarında ve subaraknoid alanda, koroid plexus ve subaraknoid alanda uzanan araknoid membranda meydana gelir (103). KBB'nin bulunmadığı alanlar içinde pituitar bez, pineal bez ve hipotalamus'un bazı bölümleri sayılmaktadır (38).

Birçok araştırmacı KBB fenomenini açıklamak için değişik teoriler ortaya atmıştır. Bunlar genellikle kapiller yapılarıdaki farklılıklara dayanan teorilerdir. Non-nöronal dokularda; geniş, sıvı ile dolu, kapiller duvarı delip geçen kanallar görülmektedir, bunlar bitişik endotelial hücreler arasında oluşur. Bu özellik veziküler transport ya da pinositozla transferi mümkün kılar. Non-nöronal dokulardaki kapillerler sıklıkla sürekli olma özelliğinde değildir,

bazal membranda fenestralar, intersellüler boşluklar vardır. Tersine, serebral kapillerlerin endotelleri, endoneurium, retina ve iç kulakta, bazal membran kesintisiz-devamlı olma özelliğindedir; hücreler "tight junction" denen sıkı bağlantılara sahiptirler. Veziküler transport (pinositoz) nadirdir. Bu morfolojik karakteristikleri nedeniyle, serebral kapillerlerin endoteli plazma membranının permeabilite özelliklerine sahiptir. Tight junction'lar kapiller lümeninden protein moleküllerinin endotelium boyunca ekstrasvasküler boşluğa pasajını engellerler (38, 40, 67, 103).

Non-nöronal kapillerlerin tersine, serebral kapillerler glial kılıflarla sıkı ilişkiye sahiptirler ve astrositler "end-feet" denen yapıları oluştururlar (103).

Davson ve Oldendorf bariyerin fizyolojik olarak astrositik end-feet'lerin etkisine bağlı olabileceğini öne sürdüler, bu hipotezi destekleyen bulgular saptanmakla birlikte kesin olarak ispat edilememiştir (103).

Yoğun araştırmalara rağmen, KBB yıkımının ultrastrüktürel temeli henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Başlangıçta, genellikle endotelial hücreler arasındaki sıkı bağlantıların açılması sebep olarak düşünülürken, son zamanlarda veziküler transport aktivitesinde artma suçlanmaktadır (103). KBB permeabilitesinde artma ile giden hastalıklar arasında neoplaziler, iskemi, hipertansiyon, demans, epilepsi, enfeksiyonlar, multipl skleroz, eksperimental allerjik ansefalomyelit ve travma sayılmaktadır. KBB disfonksiyonunun neden mi, yoksa hastalık sürecini izleyerek gelişen bir olay mı olduğu konusunda bilgilerimiz sınırlıdır (40).

MS'li hastalarda BT ile kontrast genişleme gösteren, küçük fokal alanlar şeklinde anormallikler saptanmıştır. Tipik olarak periventricüler yerleşimli, kontrast sonrası genişleyen lezyonlar genellikle akut, aktif bir süreci ya da ekzaserbasyonun varlığını gösterir ve aktif demiyelinizasyon alanlarına uyar. Bu durum patolojik çalışmalarla da gösterilmiştir (40).

Kontrast maddenin ekstrasvazasyonu sonucu oluşan "enhancement" (artma, genişleme), KBB bütünlüğünün bozukluğuna bağlı olarak gelişir. Bu görüş, bu tip lezyonların yüksek doz kontrast madde kullanımı ile daha iyi görülebilmesi gerçeği tarafından da desteklenmektedir. Klinik düzelme ile kontrast "enhancement" gösteren lezyonlar izodens hale gelmekte, ayrıca KBB bütünlüğünü yeniden kazandırdığı düşünülen kortikosteroidler'le tedavi de enhancement'ı azaltmaktadır (103). MS'in hayvan modeli olan deneysel allerjik ansefalomyelit'te (EAE) de KBB permeabilitesinde belirgin bir artmanın varlığı bildirilmektedir (40).

Yakın zamanda değişik nöral antijenlere karşı aktive olmuş T lenfositlerin normal KBB'e penetre olabildiklerine ait bulgular elde edilmiştir. CD₃ T hücre markörlerine karşı hazırlanan monoklonal antikorlarla Hafler ve Weiner'in yaptığı tedavi denemesinde işaretlenmiş hücrelerin KBB yoluyla sinir sistemi içine hızlı bir şekilde geçebildikleri gösterilmiştir. İnfüzyondan 72 saat sonra BOS'tan tüm hücrelerin %70'i elde edilebilmiştir. Bu çalışma sadece MS'da serebral kapillerlerin permeabl olduğunu göstermekle kalmamakta, aynı zamanda sistemik immünoterapi'nin SSS'ni etkilediğini de ortaya koymaktadır (67).

TANI

MS tanısı; klinik ve onu destekleyen laboratuvar özelliklerin bulunması ile konabilir. Öncelikle, uygun yaştaki bir insanın, santral ak maddede ayrı bölgeleri etkileyen ve en az iki kez tekrarlayan nörolojik bozuklukları bulunduğunun gösterilmesi gereklidir. Son yıllarda klinik bulgular, santral sinir sisteminde multipl patolojilerin varlığını gösteren evoked potansiyel (EP), magnetik rezonans görüntüleme (MRI), bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) gibi tetkikler yanında immünolojik değişiklikleri yansıtan beyin-omurilik sıvısı (BOS) analizi yöntemleriyle desteklenmektedir. Fakat bu incelemelerin hiçbirisi MS'e özgü bulgu vermez. Öykü ve veriler klinik tablo eşliğinde gözden geçirilerek tanıya gidilmelidir (21, 54, 90).

BEYİN OMURİLİK SIVISI (BOS) TETKİKLERİ

İdeal diagnostik bir laboratuvar tetkik; özel klinik bir tablo için patolojik bulguları kesin olarak açıklayan, ortaya koyan nitelikte olmalıdır. Son 30 yıldır nörologlar BOS proteinlerinin ayrıştırılması ve BOS'un sitolojik tetkikinin MS'in değişik dönemlerinde tanıya yeni bir bakış açısı getireceğine inanmaktadırlar. Tanıya yönelik olarak yapılabilecek BOS analizleri;

1. İntratekal Ig G sentezi
2. BOS oligoklonal Ig G bantları
3. Sitolojik tetkikler
4. Miyelin yıkımının markörleri
5. Hastalık aktivitesi ve karakterini yansıtan tetkikler (106).

Klinik olarak kesin MS'in tanı koydurucu temel BOS bulguları; kan-beyin bariyerinde (KBB) Ig G sentezinde artış ve BOS'ta Ig G oligoklonal bandının (OB) saptanmasıdır (21, 23, 38, 42, 43, 54, 61, 72, 107, 108, 114, 124, 125, 126, 135, 141).

1. İntratekal Ig G Sentezi

Kabat ve arkadaşları tarafından 1950 yılında, MS hastalarında BOS Ig G konsantrasyonunda artmanın ortaya konmasından bu yana, immün globülin, özellikle Ig G, konsantrasyon anormallikleri en önemli laboratuvar bulgular arasına girmiştir (72, 106). Yaklaşık MS'lu hastaların %70'inde BOS Ig G konsantrasyonunda artış saptanmasına karşın, bu miktarın bozulmuş kan-beyin bariyeri aracılığıyla serumdan BOS'a geçen Ig G mi, yoksa SSS içinde sentezlenen Ig G mi olduğu bilinmemektedir. Daha sonra BOS Ig G'nin kantitatif olarak saptanmasında kullanılan çeşitli yöntemlerin geliştirilmesiyle MS'te görülen BOS Ig G artışının, SSS içinde sentezlenen Ig G'den kaynaklandığı gösterildi. Bu çalışmalarda kullanılan yöntemler; BOS Ig G konsantrasyonu, BOS Ig G/albumin oranı, BOS Ig G indeksi ve Ig G sentez hızının saptanmasıdır. Bunun için de BOS ve serumda Ig G ve albumin elektroimmünodifüzyon, rocket immünoelektroforez, radial immünodifüzyon, nephelometric immunoassay teknikleri kullanılmıştır (106).

Elde edilen veriler sağlıklı kişilerde KBB içindeki Ig G'nin kandakinden bağımsız olduğunu göstermiştir (SSS'nin immünolojik yönden farklılığı nedeniyle). KBB'de bir yıkım söz konusu olduğunda; kan Ig G miktarı, KBB içi Ig G miktarını etkileyebilmektedir. KBB bütünlüğünün doğal markörü olan albumin'in de orantılı

olarak artması bu duruma eşlik eder (KBB yıkımı durumunda SSS'ye geçen her mol albümin için 1 mol Ig G'de beraberinde geçer). Yanısıra, MS'te KBB içi Ig G sentezinin öncelikle multifokal yerleşimli plazma hücrelerinde meydana geldiği bilinmektedir. Plazma hücreleri temel olarak aktif demiyelinizasyon plaklarının kenarlarında ve perivenöz infiltrasyon şeklinde bulunurlar. Leptomeninglerdeki sellüler infiltrasyon da BOS Ig G'sinin diğer bir kaynağı olarak düşünülmektedir (112).

Sirküle BOS hücreleri ise gerçekte günlük KBB içi Ig G sentez hızına hiçbir katkıda bulunmazlar. Ig G plazma hücreleri tarafından ekstravasküler bölgeye salgılandıktan sonra BOS bölgesine difüzyonla geçer (125). MS'te intratekal Ig G sentezi; BOS Ig G miktarında, BOS Ig G/albümin oranında (Ig G İndeksi) ve intratekal Ig G sentez hızında artma ile sonuçlanır (112).

Intratekal Ig G sentezini saptamanın basit yollarından birisi BOS'ta Ig G/albümin oranını hesaplamaktır. Tourtellotte ve arkadaşları MS'te BOS Ig G/albümin oranının, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, belirgin olarak yüksek olduğunu göstermişlerdir (72).

Kanda bulunan albümin ve Ig G, normalde koroid pleksus'un pencere gibi görev yapan kapillerleri yoluyla BOS'a geçerler. Bu doğal sızma olayı proteinlerin hemodinamikleri ile ilişkilidir. Albümin ve Ig G'nin BOS'a bu doğal geçişleri BOS/serum oranı ile hesaplanabilir. Fakat, MS'li bireylerde KBB'nin bozulduğu bilindiğinden, bu geçiş artmakta, bu durumda 1 mol albümin için, 1 mol Ig G'nin geçtiği düşünülmektedir. Ayrıca SSS içinde de Ig G sentezi artmaktadır. Bu etkenlere bağlı olarak Ig G'nin BOS/serum oran-

larında değişiklik olduğu düşünölmekte, Ig G indeksi formölü bu temele dayandırılmaktadır(21, 141).

Formöl:

$$\frac{\text{BOS Ig G / serum Ig G}}{\text{BOS albümin / serum albümin}} \text{şeklindedir.}$$

Normalin üst sınırı 0,65 tir. Patolojik olarak değerlendirmek için üst sınırı 0,70 kabul edenler olduğu gibi (21), 0,77'nin üstünü patolojik kabul edenler de vardır (103). Klinik olarak kesin MS'li hastaların %80-90'ında yüksek değerler bulunmaktadır (21, 61, 72, 103). Ig G indeksinde yükselmenin diğer inflamatuvar santral sinir sistemi hastalıklarında, hatta az sayıda olguda inflamatuvar sinir sistemi hastalığının diğer bulguları olmaksızın bulunabildiği bildirilmiştir (61).

BBB içi Ig G sentez hızı:

$$\left[\left(\text{Ig G}_{\text{BOS}} - \frac{\text{Ig G}_{\text{serum}}}{369} \right) - \left(\text{Albümin}_{\text{BOS}} - \frac{\text{Albümin}_{\text{serum}}}{230} \right) \times \left(\frac{\text{Ig G}_{\text{serum}}}{\text{Albümin}_{\text{serum}}} \right) (0.43) \right] \times 5$$

Bu formöl ekstrasvasküler kaynaklardan (örneğin primer olarak SSS içinde plazma hücreleri tarafından sentezlenen) salgılanan, günlük Ig G miktarını mg olarak ortaya koyar. BOS Ig G; hasta BOS'unda, serum Ig G ise hasta serumunda bulunan Ig G konsantrasyonudur (mg/dl). 369 sayısı; sağlam KBB varlığında, serumdan BOS'a filtrasyonla, normalde geçen BOS Ig G'nin oranını kantitatif olarak saptamada kullanılan sabit bir rakamdır. Bu normal sağlıklı popölasyondaki serum Ig G/BOS Ig G oranının rakamıdır. Bu du-

rumda; serum Ig G/369, serumdan BOS'a geçmesi beklenen Ig G miktarıdır. BOS albümin; hasta BOS'unda, serum albümin de hasta serumunda saptanan albümin değerlerini belirtmektedir (mg/dl). 230 rakamı; sağlam BBB varlığında, serumdan BOS'a filtrasyonla geçen BOS albümin oranını saptayan sabit bir rakamdır. Normal sağlıklı popülasyondaki serum albümin / BOS albümin oranının ortalamasıdır. Bu durumda; (BOS albümin) - (serum albümin/230) değeri; bozulan KBB'den geçen aşırı BOS albüminini gösteren bir değerdir. Bu değer sonra (serum Ig G/serum albümin) x 0.43 ile çarpılarak, artmış BOS albümini, molar bazda artmış BOS Ig G'sine çevrilmiş olur (ki 1 mol albümine karşı 1 mol Ig G KBB'yi geçmektedir). Günlük Ig G sentezini hesaplamak için, tüm bu işlemler sonucu elde edilen değer 5 ile çarpılarak her gün sentezlenen ortalama miktar olan 5 dl.'deki miktar saptanır. Bu formülün radioisotop çalışmaları ile de doğruluğu kanıtlanmıştır (42, 125, 126, 133).

BBB içi Ig G sentezinin normal sınırları -9 ile 3.3 mg/gün arasındadır. Klinik olarak kesin MS'li olguların %90'dan fazlasında sentezin artmış olarak saptandığı bildirilmektedir. BBB içi Ig G sentez miktarının saptanması, MS'li SSS'lerindeki kronik inflammatuar reaksiyonun derecesini yansıtan bulgular verir. 1975 yılında Tourtellotte ve arkadaşları tarafından tanımlanan bu formülün kullanıma uygun ve değerli bir formül olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (70, 72, 112, 125, 126).

MS hastalarında KBB içinde günlük ortalama 30 mg. Ig G'nin sentez edildiği hesaplanmıştır. Bu miktar total vücut sentezinin %1.3'ünü oluşturur. Bu Ig G miktarı olasılıkla SSS'de multifokal bölgelerde yerleşmiş olan (örneğin aktif demiyelinizasyon plakları

kenarları, perivenöz infiltrasyonlarda veya leptomeninkslerde) 1.3 milyar plazma hücrelerinden sentezlenmektedir.

MS BOS'unda saptanan Ig G subgrupları: İnsanda Ig G 4 alt gruptan oluşur: Ig G₁, Ig G₂, Ig G₃ ve Ig G₄. Bu subgruplar ağır zincirlerinin amino asit dizilimi ve biyolojik fonksiyonları yönünden farklılık gösterirler. Normal erişkinde Ig G subgruplarının oranları Ig G₁ %66, Ig G₂ %23, Ig G₃ %7 ve Ig G₄ %4 şeklindedir. Ig G subgrup konsantrasyon değişiklikleri sayısız hastalıkla ilişkili bulunmuştur (72). Heterospesifik Ig G subgrup antikoru kullanılarak yapılan çalışmalarda MS BOS'unda Ig G'nin selektif bir artışı gösterilmiştir. Yakın zamanlarda ise, insan Ig G subgrupları ile reaksiyona giren, fare monoklonal antikoru kullanılarak, immünosorbant assay ile MS ve MS dışı hastalıklarda BOS'ta Ig G subgrupları Mehta ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır (72). MS'lilerde Ig G₁ ve Ig G₃ düzeylerinin belirgin şekilde kontrol grubuna göre yüksek olduğu gösterilmiştir. Ig G₂ ve Ig G₄ düzeyleri ise; MS ve MS dışı hastalıklarda belirgin bir farklılık göstermemiştir. MS'li hastalarda Ig G₁ ve Ig G₃ subgrupları için BOS Ig G indeksi açık bir şekilde yüksek bulunmuştur. Ig G₁ ve Ig G₃ indeksleri MS tanısını desteklemede yararlı olmakla birlikte, Ig G subgruplarının saptanması laboratuvar yöntem olarak pratik değildir, sensitif kitler henüz rutin olarak üretilmemektedir (34, 72, 104, 132).

Diğer Immüoglobülinler: MS'li hastaların bir kısmında BOS Ig A ve Ig M konsantrasyonlarında artış bulunmuştur, fakat bu bulguların diagnostik değeri ispatlanmamıştır. Yakın zamanlarda Lolli ve arkadaşları, tedavi edilmemiş MS'lilerde Ig A, M ve D'nin intratekal sentezlendiklerini saptamışlardır. Bu çalışmacılar Ig A sentezinde

%41, Ig M'de %44, Ig D'de ise %18 vakada artış görüldüğünü bildirmişlerdir. Aynı araştırmada, bu immünglobülinlerin sentezinde relaps ve remisyonlar sırasında belirgin bir farklılık oluşmadığı da görülmüştür. SSS içinde Ig G sentez artışı MS'li hastaların %85'inden fazlasında saptandığından MS tanısını desteklemede diğer immünglobülinlerin tetkikleri ile karşılaştırıldığında daha değerli olduğu bulunmuştur (63, 72).

Serbest Hafif (L) Zincirler: Serbest hafif (L) zincirler MS'li hastaların BOS'larında çeşitli teknikler kullanılarak saptanabilmektedir (örneğin: single radial immünodifüzyon, izoelektrik foküsleme vb.).

Klinik olarak kesin MS'li 18 hastanın BOS'larını inceleyen araştırmacılar, hafif zincir monomer ve dimerlerini saptamışlar, fakat hiçbir ağır zincir componentini gösterememişlerdir. Bu sonuçlar serbest L zincirleri'nin Ig G'nin parçalanmasından çok, plazma hücreleri tarafından spesifik olarak sentezlendiğini düşündürmektedir. Daha sonra yapılan çalışmalarda ise; MS'lilerin BOS'larında kappa (k) tipi L zincirlerin dominant bulunduğu, hastalık tipi ile k tip L zincirler arasında korelasyon olduğu, oysa bakteriyel, fungal ve viral SSS enfeksiyonlarının ise lambda (λ) tip L zincirleri ile korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur. Bu çalışmalar göstermektedir ki; serbest kappa tipi L zincirlerin saptanması MS tanısını desteklemede değerlidir, ayrıca persistan ve yoğun şekilde matür B hücre popülasyonunun intratekal stimülasyonunun bir göstergesidir (11, 72, 100, 102, 136). Serbest L zincirleri serumda genellikle bulunmamaktadır (72).

2. BOS Oligoklonal Ig G Bandları (OB)

Lowenthal ve arkadaşları ilk kez, MS hastalarının BOS Ig G

artışı olanlarında agar jel elektroforez yöntemini kullanarak, Ig G'yi alt gruplarına ayırmayı başarmışlardır (1960). Bu bulgu, MS tanısında elektroforetik analizin yararlı olabileceğini düşündürmüştür. Çünkü normal bireylerden alınan BOS gamma globülin bölgesinde oligoklonal patern değil, diffüz bir patern gözlenmekteydi (72).

3 çeşit anormal gamma globülin paterni tanımlanmıştır:

I. Monoklonal: Tek bir plazma hücre klonunun aşırı gamma globülin sentezi sonucu oluşan, dar homojen pik, genellikle M-komponenti olarak bilinir (örneğin multipl miyelom, makroglobülinemi).

II. Poliklonal: Bir çok değişik klonların stimülasyonuna bağlı immün globülin düzeylerinde genel artış mevcuttur (örneğin romatoid artrit, kronik aktif hepatit).

III. Oligoklonal: Sınırlı heterojenite gösteren, ayrı ayrı popülasyonlar halinde immün globülin bandlarıdır. Tourtellotte 1985'te MS'te oligoklonal bandları "BOS'ta saptanıp, serumda saptanmayan veya serumda saptanan eş banddan çok daha yoğun olarak BOS'ta belirlenen bandlar" olarak tanımlamıştır (33, 72).

MS'te BOS oligoklonal bandını (OB) incelemede en duyarlı, güvenilir ve geçerli metod immünofiksasyon ve gümüş boyama ile birlikte yapılan izoelektrik foküsleme elektroforezidir (7, 18, 92, 125). Klinik olarak kesin MS'li hastaların yaklaşık %90'ında, olası MS'lilerin %30-40'ında BOS'ta OB saptanmaktadır (21, 72, 87, 94, 103). Klinik olarak kesin MS'li hastaların %90'ında 2 ile 5 arasında OB mevcutken, diğer nörolojik hastalığı bulunanların ancak %5 ile 8'inde OB saptanabilmektedir. Veriler göstermektedir ki, MS'li

olup olmadığı konusunda klinik şüphe bulunan olguların değerlendirilmesinde OB'ın varlığı sensitif ve spesifik bir indikatördür. Her hasta özel bir band paternine sahiptir ve hastalık seyri sırasında stabil kaldığı gözlenir (72). Tourtellotte ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 5-12 yıllık periyotta seri BOS örnekleri bulunan, 20 kronik progressif MS'li hastada BOS OB bandlarının stabilitesini kontrol etmişlerdir. Tedavi ile BOS Ig G düzeylerinde azalma olsa dahi, OB'ların değişmeden kaldığını saptamışlardır. Ig G'nin hafif ve ağır zincirlerinin elektroforezle incelenmesinde de, bu zincirlerin değişmediğini göstermişlerdir. Bu çalışmalar MS'te KBB içi Ig G hümorale immün yanıtının klonal seviyede stabil kaldığını göstermiştir (SSS'nin akut inflammatuar durumlarının tersine) (125).

OB'ların Ig G Alt Grupları: İmmünoelektroforez kullanılarak yapılan araştırmalarda MS'li hastalarda BOS OB'ında Ig G₁ alt grubunun dominant olduğu saptanmıştır. Oligoklonal Ig G₁ bandı BOS'ta serumdakinden daha belirgin olduğundan, bu bandların intratekal olarak sentezlendiği sonucuna varılmıştır. MS'li hastaların bir kısmında ise Ig G₂, Ig G₃ ve Ig G₄ alt gruplarına spesifik OB saptanmıştır. Oligoklonal bandların tek bir Ig G alt grubu ile sınırlı olmaması, spesifik alt grup OB'lerinin saptanmasının MS tanısında kullanışlı olmadığını düşündürmektedir (72).

Oligoklonal Ig A ve Ig M Bandları: Bu konuda yapılan ilk çalışmalarda Ig A ve Ig M oligoklonal bandlarının varlığı az sayıda MS'li hastada bildirilmiştir. Daha sonra, bu immünglobülinlerin zayıf

rezolüsyonu nedeniyle daha sensitif yöntemler geliştirilmiş, ancak az sayıda MS'li hastanın BOS'unda Ig A ve Ig M OB'ı bulunduğundan, değişik laboratuvarlar tarafından, çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (61, 72, 111, 136).

Oligoklonal Ig G Bandlarının Spesifikliği: MS'te, BOS Ig G OB'ının büyük bölümünün neye karşı spesifik olduğu bilinmemektedir. MS'li hastaların bir kısmında bazı virüslere yönelik spesifik intratekal Ig G sentezi saptandığı gibi, BOS'ta anti-brain antikollarının da bulunduğu bildirilmektedir. Oligoklonal Ig G bandlarının büyük bölümünün herhangi bir antijen grubuna spesifik olarak oluşmadığı, fakat MS atağı sırasında oluşan genel B hücre aktivasyonunu gösterdiği olasılığı ön planda düşünülmektedir (72, 125).

KBB - içi Ig G Sentezinin Ayırıcı Tanısı:

Kan-beyin bariyeri (KBB) içi Ig G sentezinde artma ve Ig G OB'ının büyük diagnostik değer taşıdığı son yıllarda gösterilmiştir. KBB içi Ig G sentezinin bu 2 bağımsız testini (günlük intratekal Ig G sentezi ve OB tayini) kullanarak Tourtellotte ve arkadaşları MS'te %99.8 oranda yüksek değerler buldular ($p < 0.05$) (125).

Bu sonuçlar, MS tanısı koymada yardımcı olmakla birlikte, bunların cinsiyet, başlangıç yaşı, hastalık süresi ve hastalığın aktivitesi gibi değişik parametrelerle az da olsa ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Çok nadir de olsa bazı normal bireylerde yada akut nörolojik enfeksiyonların belli dönemlerinde veya etiolojisi bilinen non-inflammatuvar hastalıklarda KBB Ig G sentezinde art-

ma saptanabilmektedir. Bu durum, MS, SSPE, nörosifiliz, fungal, parazitik enfeksiyonlarda hayat boyu persistan kalabilmektedir. Bu nedenle, seri BOS ve kan incelemeleri önerilmekte, eğer KBB içi Ig G sentezinde artış kaybolur yada normale dönerse, klinik olarak kesin MS tanısının tekrar gözden geçirilmesi gerektiği belirtilmektedir (125).

Ayrıca pek çok çalışma göstermiştir ki; MS dışında bazı hastalıklar da KBB-içi Ig G sentezinin artmasına neden olabilirler. Bunları inflammatuvar hastalıklar ve diğer nörolojik hastalıklar şeklinde sınıflandırmak en uygunudur. MS-dışı inflammatuvar SSS hastalıkları şunlardır: SSPE, bakteri, spiroketler, parazitler (toxoplazmozis, sistiserkozis, tripanazomiazis), mikozlar ve virüsler'in neden olduğu enfeksiyonların kronik fazı, Guillain-Barré Sendromu, post-enfeksiyöz yada postvaksinal vaskülo Miyelinopatiler, SSS vaskülitleridir. MS dışı diğer nörolojik hastalıklar ise; serebrovasküler hastalıklar ve beyin tümörleridir (125).

MS-dışı inflammatuvar hastalıkların %30-50'sinin, non-inflammatuvar hastalıkların ise %5-10'unun KBB içi Ig G sentezini artırdığı kabul edilmektedir. Yine de, bu hastalıkların klinik olarak MS tanısını koymada karışıklığa yol açmayan hastalıklar olduğu düşünülmektedir (125).

KBB içi Ig G sentezi, ACTH ve kortikosteroid tedavisi ile bir süre için baskılanabilir, fakat BOS OB'si tedaviye karşın varlığını sürdürür. Longitudinal çalışmalara göre; KBB içi Ig G sentezinin

değişim gösterdiği tek durum budur (5, 8, 44, 125, 128, 138).

Araştırmacılar KBB içi Ig G sentezinde artışın bazı durumlar dışlanırsa, MS için spesifiklik derecesinin artırılabilceğini belirtmektedirler. Bu durumlar, BOS'ta pleositozu olan hastalar (cm. de 50'den fazla lökositli olanlar), BOS'ta birkaç polimorfonükleer hücreli bulunanlar, belirgin albümin yüksekliği (65 mg/dl'nin üzerinde) saptananlar, anormal serum elektroforezi durumları; BOS'tan mikroorganizma izole edilenler, değişik enfeksiyon hastalıkları için pozitif BOS reaksiyonu olanlar (sifiliz, SSPE gibi) dışlanırsa bu testlerin spesifitesi artırılabilir. Ayrıca, KBB içi Ig G sentezi izleyen tetkiklerde de persistan özellikte olmalıdır (125).

TEDAVİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KBB-İÇİ Ig G SENTEZİNİN İZLENMESİ

KBB-içi Ig G sentezi SSS inflamasyonunun bir indikatörü olduğuna göre; MS tedavisinde önemli olan amaç, KBB içi Ig G sentezinin ortadan kaldırılması olmalıdır. Bu amaçla, immünosupressif tedavi ile KBB-içi Ig G sentezinin korelasyonu incelenmiştir. ACTH, oral kortikosteroidler, pulse kortikosteroid tedavi, intratekal kortikosteroidler, sitozin arabinozid, siklofosfamid, S-fluorouracil, CCNU, ∞ - interferon, azatioprin ve SSS irradiasyonu tedavilerini içeren çalışmalar yapılmıştır (5, 8, 15, 22, 44, 84, 115, 122, 125, 128, 138, 142). En etkili tedavi olarak IM ACTH gel ve prednisone'un izlediği ACTH gel tedavilerini bildiren yayınlar olduğu gibi (125), yüksek doz metil prednizolon tedavisini (22, 122) bildirenler de vardır. Tedavilerin büyük bölümünde, KBB-içi Ig G sentezinde azalmanın 1-kaç gün içinde olduğu ve tedavinin kesilmesinden aylarca sonraya kadar da sürdüğü bildirilmektedir. Ancak, Ig G sentez hızı normale döndüğü zaman, MS'in SSS immün reaksiyonu ortadan kaldırılmış olmamaktadır. Çünkü, BOS Ig G oligoklonal bandı varlığını korumaktadır. Kronik progressif ve ağır disability gösteren olguların hiçbirinde nörolojik fonksiyonlarda belirgin değişiklik gözlenmediği, SSS Ig G sentezinde azalmanın oranı ile, buna eşlik eden klinik bulgularda azalmanın ifadesi olan "Expanded Disability Status Scale" arasında hiçbir istatistiksel korelasyon bulunmadığı da gözlenmiştir (22). Araştırmacılar, birçok hastada SSS Ig G üretiminde, BOS OB'de herhangi bir değişiklik olmaksızın, belirgin bir azalma gözlemişlerdir. Bu sonuçlar; MS'lilerin SSS'de Ig G

sentezleyen immünoisitlerin steroide rezistan kolonisi bulunduğuna ilişkin hipotezi destekler niteliktedir (22). Bu plazma hücre kolonileri bilinmeyen bir ajana, olasılıkla da hastalıkla ilişkili olan antijene sensitizedir.

3. SİTOLOJİK TETKİKLER

BOS'taki hücre tiplerinin dağılımı konusunda literatürde çelişkili bilgiler olmasına karşın, belirgin BOS hücre tipinin T lenfositler olduğu konusunda genel bir görüş birliği vardır (141). Birçok araştırmacı MS'te özellikle akut ataklar sırasında T hücre oranında artma saptamışlardır (79). Akut ekzaserbasyonlarda aktive hücrelerin büyük bölümü lenfosit alt küme hücrelerinden CD₄ fenotipine, sadece çok az bir bölümü ise bu alt kümelerin CD₈ fenotipine uymaktadır (79, 129).

4. MİYELİN YIKIMININ MARKÖRLERİ

Myelin basic protein (MBP), MS'li hastalarda önemli bir antijen olarak düşünölmektedir (17, 34, 52, 83, 139). MBP, miyelin yıkım ürünlerindedir, deney hayvanlarına enjekte edildiği zaman MS için model olarak kabul edilen kronik, yineleyici allerjik ansefalo-miyelit'e neden olmaktadır. Olguların %50 ile %90'ında akut ekzaserbasyonun 2 hafta öncesinde ve sonrasında saptanabildiği bildirilmektedir (21, 123), ancak spesifik bir bulgu değildir (21, 106). BOS'ta MBP'nin saptanması olasılıkla hastalığın aktivasyonunu gösterir, fakat bulunmaması aktivasyon olmadığının kesin bir göstergesi değildir (90).

DİĞER TANI YÖNTEMLERİ

Hiçbir tanı yöntemi klinik olarak kesin MS vakalarında % 100 patolojik yada kalıcı bir pozitiflik göstermemiştir (69). İmmünolojik testler dışındaki kullanılan tanı yöntemlerini şöyle sıralayabiliriz :

- **Evoked Potansiyel (EP) İncelemeleri:** Vizüel EP, somatosensoryel EP, beyin sapı işitsel EP'leri, inici motor yanıtlar (MEP) kullanılmaktadır (103, 109). Anormal bir evoked potansiyel MS için spesifik olmadığı gibi, EP'lerin normal olması da MS tanısını dışlamaz (16, 103). EP'lerin tedavi girişimleri ve klinik sonuçlarını değerlendirmede iyi bir gösterge olabileceğini ileri süren yayınlar bulunmaktadır (80).

- **Bilgisayarlı Beyin Tomogafisi (BBT) :** MS lezyonları BBT'de hipodens alanlar şeklinde görülürler, kontrastsız BBT'deki hipodens alanlar, eğer yeni bir ekzaserbasyona ait akut lezyonlar ise, yüksek doz kontrast madde ve geç görüntüleme ile daha da artmış, "enhancement" gösteren alanlar şeklinde saptanır. Bu artma olasılıkla kan-beyin bariyerinde yıkıma sekonderdir (24, 57, 81). BBT lezyonları genellikle periventriküler, derin beyaz cevher ve ender olarak ta beyin sapı ve serebellumda yerleşimlidir (103). Klinik olarak kesin MS'li hastaların % 35'inde BBT'de patoloji saptanmaktadır (69, 103). Medulla spinalisin BT ile incelenmesi, elde edilen görüntünün sınırlı olması nedeni ile, klinik açıdan pek az değer taşımaktadır, ancak enine kesitler yararlı olabilmektedir (103).

- **Magnetik Rezonans Görüntüleme :** MRI : Günümüzde MS tanısını en çok destekleyici bulgu veren yöntemdir. MRI'da lezyon-

lar en iyi şekilde T₂ ağırlıklı filmlerde sinyal artışı şeklinde görülür. T₁ ağırlıklı görüntülemelerde lezyonlar sinyal intensitesi azalmış alanlar şeklindedir. Tipik MRI patolojileri sıklıkla supratentoriyel ak maddede ve özellikle periventriküler bölgede lokalizedir. Bu lezyonlar multipl, ayrı ayrı olabildiği gibi, ventriküller çevresinde, daha homojen yapılar olarak da bulunabilmektedir (53, 81, 82, 103, 119).

Klinik olarak kesin MS'lilerin % 70 ile 95'inde MRI 'da patoloji saptanabilmektedir (103, 119). Son yıllarda MRI, BBT, EP'ler ve BOS analizleri arasında tanıya gitme açısından karşılaştırmalı çalışmalar yayınlanmakta ve yapılan çalışmaların büyük bölümünde en duyarlı yöntem olarak MRI gösterilmektedir (19, 25, 28, 36, 49, 55, 86, 113).

TEDAVİ

MS'in seyrine etkili olmaya yönelik girişimlerde genel yaklaşım;

- 1- Ekzaserbasyonlarda etkili tedavi,
- 2- Ekzaserbasyonları önlemeye yönelik girişimler,
- 3- Progresyon dönemlerinde etkili tedavi,
- 4- Sekel nörolojik bulgulara yönelik önlemler şeklindedir (14, 74).

Kullanılan ilaçlar ve etki mekanizmaları Tablo 3'te sınıflandırılmıştır. Bu tedaviler içinde günümüzde en yaygın olarak kullanılanı akut ataklarda yüksek doz pulse steroid tedavidir (106, 108, 109, 107, 110, 111, 112).

Tablo 3: MS'te Tedavi Seçenekleri (14, 74).

İlacın İsmi	Etkisi
- Glukokortikosteroidler ve kortikotropin	İmmünosupressif KBB stabilizasyonu
- Siklofosfamid	İmmünosupressif, sitotoksik
- Azatioprin	İmmünosupressif sitotoksik
- Plazmaferezis	İmmünosupressif
- Total lenfoid ışınlanması	İmmünosupressif
- COP - I	Myelin basic protein (MBP) stimülasyonu
- Anti-lenfosit globülin (ALG) ve anti-timosit globülin (ATG).	Otoreaktif T lenfositlerin yok edilmesi
- Siklosporin A	İmmünosupressif
- Interferon (α , β)	Antiviral yada immünomodülatuar etki
- Anti-CD ₄ monoklonal antikorlu	Helper T hücrelerinin inhibisyonu
- Anti-CD ₈ monoklonal antikorlu	Sitotoksik T hücre cevabının inhibisyonu
- Anti-Ia monoklonal antikorlu	İmmün cevap gen ürünlerini (DR ₂) etkilemek
- Aktive T hücrelerine karşı monoklonal antikorlar	Interleukin-2 reseptörleri bulunan T hücrelerinin inhibisyonu
- Düşük doz heparin	Aktive T hücrelerinin SSS içine migrasyonunu etkilemek
- T hücre aşları	İmmün toleransı indüklemek
- Kombine immünoterapiler	İmmün yanıtın çeşitli basamaklarını etkilemek

ÇALIŞMANIN AMACI

Bu çalışmanın amacı günümüzde hala tanı için % 100 spesifik bir tekniğin bulunmadığı multipl skleroz'lu hastalarda, intratekal Ig G sentezi ile ilgili tanımlanan formüllerin karşılaştırılması ve tanıdaki yerlerinin tartışılmasıdır.

OLGULAR VE YÖNTEM

Çalışmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı "Multipl Skleroz" Polikliniği'nde izlenen 25 Multipl skleroz hastası alınmıştır. MS tanısı anamnez, nörolojik bakı, BBT, MRI, evoked potansiyeller kullanılarak konmuştur. Olguların değerlendirilip, sınıflandırılmasında Poser kriterleri gözönüne alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen tüm olgularda eş zamanlı olarak serum ve BOS örnekleri alınmıştır. Bu örnekler dondurularak tetkik gününe kadar korunmuş, daha sonra toplu şekilde serum albümin ve Ig G tetkikleri gerçekleştirilmiştir. Bu tetkikler Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı İmmünoloji Laboratuvarı ile Biokimya Ana Bilim Dalı laboratuvarında yapılmıştır.

Kan ve BOS tetkikleri için turbitimer tekniği uygulanmıştır. Bu teknik için, Turbiquant reagent'i kullanılmıştır, bu insan serum ve BOS proteinlerini turbitimer ile kantitatif olarak saptamada kullanılan bir antiserumdur. Antiserum sıvı haldedir ve insan serum proteinine karşı immünize edilmiş tavşanlardan elde edilmiştir. Testin temeli, incelenmek istenen insan proteini ile spesifik antiserumun immün kompleks oluşturmasıdır. Daha sonra bu immün kompleksler fotometrik olarak turbitimer yardımıyla saptanır ve kantitatif olarak ölçülebilirler.

OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 25 MS'li olgunun 18'i kadın (% 72), 7'si erkektir (%28) (Tablo 4).

Olguların yaşları 20 ile 50 arasında (Tablo 5), hastalığın başlangıç yaşı ise 10 ile 40 yaş arasında değişmektedir (Tablo 6). BOS ve serum örnekleri alınmıştır. Ekzorbasyon döneminde olan 25 olgudan, serum ve BOS alındığı dönemde hastalardan hiçbiri MS'e yönelik bir tedavi altında değildi. Olguların sadece 1'i Poser kriterlerine göre olası MS, diğerleri kesin MS tanısı almıştı. Hastalık süresi 10 gün ile 15 yıl arasında değişmekteydi ve ortalama hastalık süresi 6.6 yıl olarak bulundu.

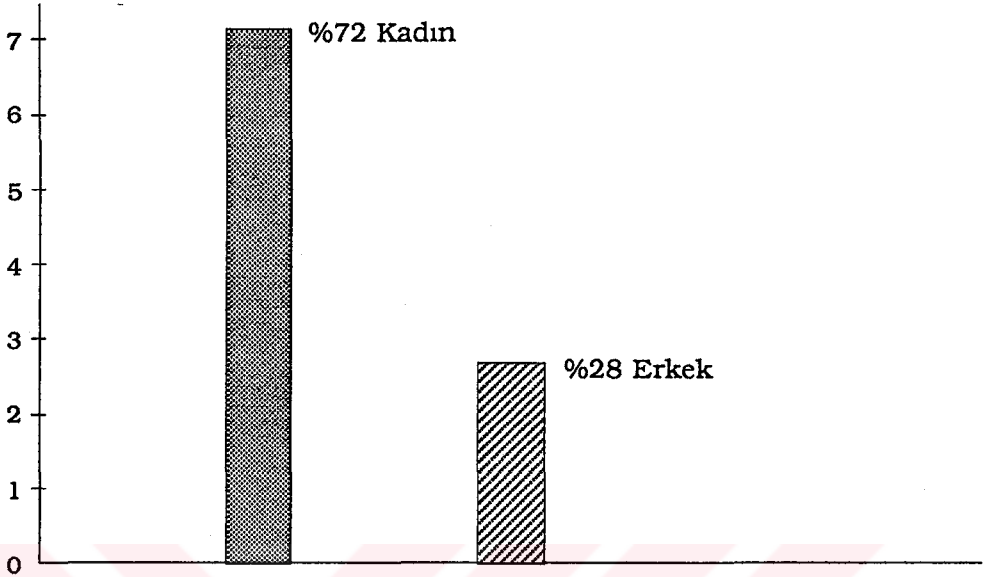
Çalışmaya alınan olgulardan %72'si (18 olgu) remisyon-ekzorbasyonlarla giden bir klinik tablo gösterirken, %28'i (7 olgu) kronik progressif seyirli MS idi.

Uygulanan değişik tedavilere (kortikosteroid, ACTH, azatioprin, siklofosfamid) alınan klinik yanıt yönünden olguların gruplandırılması ise;

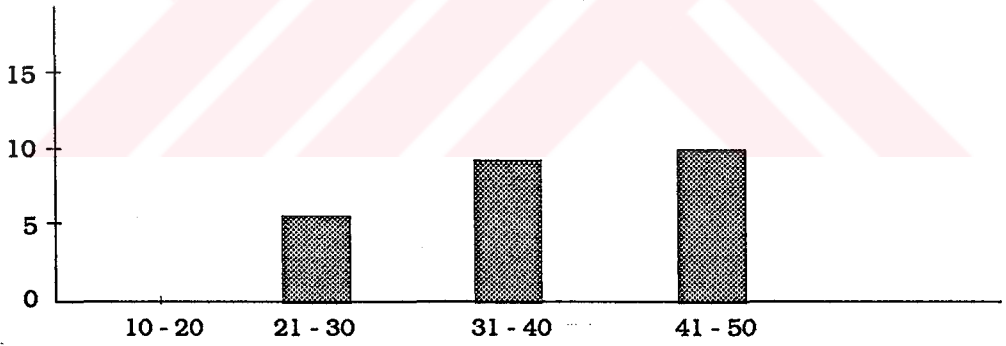
- 4 olgu (%16) : tedaviye klinik yanıt alınamayan grup,
- 14 olgu (%56) : tedaviyle kısmi klinik düzelme gösteren grup,
- 7 olgu (%28) : Tam yada tama yakın-ileri klinik düzelme elde edilen grup.

Özelliklerini tanımladığımız bu olgulardan, eş zamanlı olarak kanda albümin ve Ig G, BOS'ta albümin ve Ig G incelemelerini yaptık. Elde edilen değerler; Ig G indeksi ve Tourtellotte

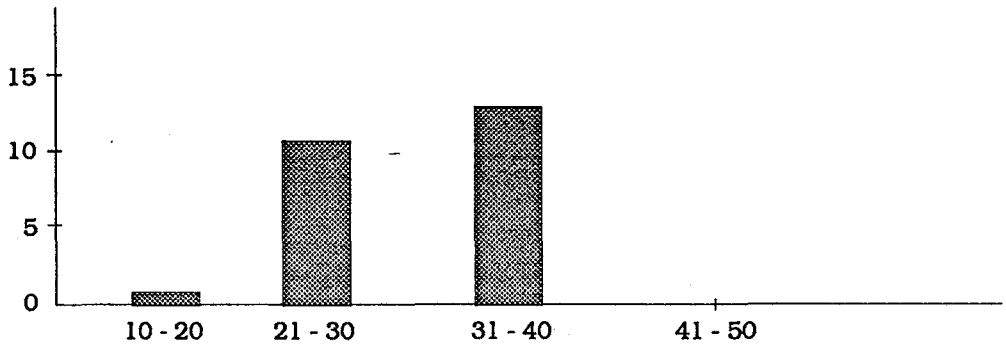
Tablo 4: Olguların Cinsiyete göre dağılımı.



Tablo 5: Olguların yaşa göre dağılımı.



Tablo 6: Olguların başlangıç yaşına göre dağılımı.



formüllerinde kullanıldı. Bu formüller şu şekilde idi:

$$\text{Ig G İndeksi: } \frac{\text{BOS Ig G / serum Ig G}}{\text{BOS albümin / serum albümin}}$$

Tourtellotte formülü : KBB içi Ig G sentez hızı:

$$\left[\left(\text{Ig G}_{\text{BOS}} - \frac{\text{Ig G}_{\text{serum}}}{369} \right) - \left(\text{Albümin}_{\text{BOS}} - \frac{\text{Albümin}_{\text{serum}}}{230} \right) \times \left(\frac{\text{Ig G}_{\text{serum}}}{\text{Albümin}_{\text{serum}}} \right) (0.43) \right] \times 5$$

Ig G indeksinde normalin üst sınırı 0.65'tir. Bu rakamın üstü çalışmamızda patolojik olarak değerlendirilmiştir. 25 MS'li olgunun 21'inde (%84) patolojik sonuçlar bulunmuştur (Tablo 7).

Uyguladığımız diğer formül olan KBB içi Ig G sentezi formülünün normal sınırları -9 ile 3.3 mg/gün arasındadır. Bu sınırlar dışındaki rakamlar patolojik olarak değerlendirilmiştir.

Olgularda kan-beyin bariyeri permeabilitesinin durumu:

$$\text{BOS Albümin / Serum Albümin} \times 10^{-3}$$

formülü ile saptanmıştır. Bu formül "**albümin indeksi**" olarak ta adlandırılmaktadır (33).

Formülün değerlendirilmesi şu şekildedir:

5.5×10^{-3} 'ten küçük veya eşit değerler : KBB bozukluğu yok.

5.5'tan büyük, 7.5×10^{-3} 'e eşit ya da küçük değerler: Orta derecede KBB bozukluğu,

7.5×10^{-3} 'ten büyük değerler: Ciddi KBB bozulmasının göstergesidir.

Adı Soyadı	Yaş	Cins (K/E)	Atak sayısı	Klinik seyir	Tedaviye yanıt	Ig G indeksi	KBB İci Ig G sentezi
1 SA	49	K	3	R-E	1	0.5574	-2.6266
2 NŞ	43	K	3	R-E	2	2.7953	0.3544
3 HE	24	K	2	R-E	1	1.2773	-7.4787
4 İK	31	E	4	R-E	2	2.0711	-1.0423
5 PB	30	K	3	R-E	1	8.8710	39.8696
6 HT	27	K	5	R-E	1	1.8257	-1.6666
7 HİK	35	E	2	R-E	1	0.4668	-7.6689
8 OÜ	33	E	5	R-E	1	0.7668	-3.9424
9 HM	34	K	6	R-E	1	0.8816	-1.6751
10 KA	23	E	1	R-E	1	9.1942	18.6763
11 VD	20	K	2	R-E	2	2.7114	6.4027
12 ZN	40	K	9	K-P	0	1.7778	14.7559
13 NK	47	E	6	K-P	0	8.3333	40.2584
14 TK	25	E	9	R-E	2	0.2593	-8.6085
15 MS	41	K	5	K-P	1	2.3352	13.7025
16 GG	47	K	8	K-P	1	12.3490	79.3901
17 EV	40	K	7	R-E	2	2.6667	26.1556
18 AE	40	K	3	R-E	2	11.7138	16.7402
19 SE	41	K	3	R-E	2	0.9403	-3.6584
20 MÖ	50	K	6	R-E	1	0.2059	-13.4713
21 ND	36	K	3	K-P	0	13.4861	31.3052
22 HU	42	E	6	K-P	0	5.7690	17.3828
23 FA	32	K	1	R-E	1	6.7394	21.1941
24 AŞ	50	K	3	K-P	1	6.7458	26.5076
25 HA	42	K	2	R-E	1	11.1465	5.4202

Tablo 7. Olguların özellikleri : Kısaltmalar: K:kadın, E:erkek, R - E:remisyon-ekzaserbasyon tipi seyrir, K - P:kronik-progressif seyrir, tedaviye yanıt O: klinik yanıt yok, 1:hafif düzelme, 2: ileri düzelme.

Olgularımızın 11'inde (%44) KBB'nin sağlam olduğu görülmüstür. 2 olguda (%18) orta derecede KBB bozukluğu saptanırken, 12 olguda (%48) ciddi KBB permeabilite patolojisi albümin indeksi forml ile ortaya konmuştur.

KBB bozukluğu ile Ig G indeksi ve KBB içi Ig G sentezi karşılaştırılmış, intratekal Ig G sentezinin KBB patolojisi ile ilişkili olmadığı görülmüş, bu formülün KBB permeabilitesinden etkilenmeyen bir forml özelliğinde olduğu belirlenmiştir. Bunun yanısıra Ig G indeksi ile albümin indeksinin negatif = ters korelasyon gösterdiği, biri azalırken diğerinde artma oluştuğu belirlenmiştir ($p<0.05$).

Daha sonra Ig G indeksi ile KBB içi Ig G sentezi arasında istatistik açısından anlamlı bir korelasyon bulunup bulunmadığı incelendi. Bu 2 formülle elde edilen değerler açık bir şekilde istatistiksel olarak pozitif korelasyon göstermişlerdir ($p<0.01$).

Ig G indeksi ile hastalığın seyri karşılaştırıldığında, remisyon-ekzaserbasyonla seyreden olgularda ortalama Ig G indeksi değeri 4.6 bulunurken, kronik-progressif seyirlielerde bu rakam 31.9 idi. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde ise, hastalığın seyri ile Ig G indeksinin sıkı bir ilişki gösterdiği belirlenmiştir ($p= 0.0015$).

Ig G indeksi ile ayrıca yaş, hastalık süresi, atak sayısı, cinsiyet ve uygulanan tedaviye alınan klinik yanıt arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldığında herhangi bir ilişki saptanamamıştır.

Çalışmamızda KBB içi Ig G sentezi ile hastalığın seyri, cinsiyet ve tedavilere alınan klinik yanıtlar arasında istatistik açısından an-

lamalı bir ilişki gözlenmemiştir.

İstatistiksel korelasyon yönünden değerlendirilen parametreler ve sonuçları Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Kullanılan parametreler ve korelasyon sonuçları.

	Albümün İndeksi	KBB içi Ig G Sentezi	Ig G	Yaş	Hastalık süresi
Ig G İndeksi	-0.450	0.749	-	-	-
Yaş	0.367	0.266	0.151	-	-
Hastalık süresi	0.694	0.118	-0.220	0.612	-
Atak sayısı	0.678	0.181	-0.217	0.253	0.463
Albümün İndeksi	-	-0.068	-	-	-

* Olgu sayısı (n) : 25, serbestlik derecesi (sd):23, r değeri eğer 0.306'nın üzerinde ise $p < 0.05$, eğer 0.505'in üzerinde ise $p < 0.01$ demektir. p değeri 0.05'ten ya da 0.01'den küçük değerler istatistiksel olarak anlam taşımaktadır. Tablo'da koyu yazılmış olan rakamlar, aralarında istatistiki yönden korelasyon saptanan parametreleri göstermektedir.

TARTIŞMA

Multipl skleroz (MS); sıklıkla genç erişkinlerde görülen kronik nörolojik bir hastalıktır. Özellikle hastalığın erken döneminde geniş klinik spektrum nedeniyle tanı zor konabilmektedir. Bu nedenle MS tanısını kolaylaştırmak amacıyla ortaya atılan çeşitli klasifikasyonlar mevcuttur (95). Günümüzde ise klinik bulgular yanısıra elektrofizyolojik, radyolojik ve BOS bulgularından yararlanılarak tanıya gidilmektedir (70).

Intratekal olarak sentezlenen Ig G'nin ortaya konması MS tanısındaki en önemli yardımcı yöntemlerden birisidir, (33, 135).

Ig G'nin intratekal sentezi SSS içindeki patolojik immün reaksiyonun bir göstergesidir. Ig G'nin ve diğer immün globülinlerin ve / veya kompleman komponentlerinin SSS'de lokal sentezi normal olgularda hiçbir zaman görülmez. Bu nedenle saptanmaları MS gibi bir kısım nörolojik hastalıkların tanısı ve izlemi konusunda son derece önem taşımaktadır (107).

MS'li hastaların % 90'ından fazlasında BOS'un Ig G içeriğinde artma saptandığı bildirilmektedir (77), fakat MS patogenezindeki rolleri henüz kesin olarak bilinmemektedir. Klinik yönden anlamlarını ortaya çıkarmak için yoğun klinik ve deneysel çalışmalar yapılmaktadır. İmmün globülinlerin MS plaklarında en yüksek konsantrasyonda saptandığı, plağı çevreleyen normal beyin dokusuna gidildikçe konsantrasyonun azaldığı görülmüştür. Son deneysel çalışmalar demiyelizasyon sürecinin immün globülinlerin varlığı ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. İmmün globülinlerin patojenik

etki ile demiyelinizasyonu indükleyebileceği, hatta santral sinir iletiminde reversibl bloğa yol açabileceği hayvan deneylerinde gösterilmiştir (77). Bu nedenle MS'li hastalarda periferik kanda ve kemik iliğinde immünglobülin sentezleyen hücreler araştırılmış ve normal kontrollerle karşılaştırıldığında MS'lilerde Ig G, M ve A sentezleyen hücrelerde kemik iliğinde belirgin artma gözlenmiştir. Ancak bu artma diğer inflammatuvar nörolojik hastalıklarda da görüldüğünden MS için spesifik değildir (32).

MS'te intratekal hüморal cevap ve Ig G sentezi konusunda ilgi 1948 yılında Kabat ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarla başlamıştır. Bu araştırmacı MS ve nörosifiliz'de BOS Ig G miktarında artma olduğunu ortaya koymuş, bundan 10 yıl kadar sonra ise Frick ve Scheid-Seydel izotop çalışmaları ile artmış Ig G'nin orijinini saptamayı denemişlerdir. Bu çalışmalar sonucunda MS hastalarında anormal Ig G fraksiyonunun SSS içinde sentezlendiği gösterilmiştir(98). Kabat'ın orijinal çalışmasından sonra, birçok araştırmacı BOS immünglobülin anormallikleri konusunda çalışmaya başlamış ve MS'te BOS immünglobülinlerinde (özellikle Ig G) artış olduğu açıkça ortaya konmuştur (118). Ancak başlangıçta BOS'ta saptanan bu Ig G'nin zedelenmiş KBB yoluyla serumdan BOS'a geçen Ig G mi, yoksa intratekal olarak mı sentezlendiği bilinmemekteydi. Bu nedenle daha sonra, intratekal sentezlenen BOS Ig G miktarını kantitatif saptamayı sağlayan çeşitli yöntemler ve formüller tanımlanmıştır. Önerilen formüller BOS Ig G konsantrasyonu, BOS Ig G/ albümin oranı, BOS Ig G indeksi, Ig G sentez hızı idi. BOS ve serum Ig G ile albüminin kantitasyonu için ise; elektroimmünodifüzyon, rocket immünelektroforez, radial immünodifüzyon ve nephelo-

metrik immünoassay yöntemleri tanımlamıştır (72). BOS Ig G konsantrasyonu, BOS Ig G/ albümin, BOS Ig G indeksi ve SSS Ig G sentez hızı formülleri kullanılarak MS'lilerde ve kontrol grubunda bulunan değerlerin karşılaştırılması şu şekildedir :

	Kontrol vakaları	MS
BOS Ig G konsantrasyonu	< 80 mg/l	100-200 mg/l
BOS Ig G/ albümin	0,15 - 0,28	0,30 - 0,60
BOS Ig G indeksi	0,26 - 0,58	0,70 - 0,90
SSS Ig G sentez hızı	< 3mg/d	50 - 150 mg/d

Intratekal Ig G sentezini en doğru şekilde hesaplayabilmek için değişik araştırmacılar tarafından çeşitli formüller ileri sürülmüştür. Aralarında en çok kullanılanlar; Tourtellotte (72, 125), Schuller ve Sagar (108), Tibbling (107), Delpech ve Lichtblau (114), Öhman (114) adlı çalışmacılarınkilerdir.

Bilindiği gibi, MS tanısı için hala spesifik bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Ancak BOS analizleri, spesifik olmamakla birlikte MS tanısında en çok yardımcı olan ve SSS içindeki inflammatuvar süreci yansıtan laboratuvar tetkikleridir.

Bu nedenle çalışmamızı planlarken SSS içindeki Ig G sentezi konusunda, KBB'nin durumu hakkında bize en güvenilir verileri sağlayacak olan formüller saptanmış ve istatistiksel yönden kendi aralarında ve klinik parametrelerle korelasyonu kontrol edilmiştir.

(Literatürde değişik formüllerin duyarlılık dereceleri ile ilgili pek çok yayın bulunmaktadır (64, 72, 114, 125, 126). Çalışmamızda kan-beyin bariyerinin permeabilitesini değerlendirmek için "albümin indeksi", intratekal Ig G sentezini saptamak için de Delpech ve Lichtblau tarafından tanımlanan "Ig G indeksi" ile Tourtelotte ve arkadaşlarınca ortaya konan "günlük intratekal Ig G sentezi" formülü kullanılmıştır. Literatürde kesin MS'lilerde Ig G indeksinin patolojik saptanma oranının % 71 - % 90 (4, 41, 42, 72, 98, 120) arasında olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak % 84 oranda (21 olgu) Ig G indeksi artmış bulunmuştur. Ayrıca, Ig G indeksi ile hastaların yaşı, hastalık süresi, atak sayısı, cinsiyet ve tedavi sonrası klinik yanıt arasında herhangi bir ilişki olmadığı, Ig G indeksinin sadece hastalığın seyri ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda da sonuçlarımızla uyumlu veriler bulunmaktadır (108, 120, 134).

Günlük intratekal Ig G sentezini kantitatif olarak saptamamızı sağlayan diğer formül ise kesin MS'lilerde % 50-92 (4, 41, 98, 107, 126, 141) arasında patolojik bulgu vermektedir. Çalışmamızda % 56 oranında (14 olgu) yüksek bulunmuştur. KBB içi Ig G sentezi ile yaş, hastalık süresi, atak sayısı ve hastalığın seyri arasında herhangi bir korelasyon ortaya konamamıştır.

Ig G indeksi ve KBB içi günlük Ig G sentezi formüllerinden hangisinin daha öncelikli olduğu tartışma konusudur (42, 64, 98, 107, 114, 126, 141).

Her iki formül de MS için spesifik değildir. Diğer inflammatuar nörolojik hastalıklarda da patolojik bulunabilmektedir. Buna

karşın MS tanısında yardımcıdırlar. Çalışmamızda Ig G indeksi % 84 oranda patolojik bulunmuşken, günlük intratekal Ig G sentezi % 56 oranda yüksek saptanmıştır. Bu veri de Ig G indeksinin daha üstün olduğunu savunan yayınlarla uyumludur (42, 114). Ancak Caroscio ve arkadaşları yaptıkları kontrol grubu bulunan çalışmalarında günlük KBB içi Ig G sentezi formülünün MS tanısı için daha duyarlı olduğunu göstermişlerdir (125). Tüm bu formüllerin yanısıra, "gold standart" olarak kabul edilen BOS oligoklonal Ig G bandının saptanması en güvenilir yöntem olma özelliğindedir (4, 41, 64, 106, 114, 125).

Oligoklonal Ig G bandlarının varlığı MS'in ayırıcı tanısı için spesifik bir kriter olarak alınmasa da hastalığın tipik bir bulgusu şeklinde değerlendirilmektedir (61, 106). Klinik olarak kesin MS'liler %90, olası MS'lilerin ise %40'ında BOS'ta oligoklonal Ig G bandı saptanabilmektedir (98). Klinik olarak kesin ve olası MS'lilerde intratekal B hücre yanıtını incelemeye kullanılan en duyarlı rutin test olma özelliğindedir (61). Uygulanan çeşitli tedavilerde, diğer formüllerle saptanan değerlerde değişme meydana gelirken (Ig G indeksi, günlük intratekal Ig G sentezi formülleri) (5, 8, 15, 22, 44, 84, 115, 122, 125, 128, 138, 142,), oligoklonal Ig G bandının genellikle stabil kaldığı bildirilmektedir (33, 61, 98).

Oligoklonal bandların hangi antijene karşı sentezlendiği, hala yanıtı bilinmeyen, temel sorulardan birisi olma özelliğini korumaktadır. MS'te BOS'taki OB'lerin sadece belli bir bölümünün hastalığın etilolojik ajanına yönelik spesifik olduğu, kalan bandların ise genel B hücre yanıtını yansıttığını (virus, bakteri, otoantijenlere karşı ve

anti-idiotipik karakterde antikorlar şeklinde) düşünen yazarlar da mevcuttur (61, 125).

Literatür ve çalışma sonuçlarımız ışığında Ig G indeksi başta olmak üzere KBB Ig G sentezi ile ilgili tetkiklerin MS tanısında yardımcı olduğu görülmektedir. Ayrıca olgularımız serum ve BOS örnekleri alındığı dönemde tedavi görmediklerinden kortikosteroid yada diğer tedavilerin sonuçlar üzerinde etkisi bulunmamaktadır.

Ig G indeksi ve günlük intratekal Ig G sentezi formülleri ile diğer paraklinik tanı yöntemleri karşılaştırılarak yapılan çalışmalarda birbirine benzer sonuçlar bildirilmektedir. Bunlara göre MRI'nın MS tanısında BOS Ig G tetkikleri ile yakın oranlarda yardımcı olduğu görülmüştür (Örneğin bir çalışmada MRI'da ve BOS Ig G'de % 76 patolojik bulgu (45) saptanmışken, diğerinde MRI % 78 oranda, BOS % 63,6 oranda patolojik (99) olarak bildirilmiştir). Görülüyor ki; MS tanısında ileri alet ve teknikler gerektirmeksizin yapılabilen BOS Ig G indeks ve günlük intratekal Ig G sentezi tetkikleri tanıda yardımcı testlerdir. Bu 2 test birbiri ile yüksek oranda korelasyon göstermektedir. Ayrıca bu testler tedavi ile elde edilen KBB içi Ig G sentez eradikasyonu hakkında da anlamlı bilgi vermektedirler. MS'te yaygın olarak kullanılan ACTH ve kortikosteroid tedavilerin SSS içine mononükleer hücre geçişini azaltarak KBB içi Ig G sentezi düşürdükleri bilinmektedir. Muhtemelen bunu interlökin-1 gibi lenfokinler veya kemotaktik faktörler yardımıyla gerçekleştirmektedirler (125). Bu nedenle tedavinin etkisini değerlendirmek yönünden de bu laboratuvar testlerin yararlı olabileceği görülmektedir.

ÖZET

Santral sinir sisteminin primer demiyelinizasyonu ile karakterize olan Multipl skleroz (MS); genç erişkinleri tutan ve santral sinir sistemi'nde dağınık lezyonlar gösteren bir hastalıktır. Geniş klinik spektrumu nedeniyle tanıda güçlüklerle karşılaşılabilir. Son yıllarda beyin-omurilik sıvısı tetkikleri ile hastalığın tanısının kolaylaşabileceği üzerinde durulmaktadır. Tanı koyma yanısıra, bu tetkiklerin MS'in etiyolojisini aydınlatma ve tedavileri değerlendirmede de yol gösterici olduğu belirtilmektedir.

Çalışmamızda, literatürde de belirtildiği gibi MS'li olgularda intratekal Ig G sentezinin belirgin derecede artmış olduğu gösterilmiştir. Ig G indeksi formülünün, günlük intratekal Ig G sentezi formülüne göre üstünlük gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca Ig G sentezi ile klinik parametreler arasındaki korelasyonların da literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Adams RD, Victor M. Multiple Sclerosis. Principles of Neurology, New York, Mc Graw Hill Comp, 1985, 700-711.
2. Altıntaş A, Tunçbay T, Selçuki D. MS'te Nörooftalmolojik Bulgular. Ege Nörolojik Bilimler Dergisi 1986 Nisan; 3(2) ; 62-64
3. Altıntaş A, Tunçbay T, Selçuki D. MS'te Poser klasifikasyonunun klinik uygulaması. 22. Ulusal Psikiatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi 1986, Marmaris, 553-563.
4. Altıntaş A. Akarsu D., Tunçbay T, Saygılı R. MS'te görülen psikiatrik semptomlar. Ege Nörolojik Bilimler Dergisi 1989 Haziran; 6(3-4); 110-113.
5. Andersen TJ, Mac G Donaldson I, Sheat JM et al. Methylprednisolone in MS exacerbation : changes in CSF parameters. Aust NZ J Med. 1990; 20; 794-797.
6. Arnason BGW. Immunology of MS. Clinical Neuroimmunology J.A Aasli, WMH Behan, PD Behan. Blackwell Scientific Pub., Great Britain, London, 1987, 173-178.
7. Bass BH, Armstrong H, Weinshenker B et al. Interpretation of single band patterns in CSF protein electrophoresis. The Canadian Journal of neurological sciences 1988; 15; 20-22
8. Baumhefner RW, Tourtellotte WW, Syndulko K, et al. MS intra-BBB Ig G synthesis : effect of pulse intravenous and intrathecal corticosteroids. Ital j Neurol Sci 1989; 10; 19-32.

9. Berger JR, Sheremata WA, Melamed E. Paroxysmal dystonia as the initial manifestation of MS. *Arch Neurol* 1984; 41; 747-750.
10. Birkhead R. Hiccup and vomiting. *J Neurol Neurosurg and psy.* 1987 Feb; 50(2); 232-233.
11. Bracco F, Gallo P, Menna R et al, Free light chains in the CSF in MS. *J Neurol* 1987; 234; 303-307.
12. Burg W., Zomeran AH. Cognitive Impairment in patients with MS and mild physical disability. *Arch Neurol* 1987; 44; 494-501.
13. Callanan MM. Cognitive impairment in patients with clinically isolated lesions of the type seen in MS. A psychometric and MRI study. *Brain* 1989; 112; 361-374.
14. Carter JL, Rodriguez M. Immunosuppressive treatment of MS. *Mayo Clin Proc* 1989; 64; 664-669.
15. Caputo D, Zaffaroni M, Ghezzi A. Azathioprine reduces intrathecal Ig G synthesis in MS. *Acta Neurol scand* 1987; 75; 84-86.
16. Cohen SN, Syndulko K, Tourtellotte WW. Visual evoked potentials in the diagnosis of MS. *The diagnosis of MS. Poser CM et al. New York, Thieme- stratton Inc., 1984, 103-119.*
17. Cruz M, Olsson T. Immunoblot detection of oligoclonal anti-myelin basic protein Ig G antibodies in CSF in MS. *Neurology* 1987; 37; 1515-1519.

18. Coyle PK, Johnson C. Optimal detection of OBs in CSF by silver stain. *Neurology (c)* 1983; 33; 1510-1512.
19. Cutler JR, Aminoff MJ. Evaluation of patients with MS by evoked potentials and MRI: A Comparative study. *Ann Neurol* 1986; 20;645-648.
20. Drayer BP, Burger A. Magnetic resonance imaging in MS; decreased signal in thalamus and putamen. *Ann Neurol* 1987; 22; 546-550.
21. D' Neill JH, Mills KR. Mc Ardle's sign. in MS. *Journal of neurol. neurosurg and psy.* 1987; 50; 1691-1693.
22. Durelli L, Geito D, Riccio A et al. High-dose IV methylprednisolone in the treatment of MS. *Neurology* 1986; 36; 238-243.
23. Ebers GC. CSF electrophoresis in MS. *The diagnosis of MS.* Poser CM et al. New York, Thieme-Stratton Inc, 1984, 179-184.
24. Ebers GC., Paty DW, Sears ES. *Imaging in MS. the Diagnosis of MS.* Poser CM et al. New York, Thieme-Stratton Inc, 1984, 185-201.
25. Ebers GC. *Multiple Scierosis. Current Opinion in neurology and neurosurgery.* 1988; 1; 133-138.
26. Ellenberger C, Daroff RB. *Neuroophthalmic aspects of MS. The diagnosis of MS.* Poser CM et al. New York, Thime-Stratton Inc, 1984, 49-63.

27. Engell T, Huidberg A, Uhrenholdt A. Multiple Sclerosis, periphlebitis retinalis et cerebrospinalis, a correlation between periphlebitis retinalis and abnormal Tc brain scintigraphy. *Acta Neurol Scand* 1984; 69; 293-297.
28. Farlow MR, Markand ON et al. MS; MRI, ER and spinal fluid electrophoresis. *Neurology* 1986; 36; 828-831.
29. Frahman EM, Noort SVD, Gupta S. Astrocytes and intracerebral immune responses. *J. of clinical immunology*. 1989; 9(1); 1-9.
30. Francis DA, Compston DAS et al. A reassessment of the risk of MS developing in patients optic neuritis after extended follow-up. *J of neurol. neurosurg and psy*. 1987; 50; 758-765.
31. Franklin GM, Nelson LM et al. Cognitive loss in MS; case reports and review of the literature. *Arch Neurol* 1989; 46; 162-167.
32. Fredrikson S, Baig S, Link H. Immunoglobulin producing cells in bone marrow and blood of patients with MS and controls. *J of neurol, neurosurg and psy*. 1991; 54; 412-414.
33. Gallo P, Bracco F, Tavolato B. Blood-brain barrier damage restricts reliability of quantitative formulae and isoelectric focusing in detecting intrathecally synthesized Ig G. *J. of neurological sciences*, 1988;84; 87-93.
34. Garcia-Marino A, Serum and CSF antibodies against MBP and their Ig G subclass distribution in MS. *J of neurol neurosurg and psy*. 1986; 49; 1066-1070.

35. Gedizlioğlu M. MS'te sağaltım. Tırkiye Klinikleri. 1985 Mart; 5(1); 47-49.
36. Giesser BS, Kurtzberg D et al. Trimodal evoked potentials compared with MRI in the diagnosis of MS. Arch Neurol 1987; 44; 281-284.
37. Grant I. Neuropsychological and psychiatric disturbances in MS. Multiple Sclerosis. Mc Donald WI, Silberberg DH. London, Butter worths 1988, 134-152.
38. Goldstein GW, Betz Al. The Blood, brain barrier. Scientific America 1986 sep; 74-83.
39. Gonzales- Scorano F, Spielman RS, Nathanson N. Epidemiology. Multiple Sclerosis. Mc Donald WI, Silberberg OH, London, Butterworths 1988, 37-55.
40. Greenwood J. Mechanisms of blood-brain barrier breakdown. Neuroradiology 1991;33; 95-100.
41. Herderschee D et al. Aphemia as a first symptom of MS. J neurol neurosurg and psy. 1987 Apr; 50(4); 499-500.
42. Hische EAH, Vander helm HJ. Rate of synthesis of Ig G within the BBB and the Ig G index compared in the diagnosis of MS. Clin chem 1987; 33(1); 113-114.
43. Hoffman PM, Panitch SH. Neurologic Diseases. Multiple Sclerosis. Basic and Clinical neurology. Stites- Stobo- Wells. Lange. 1987, 588.

44. Hommes DR, Lamers KJB, VanGeel W. Intrathecal Ig G synthesis and Ig G index after intensive and chronic immunosuppressive treatment of MS. *Ann of NY Acad Sci* 1984; 436: 410-417.
45. Honig LS, Siddharthan R, Sheremata WA et al. MS: Correlation of MRI with CSF findings. *J of neurol neurosurg and psy.* 1988; 51; 277-280.
46. İdiman E, İdiman F, Kot B. MS tanılı bir hastada üveit atakları. *Ege Nörolojik Bilimler Dergisi* 1985 Temmuz; 2 (3); 35-38.
47. İdiman E, İdiman F, Kot B, Kesken S. Familial MS olguları. *Ege Nörolojik Bilimler Dergisi* 1988 Temmuz-Kasım; 5 (3-4); 235-239.
48. Iraqui VJ, Wiederholt WC. Evoked potentials in trigeminal neuralgia associated with MS. *Arch Neurol* 1986; 43; 444-446.
49. Jacobs L., Kinkel RW. Correlation of NMRI, CT and clinical profiles in MS. *Neurology* 1986; 36; 27-34.
50. Kam Hansen S, Lu C.Z. Retrovirus in MS. *Acta neurol scand.* 1989; 80; 467-471.
51. Kelly R. Clinical aspects of MS. *Handbook of Clinical neurology.* Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL. *Demyelinating Diseases.* Amsterdam, Elsevier Science Publishing Co, 1985; 49-78.
52. Kenneth GW, Warren MD, Catz I. The relationship between levels of cerebrospinal fluid myelin basic protein and IgG

- measurements in patients with MS. *Annals of neurol.* 1985; 17; 475-480.
53. Kermode AG, Thompson AJ, Tofts P et al. Breakdown of the blood-brain barrier precedes symptoms and other MRI signs of new lesions in MS. *Brain* 1990; 113; 1477-1489.
54. Kirkeby HJ, Poulsen EU. Erectile dysfunction in MS. *Neurology* 1988; 38, 1366-1371.
55. Kirshner HS, Stella IT. MRI and other techniques in the diagnosis of MS. *Arch Neurol* 1985; 42; 859-863.
56. Kohler J, Heilmeyer H, Volki B. Multiple sclerosis presenting as a chronic atypical psychosis. *J of neurol neurosurg and psy.* 1988; 31; 281-284.
57. Koopmans RA, Li DKB, et al. The lesions of MS : Imaging of acute and chronic stages. *Neurology* 1989; 39; 959-963.
58. Kostulas VK, Henrikson A, Link H. Monosymptomatic sensory symptoms and CSF immunoglobulin levels in relation to MS. *Arch Neurol* 1986; 43; 447-451.
59. Kurtzke JF. Multiple sclerosis. What's in a name. *Neurology* 1988; 38; 309-316.
60. Linington C. Basic neuroimmunology. Current opinion in neurol and neurosurg. 1988; 1; 127-132.
61. Link H. Immunological abnormalities in the CSF in MS. Current opinion in neurol and neurosurg. 1990; 3; 199-203.

62. Lisak RP. Immunological abnormalities. Multiple Sclerosis. Mc Donald WI, silberberg DH, Butter worths, 1988; 74-98.
63. Lolli F, Halawa I, Link H. Intrathecal synthesis of IgG, IgA, IgM and IgD in untreated MS and controls. Acta Neurol Scand 1989; 80; 238-247.
64. Lover K. On the diagnostic value of different CSF investigations in MS. J Neurol 1984; 231; 130-134.
65. Lyons PR. Methylprednisolone therapy in MS : a profile of adverse effects. J of neurol neurosurg and psy 1988; 51; 285-287.
66. Maitland GC, Miller NR et al. Does neuroretinitis rule out of MS. Arch Neurol 1987; 1045-1048.
67. Matthews WB, Compston A, Allan VI et al. Immunological aspects of MS. Mc Alpine's MS. New York, Churchill Livingstone, 1991, 321-335.
68. Matthews WB, Compston A, Allan VI et al. Epidemiology. Mc Alpine's MS. New York, Churchill Livingstone, 1991, 3-40.
69. Matthews WB, Compston A, Allan VI et al. Laboratory diagnosis. Mc Alpine's MS. New York, Churchill Livingstone, 1991, 189-230.
70. Matteson EL, Flagler DG, Mesara BW. IgG synthesis rate in evaluation of MS in a community hospital. Neurology 1987; 37; 847-849.

71. Mc Donald WI, Silberberg DH. The diagnosis of MS. Multiple Sclerosis. London, Butterworths, 1988, 1-10.
72. Mehta PD. Diagnostic usefulness of CSF in MS. Critical reviews in Clin. Lab. Sciences. 1991; 28 (3); 233-251.
73. Merrit AN. Multiple sclerosis. Merrit's textbook of neurology. Philadelphia, Lea and Febiger, 1984, 610.
74. Mertin J. Drug treatment of patients with MS. Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL. Handbook of Clinical neurology. Demyelinating diseases. Amsterdam, Elsevier science Publishing Co, 1985; 187-212.
75. Minderhoud JM, Leemhuis JG et al. Sexual disturbances arising from MS. Acta Neurol scand 1984; 70; 299-306.
76. Moulin DE, Foley KM, Ebers GL. Pain syndromes in MS. Neurology 1988; 38; 1830-1834.
77. Müller F, Hanny PE, Wichmann W et al. CSF immunoglobulins and MS. Arch Neurol 1989 Apr; 46; 367-371.
78. Myriantopulas NC. Genetic aspects of MS. Handbook of Clinical neurology. Demyelinating diseases. Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL. Amsterdam, Elsevier Publishing Co, 1985; 289-318.
79. Noronha A, Richman DP. MS : Activated cells in CSF in acute exacerbations. Ann Neurol 1985; 18; 722-725.

80. Nuwer MR, Packwood JW. Evoked potentials predict the clinical changes in MS drug study. *Neurology* 1987; 37; 1754-1761.
81. Ormerod IEC. Imaging of MS. Multiple sclerosis. McDonald WI, Silberberg DH. London, Butter worths, 1986, 11-37.
82. Ormerod IEC, Miller DH. The role of NMR imaging in the assesment of MS and isolated neurological lesions. *Brain* 1987; 110; 1579-1616.
83. Panitch HS, Hooper CJ, Johnson KP. CSF antibody to myelin basic protein measurement in patients with MS and SSPE. *Arch Neurol* 1980; 37; 206-209.
84. Panitch HS, Francis GS, Hooper CJ et al. Serial immunological studies in MS patients treated systematically with human alpha interferon. *Ann Neurol* 1985; 18; 434-438.
85. Paty DW, Poser C. Clinical symptoms and signs of MS. The diagnosis of MS. The diagnosis of MS. Poser CM et al. New York, Thieme-Stratton Inc. 1984, 27-43.
86. Paty OW, Oger JJF. MRI in the diagnosis of MS. *Neurology* 1988; 38; 180-185.
87. Pearl SG, Check LJ et al : Agarose gel electrophoresis and immunonephelometric quantitation of CSF immunoglobulins; criteria for application in the diagnosis of neurologic disease. *Am. J.Clin. Pathol* 1984; 81; 575-580.

88. Petersen RC, Kökmen E. Cognitive and psychiatric abnormalities in MS. *Mayo Clin Proc* 1989; 64; 657-663.
89. Poirier G, Montplaisier J, Dumant M et al. Clinical and sleep laboratory study of narcoleptic symptoms in MS. *Neurology* 1987; 37; 693-695.
90. Portenoy RK, Yong K, Thortan D. Chronic intractable pain; an atypical presentation of MS. *Neurology* 1988; 235; 226-228.
91. Poser CM. New diagnostic criteria of MS : Guidelines for research protocols. *The diagnosis of MS*. New York, Thieme-Stratton Inc, 1984; 225-229.
92. Radosavljevic B. Agarose isoelectric focusing, antiserum immunofixation and silver staining for detection of oligoclonal bands in unconcentrated CSF. *Acta Neurol scand* 1986; 73 (2); 208-212.
93. Rizzo JF, Lessel S. Risk of developing MS after uncomplicated optic neuritis long term prospective study. *Neurology* 1988; 38; 185-190.
94. Rocchelli B, Poloni M, Mazzarello P, Delodovici M. Clinical and CSF findings in MS patients with or without IgG OBs at isoelectric focusing examination of CSF and serum proteins. *Eur Neurol* 1983; 22; 35-42.
95. Rogers TD, Mitchell JD. Argyll-Robertson pupil in MS. *Neuroophthalmology* 1985; 5 (4); 223-225.

96. Rodriguez M. MS : basic concepts and hypothesis. Mayo Clin Proc. 1989; 64; 570-576.
97. Rosenberg NL, Peripheral nerve involvement in MS. Neurology 1986 Sep; 36; 1274-1275.
98. Rosenthal A. The CSF in MS. Clin in Lab. Medicine. 1986 Sep; 6 (3); 457-475.
99. Rossini PM, Zarola F, Floris R et al. Sensory and MEPs, liquoral and MRI findings in MS. Eur Neurol 1989; 29; 41-47
100. Rudick RA, Peter DR, Bidlack JM et al. Multiple Sclerosis: Free light chains in CSF. Neurology 1985; 35; 1443-1449.
101. Rudick RA, Schiffer RB. MS; the problem of incorrect diagnosis. Arch Neurol 1986; 43; 578-583.
102. Rudick RA, French CA, Breton D et al. Relative diagnostic value of CSF Kappa chains in MS. Neurology 1589; 39; 964-968.
103. Sage MR. Blood-brain barrier. AJR 1982 May; 138; 887-898.
104. Salier JP, Groust JM, Pandey JP. Preferential synthesis of the G_{1m} (1) allotype of Ig G_{1m} in the CNS of MS patients. Science 1981 Sep; 213; 1400-1402.
105. Schiffer RB, Babigian HM. Behavioral disorders in MS. temporal lobe epilepsy and amyotrophic lateral sclerosis. An epidemiologic study. Arch Neurol 1984; 41; 1067-1069.

106. Schmidt RM, Kuppe B, Kissig R et al. Research approaches on the diagnosis of MS by CSF examination. *Archives Suisses de neurologie et de Psy.* 1987; 138 (3); 13-22.
107. Schuller EAC , Benabdallah S, Sagar HJ et al. IgG synthesis within CNS. *Arch Neurol* 1987; 44; 600-604.
108. Schuller E, Sagar HJ. CNS IgG synthesis in MS. *Acta Neurol Scand* 1983; 67; 365-371.
109. Selçuki D, Toygar A, Şirin H, Araç N, Tunçbay T, Ertaş M, Ertekin C. MS'te transkranyal kortikal stimülasyon (TTKS) ve inisi motor yanıtlar (MEP). 4. Nöroloji Kongresi, Kuşadası, 1991.
110. Senarotne MD, Corroll D. Evidence for cardiovascular autonomic nerve dysfunction in MS. *J of neurol neurosurg and psy.* 1984; 47; 947-952.
111. Sharief MK, Thompson EJ. Intrathecal immunoglobulin M synthesis in MS. *Brain* 1991; 114; 181-195.
112. Sheat JM, Donaldson IM. MS : problems in the evaluation of intrathecal IgG synthesis. *NZ Med J* 1988; 101; 790-2.
113. Sheldon JJ, MRI of MS; Comparison with clinical and CT examination in 74 patients. *AJR* 1985 Nov; 145; 958-964.
114. Souverjin JHM, Serrée HMP, Peet R, et al. Intrathecal immunoglobulin synthesis. *J of neurological sciences.* 1991; 102; 11-16.

115. Staugaitis SM, Shapshak P, Myers P, Myers WL et al. Azathioprine and steroids are not more effective in decreasing MS intra-BBB Ig G synthesis than steroids alone. *Ann Neurol* 1985; 18; 356-357.
116. Sullivan F, Hutchinson M, Bahandeka S et al. Chronic hypothermia in MS. *J of neuro neurosurg and psy.* 1987; 50; 813-815.
117. Swanson JW. MS; update in diagnosis and review of prognostic factor. *Mayo Clin Proc* 1989; 64; 577-586.
118. Takeoka T, Shinohara Y, Furumi K et al. Impairment of blood-CSF barrier in MS. *J Neurochem* 1983; 41; 1102-1108.
119. Tedeschi G, Allocco T. Role of saccadic analysis in the diagnosis of MS in the era of MRI. *J of neurol neurosurg and psy.* 1989; 52; 967-969.
120. Thompson AJ, Hutchinson M, Martin AE et al. Suspected and clinically definite MS : the relationship between CSF immunoglobulins and clinical course. *J of neurol neurosurg and psy.* 1985; 48; 989-994.
121. Thompson AJ, Kennard C. Relative efficacy of IV methylprednisolone and ACTH in the treatment of acute relapse in MS. *Neurology* 1989; 39; 969-971.
122. Tokarz WM, Michalowska G, Waight A. Therapeutic trials of MS and intrathecal Ig G production. *Ital J Neurol Sci.* 1986; 7:205-208.

123. Thompson AJ, Brazil J. Three possible laboratory indexes of disease activity in MS. *Neurology* 1987; 37; 515-519.
124. Tourtellotte WW, Walsh MJ. Cerebrospinal fluid profile in MS. *The diagnosis of MS*. Poser CM. New York, Thieme-stratton Inc, 1984, 165-178.
125. Tourtellotte WW, Walsh MJ, Baumhefner RW et al. The current status of MS intra-BBB Ig G synthesis. *Ann NY Acad Sci* 1984; 436; 52-67.
126. Tourtellotte WW. The basis of intra-BBB Ig G synthesis. *Ann Neurol* 1985; 17; 21-27.
127. Tourtellotte WW. CSF studies in EAE and MS. *Experimental allergic encephalomyelitis : A useful model for MS*. Alan R Liss Inc. New York, 1984, 329-333.
128. Tourtellotte WW. Isotachopheresis quantitation of subfractions of MS intra-BBB Ig G synthesis modulated by ACTH and/or steroids. *Neurology (Ny)* 1982; 32; 261-266.
129. Trotter JL, Clifford DB. Correlation of immunological studies and disease progression in chronic MS. *Ann Neurol* 1989; 25; 172-178.
130. Troiano R, Cook SD. Steroid therapy in MS. Point of view. *Arch Neurol* 1987; 35; 320-322.
131. Tunçbay T, Akyürekli Ö, Altıntaş A, Gökçay A. Multipl skleroz'da amaro. *Ege Nörolojik Bilimler Dergisi* 1987 Ağustos; 4 (3); 24-27.

132. Vartdal F, Vandvik B. MS: Subclasses of intrathecally synthesized Ig G and measles and varicella zoster virus Ig G antibodies. *Clin exp immunol* 1983; 54; 641-647.
133. Valenzuela R, Madler R, Goren H. Immunonephelometric quantitation of CNS Ig G daily synthesis in MS. *AJCP* 1982 July; 78 (1); 22-28
134. Verjans E, Theys P, Delmotte P. Clinical parameters and intrathecal Ig G synthesis as prognostic features in MS. Part I. *J Neurol* 1983; 229; 155-165.
135. Walsh MJ, Tourtellotte WW. Temporal invariance and clonal uniformity of brain and cerebrospinal Ig G, Ig A and Ig M in MS. *J of experimental medicine*. 1986 Jan; 163; 41-53.
136. Walsh MJ, Tourtellotte WW, Roman J et al. Immunoglobulin G, A and M. Clonal restriction in MS CSF and serum. Analysis by two-dimensional electrophoresis. *Clin immunol and immunopath* 1985; 35; 313-327.
137. Walsh FB. *Clinical neuroophthalmology : heredofamilial and degenerative disease. Multiple sclerosis. The williams and Wilkins Comp. Baltimore, 2nd ed, 1957; 649-656.*
138. Warren KG, Catz I, Jeffrey VM et al. Effect of methylprednisolone on CSF Ig G parameters, MBP and anti-MBP in MS exacerbations. *Can J Neurol Sci*. 1986; 13; 25-30.
139. Warren KG, Catz I. A correlation between CSF MBP and anti-MBP in MS patients. *Ann Neurol* 1987; 21; 183-189.

140. Weiner HL, Paty DW. Diagnostic and therapeutic trials in MS. A new look summary of Jekyll Island workshop. Neurology 1989; 39; 972-976.
141. Whitaker JN. Quantitation of the synthesis of immunoglobulin G within the CNS. Annals of Neurol. 1985; 17 (1); 11-12.
142. Wendy W, Shin R, Baumhefner W et al. Difference in effect of single immunosuppressive agents (cyclophosphamide, CCNU, 5-FU) on peripheral blood immune cell parameters and CNS immunoglobulin synthesis rate in patients with MS. Clin exp immunol 1983; 53; 122-132.
143. Wynn DR, Rodriquez M, D'Fallon WM, Kurland LT. Update on the epidemiology of MS. Mayo Clin Proc 1989; 64; 808-817.