



T. C.  
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

RELAPS ve REMİSYONLA SEYREDEN MULTİPL  
SKLEROZ OLGULARINDA, SERUM SİTOKİN ve  
NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİ – MR GÖRÜNTÜLEME  
ve KLİNİK İLE KORELASYON

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. MAHMUT IŞIK

KAYSERİ-2006



T. C.  
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

RELAPS ve REMİSYONLA SEYREDEN MULTİPL  
SKLEROZ OLGULARINDA, SERUM SİTOKİN ve  
NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİ – MR GÖRÜNTÜLEME  
ve KLİNİK İLE KORELASYON

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. MAHMUT IŞIK

Danışman  
Prof. Dr. MERAL MİRZA

KAYSERİ 2006

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No

KISALTMALAR.....	i
TABLO LİSTESİ.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
TANIM VE TARİHÇE.....	3
EPİDEMİYOLOJİ.....	4
ETYOLOJİ.....	5
PATOLOJİ.....	6
İMMÜNOPATOGENEZ.....	7
TETİKLEYEN FAKTÖRLER.....	12
KLİNİK BULGULAR.....	12
KLİNİK GİDİŞ.....	14
PROGNOZ.....	15
TEŞHİS VE LABORATUAR BULGULARI.....	15
AYIRICI TANI.....	18
TEDAVİ.....	18
GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
BULGULAR.....	26
TARTIŞMA.....	31
SONUÇLAR.....	42
KAYNAKLAR.....	43
EKLER.....	52
TEZ ONAY SAYFASI.....	59

## KISALTMALAR

<b>MS</b>	Multipl Skleroz
<b>SSS</b>	Santral Sinir Sistemi
<b>NO</b>	Nitrik Oksit
<b>TNF</b>	Tümör Nekrozis Faktör
<b>IFN</b>	İnterferon
<b>IL</b>	İnterlökin
<b>TGF</b>	Transforming Growth Faktör
<b>RRMS</b>	Relapsing-Remitting Multipl Skleroz
<b>VCAM</b>	Vascular Cellular Adhesion Molecule
<b>MRG</b>	Magnetik Rezonans Görüntüleme
<b>EAE</b>	Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (Deneyisel Otoimmün Ensefalomiyelit)
<b>ACTH</b>	Adrenokortikotropik Hormon
<b>PPMS</b>	Primer Progresif Multipl Skleroz
<b>HLA</b>	Human Leukocyte Antigen
<b>KBB</b>	Kan Beyin Bariyeri
<b>Th</b>	T helper
<b>MBP</b>	Miyelin Basic Protein
<b>PLP</b>	Proteolipid Protein
<b>MAG</b>	Miyelin Associated Glikoprotein
<b>MOG</b>	Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein
<b>MHC</b>	Major Histocompatibility Antigen
<b>BOS</b>	Beyin Omurilik Sıvısı
<b>Ig</b>	İmmüoglobülin
<b>APC</b>	Antigen Presenting Cell (Antijen Sunan Hücre)
<b>TCR</b>	T Cell Receptor (T Hücre Reseptörü)
<b>LFA</b>	Lymphocyte Function Associated Antigen
<b>VLA</b>	Very Late Activation Molecule
<b>ELAM</b>	Endothelial Cell Leukocyte Adhesion Molecule
<b>ICAM</b>	Intercellular Adhesion Molecule
<b>MMPs</b>	Matriks Metalloproteinaz
<b>iNOS</b>	İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
<b>EBV</b>	Ebstein Barr Virüs
<b>HTLV</b>	Human T Lenfotropik Virüs
<b>HHV</b>	Human Herpes Virüs
<b>HERV</b>	Human endogenous retrovirus
<b>MLF</b>	Medial Longitudinal Fasciculus
<b>SPMS</b>	Sekonder Progresif Multipl Skleroz

<b>PRMS</b>	Progresif Relapsing Multipl Skleroz
<b>EDSS</b>	Kurtzke's Expanded Disability Status Scale (Kurtzke'nin Genişletilmiş Yetersizlik Durum Skalası)
<b>FS</b>	Fonksiyonel Sistem
<b>VEP</b>	Visual Evoked Potential (Görsel uyarılma potansiyeli)
<b>BAEP</b>	Brainstem Auditory Evoked Potential (İşitsel uyarılma potansiyeli)
<b>SEP</b>	Somatosensorial Evoked Potential (Duysal uyarılma potansiyeli)
<b>MEP</b>	Motor Evoked Potential (Motor Uyarılma Potansiyeli)
<b>BT</b>	Bilgisayarlı Tomografi
<b>MRS</b>	Magnetic Resonance Spectroscopy
<b>NAA</b>	N-asetil aspartat
<b>NAWM</b>	Normal Appearing White Matter (Normal görünömlü beyaz madde)
<b>MTI</b>	Magnetisation Transfer Imaging
<b>HIV</b>	Human Immune Deficiency Virus
<b>IVIG</b>	IV İmmünoglobülin
<b>ELISA</b>	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction
<b>Gd</b>	Gadolinyum

## TABLO LİSTESİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1 :</b> MS olgularında görülen immünolojik anormallikler.....	9
<b>Tablo 2 :</b> Olguların çalışmaya alınma kriterleri.....	23
<b>Tablo 3 :</b> MS olgularının demografik özellikleri, EDSS ve MRG bulguları .....	27
<b>Tablo 4 :</b> MS ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı .....	27
<b>Tablo 5 :</b> MS (atak döneminde) ve kontrol grubunun sitokin düzeyleri .....	28
<b>Tablo 6 :</b> MS olgularının atak ve remisyon dönemlerindeki sitokin düzeyleri .....	28
<b>Tablo 7 :</b> MS grubunda atak ve remisyon dönemlerindeki EDSS ile sitokin düzeylerinin korelasyonu.....	29
<b>Tablo 8 :</b> MS grubunda MRG'deki atrofi ve plak sayısı ile sitokin düzeylerinin korelasyonu.....	29
<b>Tablo 9:</b> MS grubunda atak ve remisyon dönemindeki EDSS ile MRG'deki atrofi ve plak sayısının korelasyonu.....	30

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada, RRMS olgularında atak ve remisyon dönemlerinde, hastalığın immünopatogenezinde rol oynadığı düşünülen sitokinler ve NO serum düzeylerinin araştırılması ve bu düzeylerin nörolojik dizabilite ve MRG bulguları ile korelasyonu irdelenmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya, McDonald ve Poser tanı kriterlerine göre kesin MS tanısı almış olan 30 olgu dahil edildi. Atak döneminde steroid tedavisinden önce ve remisyona girdikten sonra ortalama iki ay içinde kan örnekleri alındı. Bulgular herhangi bir nörolojik hastalığı olmayan, 30 sağlıklı kontrol ile karşılaştırıldı.

TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-10, IL-12, IL-13, TGF- $\beta$  ve VCAM-1 düzeyleri ELISA yöntemi, NO düzeyleri ise Colorimetric Assay yöntemi kullanılarak belirlendi. Klinik değerlendirmede EDSS kullanıldı. MRG'ler olguların kliniğini bilmeyen bir radyolog tarafından değerlendirildi. Sitokin ve NO düzeyleri ile EDSS ve MRG bulguları arasındaki ilişki araştırıldı. İstatistiksel çalışmada, Mann-Whitney U testi, Wilcoxon testi, Student t testleri ve korelasyon analizi için pearson ve spearman testleri kullanıldı.

**Bulgular:** Atak dönemindeki NO düzeyleri, remisyon dönemindekinden belirgin olarak daha yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ). Atak dönemindeki TNF- $\alpha$ , IL-12 ve VCAM-1 düzeylerinde artış yoktu. MS olgularının atak dönemindeki IL-12 düzeyleri, kontrol grubundan daha yüksekti, ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ). MS ve kontrol grubunda TNF- $\alpha$ , VCAM-1 ve NO düzeyleri arasında belirgin fark yoktu. IL-1, IL-10, IL-13 ve TGF- $\beta$  düzeyleri, hem MS hem de kontrol grubunda ELISA yöntemiyle ölçülebilir düzeyde değildi. Kranial MRG'de %48 oranında kortikal atrofi saptandı. MRG bulguları ile EDSS ve sitokin düzeyleri arasında ilişki bulunamadı, sitokin düzeyleri ile EDSS arasında da ilişki yoktu.

**Sonuç:** Bu çalışmada atak döneminde NO düzeylerinde artış olduğu görüldü. Bu nedenle, MS tedavisinde NO salınımını önleyen tedavi seçeneklerinin yararlı olabileceği sonucuna varılabilir. Ayrıca, kranial MRG'de olguların önemli bir kısmında kortikal atrofi görülmesi, MS'in dejeneratif bir beyin hastalığı

olduğunu dűşündürebilir. Ancak bu konuda kesin yorumlar yapılabilmesi için, daha detaylı ve daha fazla olgu içeren çalışmaların yapılması gereklidir.

**Anahtar Kelimeler:** Multipl Skleroz; İmmünopatogenez; Sitokinler; Nitrik Oksit; EDSS; MRG



## ABSTRACT

**Objectives:** The aim of this study was to evaluate the serum levels of cytokines and nitric oxide, which is considered to play a role in immunopathogenesis of multiple sclerosis, in RRMS patients both during relaps and remission periods, and these measurements were correlated with neurologic disability and MRI findings.

**Materials and Methods:** The study included 30 patients with definite MS according to McDonald and Poser diagnostic criteria. Blood samples were collected twice, in relaps period before steroid treatment and approximately two months later after remission. These findings were compared to 30 healthy subjects, having no neurologic complaint.

TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-10, IL-12, IL-13, TGF- $\beta$  and VCAM-1 levels were measured using the ELISA method and NO levels were measured using the Colorimetric Assay method. EDSS was used for clinical evaluation. MRI were evaluated by radiologist, who does not know patients clinically. The correlation between the cytokines and NO levels with EDSS and MRI findings is investigated. Mann-Whitney U test, Wilcoxon test, student t tests, Pearson and Spearman's correlation analysis were used in statistical studies.

**Results:** NO levels in relaps period were found to be significantly higher than those in remission ( $p < 0.05$ ). There was no elevation on TNF- $\alpha$ , IL-12 and VCAM-1 levels in relaps period. IL-12 levels were higher in MS patients during the relaps period when compared to control subjects, but the difference was not statistically significant ( $p > 0.05$ ). TNF- $\alpha$ , VCAM-1 and NO levels were similar both in MS and control groups. IL-1, IL-10, IL-13 and TGF- $\beta$  levels were not measurable by the ELISA method both in MS and control groups. The 48 percent of MS patients showed cortical atrophy on cranial MRI. There were no correlation between the cytokine levels, EDSS and MRI findings and also cytokine levels and EDSS.

**Conclusion:** In this study, it is observed that NO levels were elevated during the relaps period. Therefore, it is concluded that the treatment options which prevent NO releasing may be beneficial. Additionally, the cortical atrophy of MS patients which is demonstrated by MRI may be the evidence of axonal degeneration. However, in order to comment absolutely on this issue, more detailed studies must be performed.

**Key Words:** Multiple Sclerosis; Immunopathogenesis; Cytokines; Nitric Oxide; EDSS; MRI

## GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl Skleroz (MS), santral sinir sisteminin (SSS) yineleyen nörolojik fonksiyon bozukluklarıyla seyreden inflamatuvar bir hastalıdır. MS, daha çok kadınlarda ve 20-40 yaşlarında görülen, progresif seyirli, özürllülüğe yol açan ve demiyelinizasyon ile seyreden bir hastalıdır (1-3).

Demiyelinizasyona neden olan patolojik olaylar, lokal ödem, perivasküler inflamasyon, sitokin ve nörotoksik maddelerin üretimidir. Etyopatogeneze sorumlu tutulan pek çok faktör olmakla birlikte, son yıllarda bu hastalıktaki nitrik oksit (NO) üretiminin arttığını ve bu artışın MS'de hedef bölge olan oligodendrositlerde tahribata yol açtığını savunan görüşlere rastlanmaktadır. Nöronal hasara neden olan bu madde, SSS'nin inflamatuvar olaylarında oldukça önemli rol oynamaktadır (4-9).

MS'in etyopatogenezinde Tip I ve Tip II sitokinler arasındaki dengesizlik önemli bir yer tutmaktadır. Bu hastalarda akut atak döneminde Tümör Nekrozis Faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), İnterferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), İnterlökin-1 (IL-1) ve IL-12 gibi Tip I sitokinlerin (proinflamatuvar sitokinler) salınımı artmakta, Transforming Growth Faktör- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), IL-10 ve IL-13 gibi Tip II sitokinlerin salınımı ise azalmaktadır. Remisyon döneminde ise bunun tam tersi olmaktadır (3,7,10-12).

MS'de kullanılmakta olan tedavi yöntemleri, Tip I sitokin salınımını inhibe etmek ve Tip II sitokin salınımını artırmaya yöneliktir. Bu amaçla, IFN- $\beta$ , immünoglobülin ve pentoksifilin gibi pek çok ajan kullanılarak immünomodülasyon yapılmakta ve hastalık progresyonu önlenmeye çalışılmaktadır (13).

Bu çalışmada relaps (atak) ve remisyonla (düzelmeye) seyreden 30 MS (Relapsing-Remitting Multipl Skleroz, RRMS) olgusunda, relaps ve remisyon dönemlerinde TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-10, IL-12, IL-13, TGF- $\beta$ , Vascular Cellular Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) ve NO düzeyleri araştırılarak, bu düzeylerin nörolojik dizabilite ve Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) bulguları ile korelasyonu incelenmiştir. Atak döneminde ilk beş gün içinde ve daima steroid tedavisinden önce, remisyona girdikten sonra ise ortalama iki ay içinde kan örnekleri alınmış ve bulgular herhangi bir nörolojik hastalığı olmayan, yaş ve cinsiyeti uyumlu 30 olgu ile karşılaştırılmıştır.

Hayvanlarda deneysel çalışmalar sonucunda elde edilen birçok tedavi yöntemi, MS olgularına uygulanmamaktadır. İnsanlara uygulanan tedavilerde histopatolojik çalışmalara, MRG bulgularına, hastalık aktivitesi ile ilgili bazı maddelerdeki değişikliklere ve hastalık aktivitesinin tedaviye verdiği yanıtı bakılmaktadır (14). Bu çalışmada yukarıda bahsedilen sitokin düzeyleri ölçülerek, elde edilecek sonuçların yeni tedavi yöntemlerine ışık tutması arzu edilmektedir. Ayrıca son yıllarda giderek önem kazanan, NO salınımını önleyen ajanların etkinliği kanıtlanabilirse, tedavide bu ajanlardan da yararlanılması ve hastalık aktivitesinin baskılanması düşünülmektedir.

## GENEL BİLGİLER

### TANIM ve TARİHÇE

MS, çoğunlukla genç erişkin yaşta başlayan, yineleyen nörolojik fonksiyon bozukluklarıyla seyreden, etyolojisi henüz çok iyi bilinmeyen, kronik, inflamatuvar ve demiyelinizan SSS hastalığıdır. Kırk yaşın altında genç erişkinlerde en sık özürülük yapan nörolojik hastalıktır (1-3,14,15). Patolojik olarak, kısmen korunmuş aksonlarla birlikte beyaz maddede multipl alanlarda inflamasyon, demiyelinizasyon, oligodendrosit kaybı ve glial skleroz oluşumu ile karakterizedir (1,2,16-18).

Tıbbi literatürdeki ilk MS vakası, 1824'de Charles Prosper Ollivier d'Angers tarafından bildirilmiştir. Hastalığın patolojik tanımı ilk olarak 1838'de Robert Carswell ve 1841'de Jean Cruveilhier tarafından yapılmıştır. Cruveilhier, hastalığın ayrıntılı nöropatolojik özelliklerini sunduğu 4 vaka yayınlamıştır. 1849'da Friedrich Theodore von Frerichs, klinik ve patolojik tabloyu tariflemiş ve yaşayan olguda ilk klinik tanıyı koymuştur (14,19,20).

MS, bugünkü anlamda klinik ve patolojik özellikleriyle ilk olarak 1868'de Jean-Martin Charcot tarafından tanımlanmıştır. Charcot, hastalığın klinik ve patolojik özelliklerinin diğer hastalıklardan farklı olduğunu vurgulamıştır. Charcot, ayrıca hastalığın klinik spektrumunu ve histolojik görünümünü de tanımlamış, inflamasyon ve miyelin kaybının temel histopatolojik görünüm olduğuna dikkat

çekmiştir, yine 1868'de Amerika'da J. C. Morris ilk vakayı tanımlamış ve S. Weir Mitchell hastalığın patolojik tanımını yapmıştır (15,19,20).

Yirminci yüzyılın ilk yarısında hastalığın etyolojisinde spiroket ve sifiliz gibi enfeksiyöz ajanların, vasküler mekanizmaların rolü araştırılmış, tedaviye yönelik çalışmalar yapılmıştır. 1933'te Rivers, Sprint ve Berry, MS'in bir hayvan modeli olan Deneysel Otoimmün Ensefalomyelit'i (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis, EAE) tanımlamışlardır ve MS immünoptogenezinin anlaşılmasında, EAE modelinin belirgin katkısı olmuştur (19).

1946'da McAlpine MS'in bir enfeksiyon sonrası gelişen immün reaksiyon olduğunu öne sürmüştür. 1960-70'li yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda, hastalığın ılıman bölgelerde daha hakim olduğu gösterilmiştir. 1965'te Schumacher ilk olarak MS tanı kriterlerini belirlemiştir. 1970 yılında Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) tedavisinin akut atakta iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilmiş ve 1980'li yıllarda da immünoşupresif ajanlar kullanılmaya başlanmıştır (19). 1980'li yıllara doğru, MS tedavisinde IFN- $\beta$ 'nın etkinliği araştırılmış ve sonraki on yıl içinde de profilaktik tedavide kullanılmaya başlanmıştır (21).

## EPİDEMİYOLOJİ

MS'in kadınlarda görülme olasılığı daha yüksek olup, kadın-erkek oranı 1,77/1'dir. Kadınlardaki ortalama başlangıç yaşı, erkeklerden 5 yıl daha öncedir (17). Belirtiler, en sık 20 ile 40 yaşları arasında başlamaktadır, ancak nadiren 10 yaşından önce ya da 60 yaşından sonra da başlayabilmektedir. Çocukluk çağında MS, yine kızlarda daha sık görülmektedir. Geç başlangıçlı olgularda her iki cinste görülme sıklığı birbirine yakındır (1,2).

RRMS, erken başlama eğilimindedir ve ortalama 25-29 yaşlarında başlar. Sekonder progresif forma dönüşmesi, ortalama 40-44 yaşlarında olmaktadır. Primer Progresif Multipl Skleroz (PPMS) ise, ortalama 35-39 yaşlarında başlar (17).

MS, beyaz ırkta ve Avrupa kökenlilerde daha sık görülür, buna karşın Asya kökenlilerde ve siyahlarda risk düşüktür. MS görülme sıklığı, coğrafik enlemlerle korelasyon göstermektedir. Prevalans, kutuplar dışında ekvatorundan uzaklaşmakla

orantılı bir şekilde artmaktadır. Enlemlerle bağlantılı olarak yüksek, orta ve düşük prevalans bölgeleri tanımlanmıştır (1).

En sık görüldüğü bölgeler Kuzey Avrupa, Kuzey ABD, Kanada, Güneydoğu Avustralya ve Yeni Zelanda'dır. Bu ülkelerdeki prevalans 30-80/100,000 veya biraz daha fazladır. Orta sıklıkta görüldüğü bölgeler Güney Avrupa, Güney ABD, Kuzey Avustralya, Kuzey İskandinavya, Güney Afrika ve Güney Amerika'dır (5-29/100.000). Asya (Çin, Japonya), Afrika, Meksika, ve Güney Amerika'nın kuzeyi de düşük prevalansa sahip bölgelerdir (<5/100,000) (1,2,17,21).

MS prevalansının düşük olduğu ülkelerden, MS prevalansının yüksek olduğu ülkelere göç eden topluluklar üzerinde birtakım epidemiyolojik çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda yaş faktörü oldukça önemli görülmektedir. 14-15 yaşından önce göç edenlerde prevalans, göç edilen ülkeye uymakta, bu yaştan sonra göç edenlerde ise prevalans, terk ettikleri ülkeye uymaktadır. Buna neden olan faktörler ya yaşamın erken dönemlerinde etkili olan bir takım çevresel faktörlerdir ya da muhtemelen virüs gibi bazı enfeksiyöz ajanlardır (1,2,14,19,22).

## ETYOLOJİ

MS'in nedeni henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastalığın, genetik yatkınlığı olan kişilerde, bazı viral enfeksiyonlar başta olmak üzere çevresel faktörlerin katkısıyla, SSS'de gelişen otoimmün yanıt sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir (2,14,16,22,23).

Hem epidemiyolojik çalışmalar sonucunda hem de enfeksiyöz demiyelinizan hastalıklara benzemesi nedeniyle, MS'in enfeksiyöz bir etyolojisi olduğu öne sürülmüştür, ancak MS'e bir virüsün neden olmasından ziyade, enfeksiyöz ajanlar kendi antijenlerine karşı immün yanıt oluşturuyor ve uygun ortam geliştiğinde de hastalığa neden oluyor gibi görünmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda, viral enfeksiyonların MS'in alevlenmesiyle korele olduğu ve hastalık prevalansını artırdığı görülmüştür (14,22).

MS'li olguların akrabalarında MS görülme sıklığı, farklı çalışmalarda %3-23 arasında değişmektedir. Birinci derece akrabalarda MS gelişme riski 30-50 kat artmıştır ve ailesinde MS bulunan bir kişide bu hastalığın gelişme riski %3-5

arasındadır. Monozigot ikizlerde konkordans %20-25, dizigotlarda ise %2.4-5'tir. Ailesinde MS olan bireylerde hastalık riskinin arttığına ait veriler ve ikizlerle ilgili yapılan çalışmalar, MS'te genetik faktörlerin rol oynadığını, ancak bunun daha çok genetik yatkınlık şeklinde olduğunu düşündürmektedir (2,17,19).

Altıncı kromozomun kısa kolunda yerleşen HLA DR ve DQ bölgesine yakın bir genin bu hastalıkla ilişkili olduğu düşünülmektedir. MS poligenik bir hastalıktır. MS'de sıklıkla HLA DR15, DQ6, DW2 ve DR2 birlikteliği görülür (1,2,19).

## PATOLOJİ

MS lezyonlarının temel özelliği, aksonun göreceli olarak korunduğu, buna karşın gelişimini tamamlamış miyelin kılıfın seçici, periaksiyel yıkımı ile seyreden demiyelinizasyonudur (15). MS'in karakteristiği, oligodendrositlerde meydana gelen ve immünolojik olarak düzenlenen hasardır. Plaklarda çok sayıda akson kesintisiz bir yol izler. Ancak miyelin kılıfın yokluğu, sıçrayıcı tarzdaki iletimi bozar ve sonuçta nörolojik defisit oluşturan akson iletim yavaşlaması olur. Ayrıca çok sayıda akson hasara uğrar ya da kaybolur, bu da nörolojik disfonksiyonu artırır.

Akut ve kronik lezyonlarda şu olaylar gözlenir:

- Kan Beyin Bariyeri (KBB) hasarı ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu,
- Oligodendrosit hasarı ve demiyelinizasyon,
- Astrositoz,
- Akson hasarı,
- Sınırlı demiyelinizasyon (16).

KBB, SSS'yi periferik immün sistemden kısmen izole eder. Aktive olmuş periferik kan T lenfositleri, adezyon molekülleri ve serebral endotel hücreleri arasındaki etkileşimden sonra KBB'ye penetre olabilirler. Bu adım, MS patogenezinde başlatıcı olaydır. T lenfositleri miyelin antijenlerine karşı otoimmün reaksiyonu başlatır, akson hasarı ve astrositik proliferasyonu bunu izler (19).

SSS'de özellikle beyaz maddede, multipl, dağınık vaziyette, keskin bir demarkasyon hattına sahip ve büyüklükleri milimetreden bir kaç santime kadar ulaşan demiyelinize plaklar dikkati çekmektedir. MS plakları, demiyelinizasyon,



değişik derecede aksonal hasar ve ileri dönemde gelişen glial skar oluşmasının sonucudur (14).

Lezyonların dağılımı rasgele olmasına rağmen, periventriküler beyaz maddede daha sık bulunurlar. Çoğunlukla serebrumun beyaz maddesi tutulmakla birlikte, gri madde veya nöroaksisin herhangi bir düzeyinde görülebilirler. Ayrıca beyin sapı, serebellum, optik sinir ve spinal kord sıklıkla tutulmaktadır (14). Yeni plaklar, devam eden inflamasyona bağlı olarak oluşan hiperemi nedeniyle pembe ya da lipid parçalanmasına ve nötral yağ üretimine bağlı olarak sarımsı beyaz renktedir. Kronik plaklar ise, gliosis nedeniyle gri görünürler. MS plakları histolojik kriterlere göre; akut, kronik aktif, kronik sessiz ve gölge plak olarak sınıflandırılabilir (15,20).

## İMMÜNOPATOGENEZ

MS'in nedeni bilinemediği gibi, altta yatan patogenez de belli değildir. Ancak MS lezyonlarının histolojik görünümü, genetik bilgiler, hastalığın EAE'ye benzerliği, immünomodülatör ve immünosupresif tedaviye verdiği yanıt, MS'in, miyeline spesifik aktif CD4+ T helper (Th) hücreleriyle ortaya çıkan otoimmün bir hastalık olduğu fikrini desteklemektedir. Otoimmün T hücreleri, immün sistemin hastalığı başlatan ve devam ettiren en önemli elemanları olmasına rağmen, makrofajlar, antikorlar ve bazı immün mediyatörler de miyelin, oligodendrosit ve akson kaybına katkıda bulunmaktadır (14,22). Şu anda MS patogenezi ile ilgili kabul gören hipotezler; otoimmün veya enfeksiyöz bir hastalık olduğu ya da bu ikisinin kombinasyonudur (19). Otoimmün hipotezin temeli, EAE'deki delillere dayanmaktadır (24,25).

MS patogenezinde miyelin basic proteinin (MBP) önemli rolü olduğu söylenmesine rağmen, proteolipid protein (PLP), miyelin associated glikoprotein (MAG) ve miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) gibi miyelin proteinlerinden hiçbirisinin MS'de otoimmün hedef olduğu gösterilememiştir (19,22,26).

MS'in immünopatogenezi, T lenfositler üzerine odaklanmıştır. T lenfositler, CD4+ ve CD8+ T hücreleri olarak ikiye ayrılmaktadır. CD4+ T helper hücreler, MHC-sınıf II molekülü ile sunulan eksojen antijenleri tanırken, CD8+ T süpresör hücreler, MHC-sınıf I molekülü ile sunulan endojen antijenleri tanır. CD4+ T

hücreleri, 2 farklı Th hücrelerine dönüşür (19,23). Th1 hücrelerinin proinflamatuvar etkileri vardır, gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonlarında (EAE gibi) rol oynarlar. Th2 hücrelerinin ise, antiinflamatuvar etkileri vardır, antikor aracılı olaylarda yer alır ve Th1 hücrelerinin etkilerini antagonize ederler. MS olgularında CD8+ T hücrelerinde de anormallik tespit edilmesine rağmen, bu hücrelerin MS patogeneziindeki rolü henüz bilinmemektedir (18,19,27).

Th1 hücreleri, IL-1, IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ve TNF- $\beta$  salgılar. IFN- $\gamma$ , Th1 gelişimini artırırken, Th2 çoğalmasını azaltır. Th1 hücreleri, salgıladıkları bu sitokinler ile inflamasyonu artırır. Th2 hücreleri ise, IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-16 ve TGF- $\beta$  salgılar. IL-4 ve IL-10'un Th1 hücreleri üzerine inhibitör etkisi vardır. IL-6'nın hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar etkisi vardır (3,11,18,19,28-30). Th2 hücrelerinin salgıladığı bu sitokinler ile, B hücrelerinin sayısı artar ve nötralizan antikor meydana gelir. Th2 hücreleri, Th1 hücrelerinin etkilerini antagonize ederek, akut ve kronik inflamasyonu azaltırlar. Bu ters regülasyon, farklı sitokin salınımından dolayıdır (18,19,27).

MS olgularının hem beyin omurilik sıvısında (BOS) hem de periferik dolaşımında aktif lenfositlerin sayısı artmıştır, süpresör fonksiyonu da azalmıştır. İmmünokompetan hücrelerin aktivasyonunda artma olması, süpresör indükleyen hücrelerin sayısında ve fonksiyonel süpresör aktivitesinde azalma olması, hiperimmün durum oluşmasına neden olur. Bu da otoimmün hastalık gelişmesi için uygun bir durumdur. Ancak bu anormalliklerin SSS otoreaktivitesine nasıl yol açtığı bilinmemektedir. Bu konuda yapılan çalışmaların hiçbirisi, MS'deki immünolojik anormalliği açıklamak için yeterli değildir. Ancak MS olgularında bu immünolojik anormalliklerin görülmesi, MS'in patogeneziinde otoimmünitenin yer aldığına kanıttır (Tablo 1) (19).

SSS'de en tutarlı ve tanısallı yönden en faydalı anormallik olarak, SSS içi Ig üretimi bulunmuştur. Bu da BOS'da Ig düzeyinin artmasına ve dolayısıyla BOS'daki Ig düzeyinin diğer serum proteinlerine oranının artmasına neden olmaktadır. Ig'ler SSS'de oligoklonal özellikte bulunmaktadır (19). Viral ensefalit ve SSS Sifilizi gibi başka hastalıklarda da oligoklonal band görülmektedir. BOS'daki Ig düzeyleri ile hastalığın progresyonu arasında korelasyon saptanmamıştır (2,17).

**Tablo 1:** MS olgularında görülen immünolojik anormallikler

**Periferik Kanda:**

Nonspesifik T supresör hücre fonksiyon kaybı  
T supresör indükleyen lenfosit sayısında azalma  
Aktif lenfosit sayısında artma

**SSS'de:**

Gama globülin düzeyinde artma  
Oligoklonal immünoglobülin (Ig) G bandı görülmesi  
T helper indükleyen lenfositlerin, T supresör indükleyen lenfositlere oranında artma  
Aktif lenfosit sayısında artma  
Serumdakinden farklı lenfositik aktivasyon özellikleri

MS'deki immünolojik olaylar, CD4+ T hücrelerinin periferde sensitize olmasıyla başlar. Bu sensitizasyon, bir otoantijenin antijen sunan hücre (APC) ile SSS'ye giren lenfositlerdeki spesifik T hücre reseptörüne (TCR) sunulması ile olur. Antijen ile APC'nin karşılaşması sonucu, nötr CD4+ T hücreleri, T helper hücrelerine dönüşür. Aktif T hücreleri, KBB'yi geçerler ve serebrovasküler endotelyumdaki adezyon molekülleri ile etkileşime girerler (19).

Farklı mekanizmalarla (moleküler benzerlik gibi) periferal kandaki veya lenfoid sistemdeki antijen spesifik T hücrelerinin reaktive olması sonucunda, T hücreleri, aktivasyon belirleyicilerini (marker) [lymphocyte function associated antigen-1 (LFA-1),  $\beta$ -integrin ve very late activation molecule-4 (VLA-4) gibi] üretirler. Bu belirleyiciler, endotel hücre yüzeyine adezyonu kolaylaştırırlar. Erken lezyonlarda plak çevresindeki doku ile karşılaştırıldığında, SSS endotel hücrelerinde endotel hücre aktivasyon belirleyicileri ve adezyon molekülleri [VCAM-1, E-Selektin / endothelial cell leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1), MHC klas II antijen, intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) ve 2 gibi] belirgin olarak artmıştır. Bu hücrelerin hepsi de hücre adezyonunda ve T hücrelerinin endotelden SSS'ye geçişinde rol alırlar (3,14,18,22,31).

Endotele tutunan T lenfosit, SSS parankimine geçmek için beyin venüllerinin bazal membranını geçmek zorundadır. T hücrelerinin biyolojik membranlardan geçişinde matriks metalloproteinaz (MMPs) gibi proteolitik enzimler önemli rol oynar. MMPs'in önemli fonksiyonları proinflamatuvar sitokin artışı, ekstraselüler

matriks proteinlerinin harabiyeti ile KBB'nin bozulması ve direkt miyelin harabiyetidir. MS'de kan mononükleer hücrelerinde MMP-3 ve MMP-9 artışı gösterilmiştir. Böylece T lenfositleri KBB'yi kolayca geçebilirler (3,14,15,18).

KBB'yi geçen CD4+ Th1 hücreleri, IFN- $\gamma$ , IL-2, TNF- $\alpha$  ve diğer sitokinlerin ve kemokinlerin salınımını sağlar ve KBB'nin daha fazla bozulmasına neden olurlar. Sonrasında hücrelerin içeri girmesi, miyelin ve oligodendrositlere direkt hasar veren mikroglia'yı aktive eder veya nitrik oksit ve serbest radikaller gibi doku hasarı yapan moleküllerin üretimini sağlar (19).

TNF- $\alpha$  ve INF- $\gamma$  artışı ile, indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) miktarında artış meydana geldiği saptanmıştır. iNOS enzimi astrositlerden salınır. NO sentezi ile sonuçlanan bu olay da SSS'de sitotoksik etkiye sahiptir. NO'nun in vitro olarak aksonlarda hasara yol açtığı saptanmıştır. İnflamasyon durumunda proinflamatuvar sitokinlerin uyarımıyla astrosit ve glial hücrelerden bol miktarda NO salınımı olmaktadır. NO, ayrıca serebrovasküler direnci ve KBB geçirgenliğini etkilemektedir. Sonuçta miyelin ve oligodendrositler hasarlanır ve demiyelinizasyon meydana gelir. MS lezyonlarında demiyelinizasyon alanındaki makrofajlarda, normalde bulunmayan iNOS aktivitesinin de yüksek olduğu bulunmuştur. MS olgularının BOS ve serumlarında NO ve metabolitlerinin düzeyleri, kontrol gruplarından daha yüksektir. NO'nun çok reaktif bir ürünü olan peroksinitrit de oligodendrosit ve nöronlara toksiktir (4-9,32).

SSS inflamasyonunda, astrosit ve mikroglia'nın her ikisinin de immünolojik fonksiyonu olduğunu destekleyen kanıtlar olmasına rağmen, MS lezyonunun patogenezinde her bir hücre tipinin spesifik rolü halen tartışmalıdır (14,22).

İmmün yanıt, IL-4, IL-10 ve TGF- $\beta$  salınımını sağlayan Th2 hücreleri ile baskılanabilir. Hasar, direkt olarak otoimmün yanıtın bir parçası olabilir veya sekonder olarak immün yanıtın ürünleriyle miyelin ve oligodendrositlerin nonspesifik hasarına bağlı olabilir (Bystander Effect) (19).

Viral hipotezler ortaya atılmıştır. Epidemiyolojik çalışmalar sonucunda, MS'in, yatkın bireylerde çocukluk döneminde maruz kalınan ve yaşamın sonraki dönemlerinde kendi kendini çoğaltan ve bilinmeyen bir ajan ile ilgili otoimmün bir hastalık olabileceği öne sürülmektedir (19).

Geçmiş yıllarda birçok enfeksiyon ajanı (spiroketler, kızamık virüsü, paramiksovirus, EBV, klamidya pnömonia ve diğerleri), MS patogenezinde sorumlu gösterilmiş, fakat bu ajanların hiçbirisi olgularda tespit edilememiştir. SSS'nin HTLV-1 enfeksiyonu, spinal kordda demiyelinizasyona yol açtığı için MS'e benzemektedir, fakat diğer özelliklerinde belirgin farklılıklar vardır. Ayrıca HHV-6 üzerinde durulmaktadır, ancak bu virüsün de MS ile ilişkisi gösterilememiştir. Son zamanlarda, MS patogenezinde HERV'in rolü olduğu söylenmektedir ve bu konuda araştırmalar yapılmaktadır (2,14,16,17,19,22).

MS patogenezinde virüslerin en uygun rolü, moleküler benzerlik ile ilgilidir. Burada virüs, bir otoantijeni uyarmakta ve SSS'de bir otoimmün olaylar zincirini başlatmaktadır. Ancak sağlıklı kişilerde bu otoimmünitenin neden gelişmediği ise, bilinmemektedir. Hastalığın muhtemel bir diğer mekanizması da oligodendroglia veya miyelinin bir mikroorganizma ile direkt etkilenmesidir (3,19).

MS'de inflamatuvar atağın sonlanması veya azalması safhasında, astroglia, mikrogliya ve regülatör/süpresör T hücreleri gibi farklı hücre tipleri görev alırlar. SSS'deki lokal inflamasyonu sınırlandıran baskılayıcı mekanizmalar, astrosit ve mikrogliya tarafından salınan sitokinleri (TGF- $\beta$  ve IL-10 gibi) içermektedir. İlginç olarak, proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- $\alpha$ , IL-10 üretimini indükleyerek otoimmün reaksiyonun sınırlandırılmasında da rol alıyor olabilir ve son zamanlarda TNF- $\alpha$ 'nın tamir olaylarında da rol aldığı gösterilmiştir (14,33).

### **Sitokinler**

Sitokinler, immün ve inflamatuvar yanıtların oluşumu ve düzenlenmesinde rol oynayan, düşük molekül ağırlıklı, çözünebilir protein veya glikoproteinlerdir. İmmün sistemdeki pek çok hücre ve SSS'deki hücreler (T hücreleri, makrofajlar, astrositler, oligodendrositler ve mikrogliya) tarafından salınırlar. Birçok fizyolojik olayda rol oynayan ve hastalıkların patofizyolojisinde etkili olan sitokinlerin, SSS'de de önemli rolleri vardır. Ateş, nöroendokrin aktivasyon, yabancı antijenlere karşı immün yanıtın regüle edilmesi, hücrel ve humoral immünite ile inflamatuvar yanıtın gelişmesinde görev alırlar (28,34-36).

Sitokinler, T hücrelerinin aktivasyon, diferansiyasyon ve proliferasyonunu düzenlerler. Sitokinlerin MS patogenezindeki rolü, hem otoimmün yanıtı

indükleyerek hem de miyelin harabiyetine neden olarak gerçekleşmektedir (3,10,14,28,37).

İmmün yanıtta rol alan Th hücreler, antijenik uyarım sonrası farklı tipte sitokin sentezleyen hücre alt tiplerine (Th1 ve Th2) dönüşürler. Th1/Th2 farklılaşım paterni, immün yanıtın erken döneminde gelişen uyarılarla belirlenmektedir. Farklılaşımı belirleyen en önemli uyarı ise sitokinlerdir. IL-12, proinflamatuvar sitokin sentezleyen Th1 hücrelerinin oluşumuna neden olurken, IL-4 ise, Th2 fenotipinin oluşumunu stimüle eder (3,18,28,38).

## **TETİKLEYEN FAKTÖRLER**

Genetik yatkınlık, otoimmün mekanizmalar ve viral enfeksiyonlardan başka bazı faktörlerin de MS'in başlamasında veya relapsların ortaya çıkmasında etkili olduğu söylenmektedir. MS semptomlarını tetikleyen en önemli faktörler, fiziksel travma, gebelik ve aşılardır. Bununla birlikte, bu konuyla ilgili olarak yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmektedir (2,17,39).

## **KLİNİK BULGULAR**

Hastalığın iki karakteristik özelliği: relaps ve remisyonlarla seyretmesi ve SSS'de birden fazla lezyona ait klinik belirti ve bulguların ortaya çıkmasıdır. Klinik bulguların yavaş yavaş kaybolması da MS için tipiktir (2,14).

Atak, akut veya subakut başlangıçlı, günler haftalar içerisinde en yüksek düzeye ulaşan, sonrasında semptom ve bulgularda değişken derecelerde düzelmenin görüldüğü klinik disfonksiyon olarak tanımlanmaktadır. Atak için minimum süre, 24 saattir ve iki atak arasında en az bir aylık bir süre olmalıdır (17,19,34,40).

Klinik olarak MS homojen bir hastalık değildir, aksine farklı fenotipe sahiptir ve her hastada farklı seyretmektedir (14,23). Bu çeşitlilik, hastalığın başlangıç yaşında ve şeklinde, progresyonunda, atakların sıklığında, şiddetinde ve kalan sekellerde görülmektedir (2,17,22).

*Motor Semptomlar:* Piramidal yol tutulumuna bağlı olarak monoparezi, hemiparezi ve kuadriparezi veya pleji görülebilir. Spastik veya ataksik paraparezi gelişebilir.

*Duysal Semptomlar:* Duyu kaybı, parestezi, dizestezi ve hiperestezi görülebilir. Boynu pasif fleksiyona getirmekle boyundan aşağıya doğru elektriklenme hissi yayılır. Lhermitte belirtisi denilen bu bulgu, MS için karakteristiktir, fakat MS dışında servikal patolojilerde de görülebilir.

*Optik Nevrit ve Diğer Görsel Bulgular:* Tüm MS olgularının yaklaşık %25'inde başlangıç bulgusu optik veya retrobulber nevrittir. Bir gözde birkaç gün içinde kısmi veya total görme kaybı gelişir. Genellikle santral skotom veya maküla ve kr noktayı içine alan çekosantral skotom bulunmakla birlikte, diğer görme alan defektleri de görülebilir. Olguların yarısında optik sinir başı demi (papillit) görülür. MS olgularında görülen Uhthoff fenomeni, vücut ısısının artmasıyla görme keskinliğinde azalma olmasındır.

*Beyin Sapı Lezyonuna Ait Bulgular:* Nistagmus, trigeminal nevralsi, fasiyal paralizi ve Medial Longitudinal Fasciculus (MLF) tutulumuna bağlı internükleer oftalmopleji en sık görülen beyin sapı bulgularındır. Bilateral internükleer oftalmopleji, özellikle gençlerde MS için tipik bulgudur.

*Serebellar Bulgular:* Ataksi, dizartri ve nistagmus gibi bulgular görülür. Serebellum veya serebellumu beyin sapına bağlayan yolların tutulması ile gelişir.

*Transvers Miyelit:* MS'de spinal kord bulguları, sıklıkla asimetric ve inkomplettir. Birkaç saat ve gün içinde ortaya çıkan paraparezi, seviye veren duyu kusuru, bilateral babinski yanıtı ve sfinkter kusurları bulunabilir.

*Mesane, Barsak ve Cinsel İşlev Bozuklukları:* İdrarını yapmaya başlamada zorluk, şiddetli sıkışma hali, sık idrara çıkma ve inkontinans görülebilir. Sakral segmentlerin tutulumu sonucu üriner retansiyon da görülür, fakat daha nadirdir. Erkeklerde tüm bu bulgular impotansla birlikte. Her iki cinste de yaklaşık %50 oranında libido kaybı görülmektedir. MS'de kabızlık da sık görülmektedir.

*Paroksizmal Semptomlar:* MS'de 1-2 saniye veya dakika süren, gün boyu tekrarlayabilen nörolojik defisit atakları, sık görülmeyen fakat MS için oldukça tipik kabul edilen bulgulardandır. En sık görülenleri; trigeminal nevralsi, hemifasiyal

spazm, dizartri, afazi, diplopi, ataksi, bir ekstremitede paroksizmal ağrı ve dizestezi, kaşıntı ve ağrılı tonik spazmlardır.

*Diğer Belirti ve Bulgular:* MS'de kognitif fonksiyon bozuklukları sık olarak görülmektedir. Hastalar en fazla hafıza, dikkat ve konsantrasyon bozukluğundan yakınır. Yorgunluk (fatigue), MS olgularında en sık görülen semptomlardandır.

Depresyon sık görülmektedir ve direkt MS lezyonlarıyla mı ilişkili, yoksa hastalığa psikolojik bir yanıt mı olduğu belli değildir. Ayrıca bipolar bozukluk, anksiyete bozukluğu ve nadiren de psikotik durumlara rastlanmaktadır.

MS olgularında epilepsi genel popülasyondan daha fazla görülmektedir. MS'de uyku bozukluğu da görülmektedir ve depresyonla ilişkisi olabilir. MS, bazen periferik nöropatilerle birlikte görülebilir (2,15,17,19).

## KLİNİK GİDİŞ

Hastalığın klinik gidişinde temel olarak 4 değişik form belirlenmiştir:

1- RRMS: %80-85. En sık görülen klasik formdur. Klinik bulgular tamamen düzeler veya sekel kalabilir. Ataklar arasında progresyon görülmez. Bu olguların yarısından fazlası sekonder progresif forma dönüşmektedir.

2- Sekonder Progresif MS (SPMS): Önceleri RRMS gibi seyir vardır, fakat daha sonra atak eşlik etsin ya da etmesin, progresyon gösterir. RRMS olgularının yaklaşık %50-80'i bu forma dönüşür.

3- PPMS: %10-15. Başlangıçtan itibaren yavaş ve devamlı nörolojik bozukluk söz konusudur. Ataklar yoktur. Geçici hafif iyileşmeler görülebilir.

4- Progresif Relapsing MS (PRMS): %5'den daha az. Başlangıçta yavaş seyirli nörolojik bozukluk varken, daha sonra buna relapslar eklenir. Ataklar arasında progresyon görülür (2,17,21,23,41).

MS'de klinik gidiş çok değişkendir ve klinik gidişin değerlendirilmesinde en yaygın olarak kullanılan skala, EDSS'dir (Kurtzke's Expanded Disability Status Scale) (Ek 2). Bu skala ile 8 fonksiyonel sistemdeki (FS) yetersizlik ölçülmektedir. EDSS'de '0', normal nörolojik muayeneyi gösterirken, '10' ise, MS'e bağlı ölümü göstermektedir (17,42).



Dizabilitede kötüleşmenin kalıcı ve geri dönüşümsüz kabul edilebilmesi için skorda 1,0 veya daha fazla puan artışının en az altı ay boyunca kalıcı olması gerekir. Bu skala, kognitif fonksiyonlar ve üst ekstremitelerde dizabilitesini çok iyi değerlendirebilen bir skala değildir (17).

## **PROGNOZ**

MS'in seyri, her hastada çok fazla değişkenlik göstermektedir. Yukarıda bahsedilen dört klinik formun haricinde otopside veya MRG'de saptanan, fakat klinik belirtisi olmayan asemptomatik MS olguları da bulunabilmektedir. Ayrıca hastaların yaklaşık %10-15'i hayatı boyunca ikinci bir atak geçirmemektedir (2,17,19).

Hastaların ortalama atak sayısı yılda 0,4-0,6 olarak bildirilmekte, fakat ilk atakla ikinci atak arasındaki süre oldukça farklılıklar göstermektedir. Genelde hastalığın ilk yıllarında ataklar daha fazla görülmektedir (17).

MS olgularının küçük bir yüzdesi başlangıçtan sonraki birkaç ay veya yıl içinde ölür, fakat ortalama yaşam süresi 30 yıldan fazladır (2).

## **TEŞHİS VE LABORATUAR BULGULARI**

Öykü ve nörolojik muayene bulguları ile MS tanısı konulsa bile, laboratuvar bulguları ile bu tanının desteklenmesi gerekir. Fakat sadece laboratuvar bulgularına dayanarak MS tanısı konulamaz. Eskiden beri uygulanan Poser tanı kriterlerine ek olarak, son yıllarda McDonald tanı kriterleri de kullanılmaya başlanmıştır (Ek 1) (40,43).

### **BOS Bulguları**

BOS bulguları tek başına ne tanı koydurur, ne de tanıdan uzaklaştırır. Ancak, görüntüleme bulguları yetersiz veya klinik atipik olduğunda tanıyı desteklemektedir. MS'de BOS genellikle normaldir. Nadiren, başta T lenfosit olmak üzere  $mm^3$  de 50'den az hücre bulunabilir (2,17,40).

MS'de en önemli BOS bulgusu, immünoglobülin sentezindeki artıştır. Diğerlerinde de artış olmakla birlikte, en fazla IgG konsantrasyonu artış gösterir. BOS IgG üretim anormalliği, IgG indeksi ile gösterilebilir:

## BOS IgG / Serum IgG

IgG indeksi: -----

BOS albümin / Serum albümin

IgG indeksinin 0.7'den daha büyük olması MS şüphesi oluşturmaktadır ve kesin MS hastalarının %90'ından fazlasında görülmektedir (2,17,34). BOS'da oligoklonal IgG bandı, kesin MS hastalarında %85-95 oranında görülmektedir. Ancak, oligoklonal band, MS dışında da (SSS enfeksiyonları, viral hastalıklar ve otoimmün nöropati gibi) %8 oranında görülmektedir (2,17).

### **Uyarılma Potansiyelleri**

Patolojilerin yerini tespit etmede ve duyu hızının ölçümünde yararlıdır. Klinik olarak sessiz lezyonların ortaya konmasında büyük katkıları vardır, ancak MS tanısında MRG'nin daha sensitif olması ve daha fazla anatomik bilgiler vermesi nedeniyle uyarılma potansiyellerinin kullanımı çok azalmıştır (2,17).

Görsel Uyarılma Potansiyeli (Visual Evoked Potential, VEP): Optik sinir, kiazma ve traktustaki plakları belirlemede çok duyarlıdır.

Beyinsapı İşitsel Uyarılma Potansiyeli (Brainstem Auditory Evoked Potential, BAEP): Pontin lezyonların tespitinde çok faydalıdır.

Duysal Uyarılma Potansiyeli (Somatosensorial Evoked Potential, SEP): Duyu muayenesi normal olan MS hastalarındaki duysal anormalliklerin belirlenmesinde yardımcıdır.

Motor Uyarılma Potansiyeli (Motor Evoked Potential, MEP): Korteksten spinal korda kadar motor yollardaki lezyonların tespitinde faydalıdır, ancak yaygın olarak kullanılmamaktadır (2,17).

### **Bilgisayarlı Tomografi (BT) Bulguları**

MS hastalarının değerlendirilmesinde BT, tedavi edilebilir, aynı semptomları yapabilen başka hastalıkların dışlanması için kullanılmaktadır. MS lezyonlarında BT'nin sensitivitesi düşüktür (17).

### **MRG Bulguları**

MRG, MS için ilk kez 1981 yılında kullanılmıştır ve günümüzde hastalığın tanısında ve tedavinin etkinliğini belirlemede yaygın olarak kullanılmaktadır. MRG

ile erken dönemde tanı konan hasta sayısı artmıştır. Hastaların %90'ında MRG'de anormal bulgular görülmektedir (2,15,17,44).

MRG, tedavinin izlenmesinde en güvenilir parametrelerden biridir. MRG aktivitesi klinik aktivitenin 5-10 katıdır. MS'in tipik MRG bulguları olduğunda tanıya yüksek spesifitesi vardır, ancak MRG bulgularının olmaması, MS tanısını kesin olarak ekarte ettirmez (17,23).

MRG'de çoğu plak T1 ağırlıklı görüntülemelerde izo-hipointens, T2 ağırlıklı görüntülemelerde ise hiperintensdir (2,17). MS lezyonları, yuvarlak veya oval olma eğilimindedirler ve büyüklükleri genellikle bir kaç mm ile bir kaç cm arasında değişmektedir (23,40).

MS olgularının %85'den fazlasında periventriküler, lateral ventrikül uzun aksına dik, ovoid yapıda ve çapı 0,5-3 cm arasında değişen lezyonlar görülür. Bu görünüme Dawson's Fingers denir. Periventriküler lezyon yükü ile kognitif fonksiyon bozuklukları arasında yakın ilişki vardır (2,17).

İkinci sıklıktaki yerleşim alanı korpus kallozumdur. Klinik olarak kesin MS tanısı alan olguların %50-90'ında bu yerleşim görülür. Plaklar sentrum semiovale, beyinsapı ve serebellumda da yerleşim gösterebilirler (2,17). İlerlemiş olgularda, T1 ağırlıklı görüntülemelerde hipointens olarak görünen, kara delik (black hole) denen lezyonlar görülebilir. Bunlar, belirgin nörolojik hasarı ve klinik progresyonu gösterir. Ayrıca kronik olgularda kortikal atrofi görülebilmektedir (2,15,23).

MS lezyonlarının akut dönemde kontrast tutmasının nedeni kan beyin bariyerinin bozulmasıdır. Bunu vazojenik ödem ve demiyelinizasyon izler. Kan beyin bariyerinin düzelmesi için yaklaşık olarak 8 hafta gerekmektedir. Daha sonra 4-8 hafta içinde ödem çözülür, astrositik proliferasyon gelişir. Lezyonların kontrast tutması 6-12 hafta içinde giderek azalarak kaybolur (17). MRG'de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların aynı anda bulunması bu lezyonların daha çok MS ile uyumlu olduğunun bir göstergesidir.

MRG bulguları ile hastaların özürüllük durumu ve hastalığın klinik gidişi arasında zayıf bir ilişki vardır. Ancak T1 ağırlıklı görüntülerdeki kara deliklerin veya serebral ve spinal atrofinin ölçülebildiği, klinik ile daha korele yeni teknikler araştırılmaktadır (2,45).

Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS), MS tanısında giderek kullanımı artan bir tekniktir. MS plaklarındaki metabolik değişiklikleri göstermektedir ve MS prognozunu belirlemede önemi vardır. N-asetil aspartat (NAA) sadece nöronlarda bulunmaktadır. Akut ve kronik MS lezyonlarında NAA piki azalır. Bu kimyasal değişiklikler, akson kaybını göstermektedir. Akut MS plağında kolin ve laktat artmaktadır (17,46,47). Spektroskopik görüntüleme ile standart MRG'deki normal görünümlü beyaz maddede (normal appearing white matter, NAWM) NAA değerlerinde azalma, yani bu bölgelerin normal olmadığı gösterilmiştir (15,44).

MS'de Magnetization Transfer Imaging (MTI), Difüzyon MRG ve Fonksiyonel MRG ile çalışmalar yapılmaktadır. Bu yeni MRG teknikleri ile, ödem, membran hasarı, demiyelinizasyon, gliosis, hücrel infiltrasyon ve aksonal kayıp gibi MS'de görülen temel patolojik değişiklikler daha iyi görülebilmektedir (15,45,46).

## **AYIRICI TANI**

İki veya daha fazla farklı klinik atak geçiren ve kısmen de olsa kliniğinde düzelme olan genç hastalarda MS ayırıcı tanısını yapmak zor değildir. Asıl problem atipik tablo olduğunda, monofazik seyirlerde, progresif hastalıklarda veya görüntüleme negatif olduğundadır (17).

Klinik bulgulara ve hastalığın gidişine göre değişmekle birlikte, ayırıcı tanıda genel olarak şu hastalıklar sayılabilir; Sistemik lupus eritematozus, Behçet hastalığı ve diğer vaskülitler, kronik Brucella hastalığı, Lyme hastalığı, Multipl kavernöz vasküler malformasyonlar, Servikal neoplazmlar, Spastik paraparezi, Subakut kombine dejenerasyon, Hereditör ataksi, HIV miyelopatisi ve diğerleri (17).

## **TEDAVİ**

MS, multidisipliner olarak tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır. Bu disiplin içerisinde nörolog, psikiyatrist, fizyoterapist, hemşire ve sosyal hizmet uzmanı yer almalıdır.

MS'deki tedavi yöntemleri şunlardır:

- 1) Semptomatik tedavi,
- 2) Akut atak tedavisi,
- 3) Koruyucu tedavi (17).

### **Semptomatik Tedavi**

*Spastisite:* Baklofen, tizanidine, dantrolen, benzodiazepin, 4-aminopyridin, 3,4-diaminopyridin ve botulinum A toksini kullanılabilir. İlaç tedavisi başarısızsa dorsal rizotomi, myelotomi gibi cerrahi prosedürler uygulanabilir.

*Tremor:* İzoniazid (pridoxinle birlikte), primidon, karbamazepin ve gabapentin gibi ajanlar kullanılmaktadır. Klonazepam, propranolol ve ondansetronun da kullanılabilir. Tek taraflı ciddi tremorda ventrolateral talamotomi ve talamik stimülasyon yapılabilir.

*Yorgunluk:* Amantadin, pemoline, metilfenidat, modafinil ve 4-aminopyridin kullanılabilir.

*Ağrı:* Karbamazepin, difenilhidantoin, gabapentin ve trisiklik antidepresanl gibi ajanlar kullanılabilir.

*Paroksizmal semptomlar:* Karbamazepin, valproat ve gabapentin gibi antikonvülzan ajanlar önerilir. Benzodiazepinler de kullanılabilir.

*Konstipasyon:* Diyet tedavisi ve laksatif önerilir.

*Mesane fonksiyon bozuklukları:* Sık idrara çıkıyorsa, propantelin ve oxybutynin gibi antikolinergik ajanlar; enürezis varsa imipramin; üriner retansiyon varsa, betanekol klorid (kolinerjik) kullanılabilir. Bu tedaviler etkisiz olursa, kateterizasyon yapılabilir.

*Depresyon:* Psikiyatristlerle birlikte tedavi edilmesi gerekir. Anksiyete durumunda benzodiazepinlerle birlikte kombine edilerek antidepresif ajanlar önerilebilir. SSRI'lar ve amitriptilin kullanılabilir (17).

### **Akut Atak Tedavisi**

Akut atak döneminde yatak istirahati önerilir. Hastalık aktivitesini artıran stres faktörlerinden olabildiğince uzak durması sağlanır. Bu dönemde uygulanan ve son yıllarda oldukça benimsenen, IV pulse steroid tedavisidir. Görme kaybı, motor

ve serebellar semptomlar olduğunda steroid tedavisi verilir, hafif duysal semptomlarda pek önerilmez. 1000 mg metilprednizolon serum içerisine konular ve IV olarak 2 saatte tamamlanacak şekilde 3-10 gün süresince verilir. IV metilprednizolon tedavisi semptomların daha kısa sürede düzelmesini sağlar (2,17,34).

Bu tedaviden sonra çelişkili fikirler olmakla birlikte, oral prednizolon 60-80 mg/gün tedavisine geçilebilir. Doz, kademeli olarak azaltılır ve 3 hafta içerisinde tedavi tamamlanır. Nörolojik bulgular geri dönecek olursa, azaltma işlemi daha uzun sürede yapılır (2,17).

Yüksek doz steroidin, spesifik ve nonspesifik immün fonksiyonlar üzerine çok büyük etkileri vardır. Akut atak dönemindeki etkileri; inflamasyon ve lokal ödemin ve ayrıca KBB geçirgenliğinin azaltılmasıdır (14,34).

MS'de atak döneminde ACTH da uygulanabilir, fakat bu tedavinin metilprednizolon tedavisine üstünlüğü tartışmalıdır (2,17).

### **Koruyucu Tedavi**

Koruyucu tedavide IFN- $\beta$ , Glatiramer Asetat, IV İmmünoglobülin (IVIG), İmmünosupresif ajanlar ve diğer bazı tedavi seçenekleri kullanılmaktadır. İki veya üç ataktan sonra koruyucu tedavi gündeme gelir. Omurilik tutulumu varsa, 2. ataktan sonra koruyucu tedaviye başlanabilir. RRMS'de MRG'de akson ve nöron kaybı bulguları olduğunda da koruyucu tedaviye başlanabilmektedir. Ancak son yayınlarda tedaviye ne kadar erken başlanırsa, o kadar fazla fayda görüleceği bildirilmektedir (15,21,23,48).

İmmünosupresif ajanların yan etkilerinin çok olması, bu ilaçların kullanım alanını kısıtlamaktadır. Bu amaçla total lenfoid ışınlama, mitoksantron, metotreksat, siklosporin, siklofosfamid ve azatiopürin kullanılmaktadır. Bu tedaviler daha çok progresif olgularda önerilmektedir (23).

Süpresör hücreleri indüklemek ve hastalık aktivitesini arttıran proinflamatuvar sitokinleri baskılamak şeklinde immünomodülasyonla, yeni tedavi seçenekleri oluşturulmuştur.

### **IFN- $\beta$ 'nın Etkileri**

- Otoreaktif T hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ederler.
- MHC klas II moleküllerini inhibe ederler, böylece SSS içine daha az antijen girmesini sağlarlar.
- MMPs, adhezyon molekülleri ve kemokinleri inhibe ederek, T hücrelerinin SSS içine migrasyonunu azaltırlar.
- İmmünoşpresif sitokinleri indükleyerek, inflamatuvar olayların gerilemesine yol açarlar. Yani Th1 proinflamatuvar sitokinlerini baskılayıp, Th2 antiinflamatuvar sitokinlerini indüklerler.

### **IFN- $\beta$ 'nın Yan Etkileri**

- Grip benzeri semptomlar (Burun akıntısı, kas ağrıları, güçsüzlük, terleme),
- Enjeksiyon yerinde kızarma, şişme bazen de nekroz,
- Karaciğer enzimlerinde yükselme,
- Kemik iliği depresyonu (lökopeni, anemi),
- Hipersensitivite reaksiyonları (Bronkospazm, anaflaksi ve ürtiker görülür, nadirdir, fakat ciddi seyredebilir),
- Antinükleer antikor (ANA) gelişimi,
- Depresyon.

### **IFN Kontrendikasyonları**

- Gebelik,
- Rekombinant IFN- $\beta$  ve Human Albümin hipersensitivite öyküsü,
- Depresyon veya intihar girişim öyküsü,
- Karaciğer hastalığı,
- Epilepsi,
- 18 yaş altında (etkisi ve güvenliği tam anlaşılamadığı için verilmemelidir).

**Betaferon (IFN- $\beta$  1b):** Günüşarı 0,25mg (8 milyon ünite) subkutan önerilir.

**Rebif (IFN- $\beta$  1a):** Haftada üç gün subkutan 6 milyon ünite (22  $\mu$ g) veya 12 milyon ünite (44  $\mu$ g) uygulanabilir.

**Avonex (IFN- $\beta$  1a):** Haftada bir gün 30  $\mu$ g (6 milyon ünite) intramuskuler olarak uygulanır.

**Glatiramer Asetat (Copaxone):** MBP ve diğer antijenlerle yarışa girerek T hücre aktivasyonunu önler, antijen-spesifik süpresör hücreleri indükler, Th1'den Th2'ye doğru şifte neden olur. RRMS'de iki yıl boyunca 20mg subkutan her gün uygulanır. Yan etki olarak enjeksiyon yeri reaksiyonu, flushing, göğüste sıkışma hissi, dispne, palpasyon ve anksiyete yapabilir.

**IVIG:** Th1'in Th2'ye yönelmesini aktive eder, otoantikörleri nötralize eder, inflamatuvar sitokin üretimini bloke eder.

### **Rehabilitasyon**

Fizyoterapi hastalığın her döneminde son derece önemlidir. Fonksiyonların en üst düzeyde sürdürülmesi, özürüllüğün azaltılması ve sekonder komplikasyonların önlenmesi yönünden rehabilitasyon çok önemlidir.

### **Beslenme**

Hastaların serumlarındaki linoleik asit ve beyin lipitleri içindeki doymamış yağ asidi miktarı düşük bulunabilmektedir. Bu nedenle hastalara linoleik asit verilebilir ve doymamış yağ asidi içeren gıdalarla beslenmeleri önerilebilir.

MS'de henüz geçerliliği tam olarak saptanmamış pek çok ampirik tedavi yöntemi de bulunmaktadır (1,15-17,23).



## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi Nöroloji Kliniğinde McDonald ve Poser tanı kriterlerine göre kesin MS tanısı almış olan, relaps ve remisyona seyreden ve akut atak nedeniyle izlenen 30 olgu dahil edildi. Olgulara çalışma hakkında bilgi verildi. Atak nedeniyle steroid tedavisi almaya başlamış olanlar ile ilave başka hastalıkları olanlar çalışmaya alınmadı.

**Tablo 2:** Olguların çalışmaya alınma kriterleri

- >16 yaşında olması,
- Kesin MS tanısı alması,
- Hastalığının relaps ve remisyona seyreden tipte olması,
- Klinik olarak akut atak döneminde olması,
- Henüz atak tedavisi almamış olması,
- Herhangi bir enfeksiyon veya inflamatuvar hastalığının olmaması,
- Son bir hafta içerisinde aspirin veya nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç almamış olması,
- Çalışmaya katılmayı kabul etmesi.

Olguların anamnezleri alındı, nörolojik muayeneleri yapıldı ve hastalığın tipi belirlendi. Hemogram, sedimentasyon ve genel biyokimya tetkikleri yapıldı. Hastaneye yatışında o andaki atak sırasında çekilmiş MRG'si olmayanların, tedavi öncesinde yeni MRG tetkiki gerçekleştirildi.

### **Klinik Değerlendirme**

Olguların, tedavi öncesinde ve tedaviden iki ay sonra kontrole gelişlerinde nörolojik muayeneleri yapıldı, EDSS'leri belirlendi ve kanları alındı.

### **Örneklerin Toplanması**

Tedavi öncesinde ve tedaviden ortalama iki ay sonra tam remisyon döneminde olmak üzere olgulardan iki kez kan alındı. Remisyon döneminde herhangi bir enfeksiyonu olanların kanları, klinik düzeldikten sonra yaklaşık bir ay içinde alındı. Alınan bu kanlar santrifüj edildikten sonra, elde edilen serumlar sekiz ayrı tüpte yedi tanesi -20 derecede, bir tanesi de -80 derecede olmak üzere çalışma gününe kadar saklandı.

### **Serumların Değerlendirilmesi**

EÜTF Gevher Nesibe Hastanesi Seroloji Laboratuvarında -20 derecede saklanmış olan serumlarda, Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi kullanılarak TNF- $\alpha$ , IL-1, TGF- $\beta$ , IL-10, IL-12, IL-13 ve sVCAM-1 düzeyleri ölçüldü. Çalışmada BioSource Europe, SA, Belgium firmasının kitleri kullanıldı. Kitler çalışılırken, üretici firmanın tarif ettiği protokol, değişiklik yapılmadan uygulandı.

EÜTF Gevher Nesibe Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında -80 derecede saklanmış olan serumlarda, Colorimetric Assay yöntemi kullanılarak NO düzeyleri ölçüldü. Çalışmada Oxford Biomedical Research, Inc. USA firmasının kiti kullanıldı. Çalışma sırasında, üretici firmanın tarif ettiği protokol, değişiklik yapılmadan uygulandı.

## **Manyetik Rezonans Görüntüleme**

Kranial MRG'ler, EÜTF Gevher Nesibe Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalında değerlendirildi. Farklı merkezlerde yapılmış kranial MRG'ler olduğu için, bütün MRG'ler için ortak sekanslar (T2 aksiyel, FLAIR aksiyel ve FLAIR sagittal) bulundu. MRG'lerdeki toplam plak sayısı, en büyük lezyonun çapı ve lezyonların anatomik dağılım özellikleri (plakların tek hemisferde olması ve tipik yerleşim yerlerine ek olarak serebellum, beyinsapı veya bazal ganglion tutulumu) belirlendi. MRG'lerin değerlendirilmesi, olguların kliniğini bilmeyen radyoloji uzmanları tarafından yapıldı.

## **Kontrol Grubu**

Herhangi bir nörolojik veya dahili hastalığı olmayan, yaş ve cinsiyet uyumlu 30 sağlıklı kişi, kontrol grubu olarak seçildi.

## **İstatistiksel Yöntem**

Bu çalışmada istatistiksel değerlendirmeler, SPSS 10.0 programı ile yapıldı. Parametrelerin dağılımlarının değerlendirilmesinde Kolmogorov-Smirnov Testi kullanıldı. Daha sonra her bir parametre için Ki-kare Testi, Mann-Whitney U Testi, Wilcoxon Testi ve Student t testlerinden uygun olanı ve korelasyon analizi için pearson ve spearman testleri kullanıldı.  $p < 0.05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.

## **BULGULAR**

Çalışmaya, Temmuz 2002 ve Mayıs 2005 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi Nöroloji Kliniğinde kesin MS tanısı almış olan, akut atak nedeniyle izlenen ve çalışmaya alınma kriterlerini tamamen dolduran 30 RRMS olgusu dahil edildi. Bir olgu, çalışma sırasında kaybedildiği için (akciğer problemlerine bağlı olarak), çalışmaya 29 olgu ile devam edildi.

Bir olguya ulaşılamadığı için, kontrol kanı alınamadı. Üç olgunun başka bir bölgeye taşınması ve üç olgunun da MRG tetkiklerinin yapılamaması nedeniyle, değerlendirme 23 görüntüleme üzerinden gerçekleştirildi.

Çalışmaya dahil edilen MS olgularının demografik özellikleri, klinik ve MRG bulguları Tablo 3'te görülmektedir.

**Tablo 3:** MS olgularının demografik özellikleri, EDSS ve MRG bulguları (n=29)

Kadın (%)	20 (%69)
Erkek (%)	9 (%31)
Yaş Ortalaması $\pm$ SD	32.7 $\pm$ 9.7
Yaş Aralığı	18-53
Hastalık Süresi (yıl)	4.9 $\pm$ 4.4
EDSS (atak döneminde)	2.5 (1.0-5.0)
EDSS (remisyon döneminde) (n=28)	1.0 (0-3.5)
Kranial MRG'de Kortikal Atrofi olan (n=23)	%48 (11/23)
Kranial MRG'deki Plak Sayısı (n=23)	10 (2-25)

EDSS: Kurtzke's Expanded Disability Status Scale

MRG: Magnetik Rezonans Görüntüleme

MS ve kontrol gruplarında bulunan olguların yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel fark yoktu (Tablo 4).

**Tablo 4:** MS ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı

Değişkenler	MS (n=29)	Kontrol (n=30)	p
Yaş (ortalama $\pm$ SD)	32.7 $\pm$ 9.7	33 $\pm$ 7.8	>0.05
Cinsiyet, Kadın, n (%)	20 (%69)	20 (%66.7)	>0.05

MS: Multipl Skleroz

MS olgularının atak dönemindeki sitokin düzeyleri ile kontrol grubunun sitokin düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark bulunamadı. IL-12 düzeyleri, MS grubunda kontrol grubundan daha yüksek bulundu, ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.158). MS olgularında ölçülen TNF- $\alpha$  düzeyleri, kontrol grubundakinden daha düşük bulundu, ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.156) (Tablo 5).

**Tablo 5:** MS (atak döneminde) ve kontrol grubunun sitokin düzeyleri

Sitokinler (Ortalama $\pm$ SD)	MS (n=29)	Kontrol (n=30)	p
NO ( $\mu\text{mol/L}$ )	82.23 $\pm$ 61.77	87.58 $\pm$ 45.69	>0.05
TNF- $\alpha$ (pg/mL)*	6.5 (1.4-42.0)	15.8 (1.1-45.0)	>0.05
IL-12 (pg/mL)	76.07 $\pm$ 41.95	67.13 $\pm$ 32.76	>0.05
VCAM-1 (ng/mL)*	35 (10-75)	32 (13-74)	>0.05

\*Ortanca (minimum-maksimum).

NO: Nitrik Oksit, TNF- $\alpha$ : Tümör Nekrozis Faktör- $\alpha$ , IL-12: İnterlökin-12, VCAM-1: Vascular Cellular Adhesion Molecule-1.

MS olgularında atak dönemindeki NO düzeyleri, remisyon döneminden belirgin olarak daha yüksekti (p=0.018). Diğer sitokinlerin atak ve remisyon dönemlerindeki düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark yoktu (Tablo 6). Serum IL-1 ve IL-13 düzeyleri hiç ölçülemezken, IL-10 %9 ve TGF- $\beta$  ise %11 oranında tespit edilebildi.

**Tablo 6:** MS olgularının atak ve remisyon dönemlerindeki sitokin düzeyleri

Sitokinler (Ortalama $\pm$ SD)	Atak (n=29)	Remisyon (n=28)	p
NO ( $\mu\text{mol/L}$ )	82.23 $\pm$ 61.77	55.66 $\pm$ 36.24	<0.05
TNF- $\alpha$ (pg/mL)*	6.5 (1.4-42.0)	6.0 (1.2-90)	>0.05
IL-12 (pg/mL)	76.07 $\pm$ 41.95	76.68 $\pm$ 48.86	>0.05
VCAM-1 (ng/mL)*	35 (10-75)	42 (17-75)	>0.05

\*Ortanca (minimum-maksimum)

Olguların hem atak hem de remisyon dönemlerindeki EDSS'leri ile sitokin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 7).

**Tablo 7:** MS grubunda atak ve remisyon dönemlerindeki EDSS ile sitokin düzeylerinin korelasyonu

Sitokinler	Atak dönemi (n=29)		Remisyon dönemi (n=28)	
	r	p	R	p
NO	-0.037	p>0.05	0.179	p>0.05
TNF- $\alpha$	-0.056	p>0.05	0.198	p>0.05
IL-12	-0.097	p>0.05	-0.181	p>0.05
VCAM-1	0.134	p>0.05	0.114	p>0.05

Olguların MRG'lerindeki atrofi ve plak sayısı ile atak dönemindeki sitokin düzeyleri arasında istatistiksel olarak ilişki bulunamadı. MRG'deki atrofi ile serum VCAM-1 düzeyleri arasında pozitif bir ilişki vardı, ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.084) (Tablo 8).

**Tablo 8:** MS grubunda MRG'deki atrofi ve plak sayısı ile sitokin düzeylerinin korelasyonu (n=23)

Sitokinler	MRG'de atrofi		MRG'deki plak sayısı	
	r	p	R	p
NO	0.075	p>0.05	0.289	p>0.05
TNF- $\alpha$	0.066	p>0.05	-0.075	p>0.05
IL-12	0.250	p>0.05	-0.006	p>0.05
VCAM-1	0.368	p>0.05	0.027	p>0.05

Olguların atak ve remisyon dönemindeki EDSS'leri ile MRG'deki atrofi ve plak sayısı arasında istatistiksel olarak ilişki bulunamadı. MRG'deki atrofi ile remisyon dönemindeki EDSS arasında pozitif bir ilişki vardı, ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.075$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9:** MS grubunda atak ve remisyon dönemindeki EDSS ile MRG'deki atrofi ve plak sayısının korelasyonu (n=23)

EDSS	MRG'de atrofi		MRG'deki plak sayısı	
	r	p	R	p
Atak dönemi	-0.085	$p>0.05$	-0.185	$p>0.05$
Remisyon dönemi	0.379	$p>0.05$	-0.051	$p>0.05$



## TARTIŞMA

MS'in nedeni bilinemediği gibi, altta yatan patogenez de belli değildir. Ancak MS lezyonlarının histolojik görünümü, genetik bilgiler, hastalığın EAE'ye benzerliği, immünomodülatör ve immünosupresif tedaviye verdiği yanıt, MS'in miyeline spesifik aktif CD4+ Th hücrelerinin etkin rol oynadığı otoimmün bir hastalık olduğu fikrini desteklemektedir (14,22,49).

Bu çalışmada MS'in immünopatogenezinde rol aldığı düşünülen NO ve çeşitli sitokinlerin düzeyleri, atak ve remisyon dönemlerinde araştırıldı. Bulgular birbirleriyle ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı, ayrıca sitokin düzeyleri ile MRG bulgularının korelasyonu da değerlendirildi. Atak dönemindeki NO düzeyleri, remisyon döneminden belirgin olarak daha yüksek bulundu.

Daha önce yapılan çalışmalarda makrofaj, mikrogliya ve astrositlerce fazla miktarda üretilen NO'nun, MS'deki demiyelinizan lezyonların patogenezinde önemli rolü olduğu gösterilmiştir (50-52). Sarchielli ve ark (7) nin yaptığı bir çalışmada, MRG'de aktif lezyonu olan olguların serumlarındaki NO düzeyi, aktif lezyonu olmayanlara göre belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur. Aktif lezyonu olmayan olgular ile kontrol grubu arasında belirgin bir fark görülmemiştir, ayrıca klinik olarak atak görülen olgulardaki NO düzeylerinin de daha yüksek olduğu ve NO artışının, atağın erken dönemlerinde daha fazla olduğu anlaşılmıştır. Sonuç olarak, çalışmalarında NO üretiminin proinflamatuvar sitokin üretimi ile orantılı bulunması nedeniyle, NO'nun MS olgularında periferel kandaki mononükleer hücre

aktivasyonunun ve hatta hastalık aktivitesinin bir belirleyicisi olarak kullanılabileceği açıklanmıştır.

Danilov ve ark (4), NO düzeylerinin hastalık aktivitesi ile korele olarak atak dönemlerinde arttığını göstermişlerdir. Aynı şekilde başka bir çalışmada RRMS olgularında hastalığın atak dönemlerinde NO metabolit (nitrat ve nitrit) düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (9). Bizim çalışmamızda da NO düzeyleri hastalığın aktif olduğu dönemlerde daha yüksek bulundu. Literatürde de benzer yayınlar olması nedeniyle, hastalık aktivitesinin ve tedaviye verilen yanıtın takibinde NO düzeyi tayini, önemli ipuçları verebilir.

Speciale ve ark (5) nin yaptıkları bir çalışmada, NO'nun MS patogenezindeki muhtemel rolünü araştırmak için, RRMS olgularında atak ve remisyon dönemlerinde ve kontrol grubunda BOS'da NO düzeyleri araştırılmış, hem atak hem de remisyon döneminde MS olgularının BOS'larında kontrol grubuna kıyasla daha fazla NO olduğu görülmüştür. Üç grup arasındaki KBB indeksi değerlerinde belirgin bir farklılık olmadığı için, MS patogenezinde NO'nun önemli rolü olduğu belirtilmiştir. Nazliel ve ark (53) nin yaptığı çalışmada MS olgularında serum NO metabolit düzeyleri, kontrol grubuna kıyasla belirgin olarak yüksek bulunmuş, ancak NO metabolit düzeyleri ile EDSS ve hastalık süresi arasında ilişki gösterilememiştir ve NO'nun MS patogenezinde rolü olduğu, ancak altta yatan mekanizmaların anlaşılabilmesi için daha çok çalışmaya gereksinim duyulduğu belirtilmiştir.

Yüceyar ve ark (6) nin yaptığı bir çalışmada, MS olgularında BOS ve serum NO metabolit düzeyleri, kontrol grubundan daha yüksek bulunmuş, ayrıca MS olgularındaki NO metabolit düzeylerinin, BOS'da seruma göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Nitrat ve nitrit gibi yüklü anyonlar KBB'yi kolaylıkla geçemezler, bu da MS'deki asıl patolojik inflamatuvar olayların SSS'de olduğunu göstermektedir.

NO ve onun çok reaktif ürünü olan peroksinitrit, MS'de nöronal ve oligodendrosit hasarının nonspesifik inflamatuvar aracısı olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda, demiyelinizan hastalıklarda ve inflamatuvar nörolojik hastalıklarda NO metabolit düzeylerinin, sağlıklı kontrol grubuna ve noninflamatuvar nörolojik hastalığı olanlara göre daha yüksek olduğu anlaşılmıştır. Bu çalışmalar, MS başta olmak üzere SSS'nin inflamatuvar hastalıklarının immünopatogenezinde NO'nun önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. Serum NO metabolit düzeyi, MS'de hastalık aktivitesini gösteren muhtemel bir belirleyici olarak uygun aday

olabilir. Ancak, bu çalışmalarda örnekler alınırken MS olguları atak döneminde olmadıkları için, NO metabolitleri ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki ile ilgili yorum yapılmamıştır (8,52).

SSS'de inflamasyon durumunda TNF- $\alpha$  ve INF- $\gamma$  gibi sitokinlerin uyarımıyla, astrosit ve glial hücrelerden bol miktarda NO salınımı olmaktadır. NO metabolit düzeylerinin ölçülmesi, NO üretimi hakkında bilgi vermektedir (4,8). Bir çalışmada, MS'in bütün tiplerinde NO düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek bulunmuş, çalışma sonucunda NO'nun MS patogenezinde rol aldığı ve NO metabolitlerinin de hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde MRG bulgularını tamamlayan bir laboratuvar tetkiki olarak kullanılabilceği belirtilmiştir (4).

Çalışmamızda önceki çalışmalarla uyumlu olarak, atak dönemindeki NO düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Ancak MS olgularındaki NO düzeyleri, kontrol grubuyla kıyaslandığında belirgin bir farklılık tespit edilememiştir. Benzer şekilde, bir çalışmada MS olgularında BOS ve serum NO metabolit düzeyleri, kontrol grubuyla belirgin farklılık göstermemiş, hatta daha düşük düzeyde bulunmuş, nitrat düzeyleri ile hastalığın başlangıç yaşı ve hastalık süresi arasında ilişki gösterilememiştir (54). Literatürde çelişkili sonuçların bildirildiği başka çalışmalar da vardır (55). Bu çalışmalarda NO veya metabolitlerinin kontrol grubundan daha yüksek düzeyde bulunamamasının nedeni, daha az sensitif metotların kullanılması, MS olgularının remisyonda olması, kontrol grubunun sağlıklı olmaması veya teknik hatalara bağlı olabilir. Ayrıca plazmadaki NO düzeyleri, diyetle ilgili olarak değişiklik gösterebilmektedir (4,53). Çalışmamızda NO düzeylerinin atak dönemde remisyon döneminden daha yüksek bulunması, teknik hata olasılığını ortadan kaldırmaktadır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında NO düzeylerinde belirgin bir farklılığın görülmemesi, beslenme alışkanlıklarına veya halihazırdaki olanaklarla saptanamayan başka faktörlere bağlı olabilir.

Periferel kandaki aktive olmuş T hücrelerinin endotelden SSS'ye geçişinde ve hücre adezyonunda VCAM-1 ve diğer adezyon molekülleri rol alırlar. Daha sonraki basamaklarda proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokin salınımı olmaktadır. Bu çalışmada, MS'de hastalık aktivasyonunu veya tedaviye yanıtı takip etmede kullanılabilcek muhtemel belirleyiciler olan TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-10, IL-12, IL-13, TGF- $\beta$  ve VCAM-1 düzeyleri, ELISA yöntemiyle atak ve remisyon dönemlerinde araştırıldı. IL-12 düzeyleri MS olgularında kontrol grubundan daha yüksekti, ancak

bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. İki grup arasında TNF- $\alpha$  ve VCAM-1 düzeyleri bakımından da belirgin bir farklılık yoktu. IL-12 yüksekliği, literatürdeki birçok yayın ile uyumluydu, ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Adezyon moleküllerinin BOS ve serum düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada, MS olgularında BOS VCAM-1, ICAM-1 ve E-selectin düzeyleri diğer gruplardan daha yüksek bulunmuş, ancak aynı artış serumda gösterilememiştir. Bu sonuçlar, adezyon moleküllerinin BOS'da lokal olarak üretildiğini ve endotel aktivasyonunun MS'in alevlenmesinde önemli yeri olduğunu göstermektedir (56).

Akut ve kronik MS lezyonlarının her ikisinde de endotel hücrelerinde, ICAM-1 ve VCAM-1 düzeylerinin fazla miktarda olduğu gösterilmiştir (57-61). Giovannoni ve ark (62) nın yaptığı çalışmada MS olgularında serum ICAM-1 düzeyleri kontrollerden daha yüksek bulunmuş, özellikle hastalığı progresyon gösterenlerde bu yüksekliğin daha belirgin olduğu açıklanmıştır. VCAM-1 düzeylerinde ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış gözlenmiştir. Sonuç olarak, MS'de hastalık aktivitesini gösteren bir belirleyici olarak ICAM-1'in kullanılabileceği, fakat VCAM-1'in bu amaçla kullanılamayacağı söylenmiştir. Ancak Flachenecker ve ark (63) ise, farklı tipteki MS olguları ile sağlıklı kontroller arasındaki serum ICAM-1 düzeylerinde belirgin fark saptamamışlar ve ICAM-1'in MS'in uzun dönem aktivitesini gösteren güvenli bir belirleyici olamayacağını belirtmişlerdir.

Literatürde serum proinflatuar sitokin düzeylerinin, MS olgularında sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (64-68). Özellikle IL-12 düzeylerinin hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu, IL-12 üretimini azaltan tedavilerin MS'de faydalı olabileceği ve IL-12 düzeylerinin hastalığın monitorizasyonunda kullanılabileceği belirtilmiştir (65,67).

Aktif hastalığı olan MS olgularında BOS ve serum TNF- $\alpha$  düzeylerinin, hastalığı remisyonda olanlara ve kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (36,69-71). BOS TNF- $\alpha$  düzeyleri, serum düzeylerinden belirgin olarak daha yüksek bulunmuş ve sonuç olarak yüksek TNF- $\alpha$  düzeyinin, hastalığın progresyonu ve KBB hasarı ile ilişkili olabileceği söylenmiştir (69). Ayrıca, MS olgularının BOS ve serumlarında diğer proinflatuar sitokin düzeylerinin de sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (18,36,70-72). Bu nedenle, T hücre aktivasyonunu ve proinflatuar sitokin üretimini azaltan

tedavilerin (IFN- $\beta$  ve immünoşpresif ajanlar gibi) MS hastalarında faydalı olabileceği düşünölmektedir (38,73,74).

Polymerase Chain Reaction (PCR) tekniği ile MS olgularında atak dönemlerinde proinflatuar, remisyon dönemlerinde de antiinflatuar sitokin düzeylerinde artma olduğu gösterilmiştir (75-77). Rieckmann ve ark (11), aynı teknikle atak dönemlerinde proinflatuar sitokin düzeylerinin arttığını, antiinflatuar sitokin düzeylerinin ise azaldığını göstermişlerdir. Sonuçta hastalık aktivitesi ile ilişkili olan sitokin düzeylerindeki değışikliklerin, hastalığın immünolojik durumu ile ilgili bilgiler verebileceği, bu sitokinlerin yapılacak çalışmalarda değerli parametreler olarak kullanılabilceği ve kan örneklerinde sitokin mRNA profilinin PCR tekniği ile kantitatif analizinin, gelecekte MS tedavisinde hastalık aktivitesinin monitorize edilmesinde kullanılabilceği belirtilmiştir.

Çalışmamızda atak dönemindeki TNF- $\alpha$ , IL-12 ve VCAM-1 düzeyleri ile remisyon dönemi arasında belirgin bir farklılık bulunamadı. Ayrıca MS olgularında ölçölen TNF- $\alpha$  düzeyleri, kontrol grubundan biraz daha düşük bulundu, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sonuçlarımızın daha önceki çalışmalarla çelişkili olması, farklı metot uygulanmasına bağlı olabilir. Ayrıca bizim çalışmamızdaki gibi çelişkili sonuçların bulunduğu çalışmalar da vardır (49,78). Rudick ve ark (79) nın yaptığı çalışmada hastalığı aktif olan MS olgularında TNF- $\alpha$  düzeyleri, hastalığı aktif olmayanlardan daha düşük iken, IL-1 ise, hiç tespit edilememiştir. Başka bir çalışmada MS olgularında BOS'daki antiinflatuar sitokin düzeyleri sağlıklı kontrollerden ve diğer nörolojik hastalığı olan gruptan daha fazla bulunmuştur (12). Kouwenhoven ve ark (68) nın yaptıkları çalışmada MS olguları ile sağlıklı kontrol grubu serum TNF- $\alpha$  ve IL-10 düzeyleri arasında belirgin bir fark bulunamamış ve daha önceki çalışmalarla olan bu farklılığın, farklı metodolojik yaklaşıma ve uygulanan metotların sensitivitesine bağlı olduğu belirtilmiştir.

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, RRMS olgularında IFN- $\beta$  tedavisi öncesi ve sonrasında BOS ve serumda IL-10 ve IL-12 düzeyleri araştırılmış, tedaviye yanıt veren ve vermeyen olgular karşılaştırılmıştır. Tedavi öncesinde IL-10 düzeyleri daha düşük iken (özellikle tedaviye yanıt veren grupta), IL-12 düzeylerinde fark bulunmamış, bununla birlikte iki grup arasındaki sitokin düzeylerinde genel olarak farklılıklar olduğu gözlenmiştir. Sonuçta proinflatuar ve antiinflatuar sitokin sistemlerinin düzenlenmesinin olguların genetik özelliklerine bağlı olarak

değişebileceği ve bu değişkenliğin de her olguda farklı sitokin düzeyine neden olabileceği belirtilmiştir (80). Başka bir çalışmada olguların bir kısmında IL-10 düzeylerinin daha düşük ve IFN tedavisine yanıtın daha iyi olduğu tespit edilmiş, IL-10 üretiminin olguların genetik özelliklerine göre değişiklik gösterdiği ve bunun da tedaviye (IFN- $\beta$ ) verilen yanıtı etkileyebileceği belirtilmiştir (81). Çalışmamızda NO, TNF- $\alpha$ , IL-12 ve VCAM-1 düzeylerinde MS ile kontrol grubu arasındaki farkın belirgin olmaması da aynı şekilde çalışmaya alınan olguların farklı genetik özelliklerine bağlı olabilir.

MS olgularında atak dönemindeki proinflamatuvar sitokin düzeyleri, remisyondaki olgulara ve kontrol grubuna kıyasla daha fazla iken, antiinflamatuvar sitokin düzeylerinin daha az olduğu ve tedavi sonrasında proinflamatuvar sitokinlerde azalma olurken, antiinflamatuvar sitokinlerde ise artış olduğu gösterilmiştir (7,64,65). Carrieri ve ark (82), MS olgularında remisyon dönemindeki TGF- $\beta$  düzeylerinin, atak döneminden belirgin olarak daha fazla olduğunu ve TGF- $\beta$  ile ICAM-1 düzeyleri arasında ters ilişki bulunduğunu göstermişlerdir. Bertolotto ve ark (83) nın yaptığı çalışmaya göre de TGF- $\beta$  düzeylerinin MS'de hastalık aktivitesinin bir göstergesi olabileceği anlaşılmaktadır.

Bu konuda çelişkili sonuçlar da olmasına rağmen, birçok çalışmada antiinflamatuvar sitokinlerin hastalığın aktif safhasında azalırken, remisyon döneminde ise arttığı gösterilmiştir (12,30,70). Sonuç olarak da antiinflamatuvar sitokinlerin koruyucu etkilerinin olmasından dolayı, MS tedavisinde bu sitokinlerin yapımını artıran tedavilerin (IFN- $\beta$  gibi) etkili olabileceği söylenmektedir (3,73,74). MS de dahil bir çok inflamatuvar SSS hastalığının immünopatogenezinde proinflamatuvar sitokinler yer aldığı için, gelecekte bu hastalıklarının tedavisinde antisitokin antikörler veya sitokin reseptör antagonistleri gibi yeni tedavi seçenekleri ümit verici olacaktır (35).

MS'de inflamatuvar moleküller için hastalığın veya hastalık aktivitesinin periferik belirleyicileri oldukları söylenebilir, ancak MS için uygun olan belirleyiciler henüz belirlenmemiştir. Bu moleküllerin karakteristik özellikleri (kısa ömürlü olmaları, otokrin ve parakrin etki göstermeleri gibi), uygulanan metodolojilerin güvenilir olmaması (farklı tekniklerle, farklı sonuçlar elde edilmektedir), örneklerin saklanma ve çalışılma koşullarının sonuçları çok etkilemesi ve serum örneklerinin

SSS'yi tam yansıtamaması gibi nedenlerden dolayı, sitokinlerin henüz uygun immünolojik belirleyiciler olmaları konusu kuşkuludur (18).

Altıntaş ve ark (28), MS'in immünolojik ve klinik sürecinde önemli rol oynadığı düşünülen proinflamatuvar sitokinlerden, sadece IL-1 ile hastalık aktivitesi arasında ilişki bulmuşlar, BOS ve serumda TNF- $\alpha$  tespit edememişlerdir. BOS IL-2 düzeyleri, MS ve kontrol grubunda anlamlı farklılık göstermezken, IFN- $\gamma$  düzeylerinin kontrol grubundan daha düşük olduğu görülmüştür. Aynı şekilde BOS ve serumda farklı sitokinlerin ELISA yöntemiyle düşük düzeylerde tespit edildiği yada hiç tespit edilemediği başka çalışmalar da mevcuttur (79,84-86). Sonuçta ELISA yöntemiyle ölçülen sitokinlerin hastalık aktivitesini gösteren bir belirleyici olarak kullanılamayacağı belirtilmiştir.

Çalışmamızda serumda IL-1 ve IL-13 düzeyleri ELISA yöntemiyle hiç ölçülemezken, IL-10 %9 ve TGF- $\beta$  ise %11 oranında tespit edilebildi. Sitokin düzeylerinin ölçülememesinin nedeni, daha önceki çalışmalarda da söylendiği gibi sitokinlerin çözünebilir formda salınmaması veya ELISA yöntemiyle bu sitokinlerin tespit edilememesi olabilir (85,87). Sitokinlerin plazmadaki yarı ömürlerinin çok kısa olması ve dolaşıma salınınca hemen reseptörlerine bağlanmaları nedeniyle, vücut sıvılarındaki sitokin düzeylerinin ölçülmesi çok zordur. Bu nedenle, BOS veya serum mononükleer hücrelerinde sitokin mRNA ekspresyonu düzeylerinin ölçülmesi daha güvenilir sonuçlar verebilir (12). Hastalık aktivitesi ile farklı sitokinlerin mRNA ekspresyonu düzeyleri arasında uyumlu sonuçların görüldüğü çalışmalarda bu durum görülmektedir (11,75,76,83,87).

Çelişkili sonuçlar elde edilmesinin muhtemel nedenlerinden biri de MS lezyonlarının patogenezinin, saf Th1 aracılı otoimmün hastalıktan daha karmaşık olması sayılabilir (14). Th1 hücrelerinden başka hücreler de inflamatuvar olaya katılıyor olabilir. CD4+ T hücreleri, çoğunlukla perivasküler bölgede yerleşirken, CD8+ T hücreleri aktif miyelin hasarının olduğu MS lezyonlarında daha fazla bulunmaktadır. PCR tekniği ile yapılan çalışmalarda CD8+ T hücrelerinin daha yaygın olduğu gösterilmiştir (88). Ayrıca MS lezyonlarındaki aksonal hasarın, CD4+ T hücrelerinden ziyade, CD8+ T hücreleri ve makrofajlarla daha ilişkili olduğu gösterilmiştir (89).

İnflamatuvar hücrelerin ve özellikle T hücrelerinin aktif demiyelinizasyon alanında her zaman bulunmadığı ve sürekli inflamasyonun kronik MS lezyonlarının

tipik özelliği olduğu, nöropatolojik çalışmalarda gösterilmiştir. Bununla birlikte, MS'de T hücrelerine yönelik tedavilerin etkilerinin sınırlı olması da T hücre aracılı immünolojik olayların, MS patogenezindeki tek olay olmadığını desteklemektedir (14).

Bu çalışmada MS olgularında atak dönemindeki NO düzeyleri, remisyon döneminden belirgin olarak yüksek bulundu, ancak NO düzeyleri ile EDSS arasında ilişki bulunamadı. Literatürde benzer sonuçların elde edildiği başka çalışmalar da vardır (8,53). Giovannoni ve ark (90) nın yaptığı bir çalışmada, MS olgularında serumda VCAM-1, ICAM-1, NO metabolitleri ve TNF- $\alpha$  düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki araştırılmıştır. NO metabolitleri, 18 ay boyunca tek atak geçiren veya hiç atak geçirmeyen olgularda multipl atak geçirenlerden daha fazla iken, diğer inflamatuvar belirleyicilerin hiçbirisi ile hastalığın seyri, atak sıklığı ve hastalık progresyonu arasında bir ilişki gösterilememiştir.

Bu çalışmada sitokin düzeyleri ile EDSS arasında bir ilişki gösterilemedi. Ancak sitokinler ile hastaların kliniği arasındaki ilişkinin gösterildiği çalışmalar mevcuttur ve bu çalışmalardan birisinde hastalığı iyi seyirli olan ve minimum özürüllüğü olan olgularda TGF- $\beta$ 'nin daha fazla üretildiği gösterilmiştir (91). Başka bir çalışmada IFN- $\gamma$  düzeyleri ile EDSS arasında pozitif ilişki, TGF- $\beta$  düzeyleri ile EDSS arasında ise negatif ilişki olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak, IFN- $\gamma$  inhibisyonu veya TGF- $\beta$  aktivasyonu yapan tedavilerin MS'de kullanılabileceği ve ayrıca MS olgularında kullanılan ilaçların, TGF- $\beta$  ekspresyonu üzerine olan etkilerinin bilinmesi ve olumsuz etkilerinin olmamasının gerektiği belirtilmiştir (12).

MS'de hastalık aktivasyonunu saptamada MRG'nin büyük katkısı vardır. Bu çalışmada olguların MRG'lerindeki plak sayısı ve kortikal atrofi ile serum NO, VCAM-1 ve sitokin düzeyleri arasında ilişki bulunamadı. Giovannoni ve ark (9,62) nın yaptığı iki çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiştir. Başka çalışmalarda da NO ve çeşitli sitokin düzeyleri ile MRG aktivitesi ve MRG'deki atrofi arasında ilişki bulunamamıştır (6,76,90). Aynı şekilde Filippi ve ark (92) nın yaptığı bir çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiş ve MRG'nin MS'de beyindeki yapısal değişiklikleri göstermede çok faydalı olduğu, ancak hastalığın immünolojik durumunu gösteremeyeceği belirtilmiştir. Ayrıca bazen MRG'de aktif lezyon olmasına rağmen, klinik olarak neden atak gelişmediği bilinmemektedir, ancak lezyonun klinik olarak



sessiz bir alanda olabileceği veya SSS'deki inflamasyonun farklı bir özelliğine bağlı olabileceği düşünülmektedir (4).

Bu sonuçların aksine, MRG bulguları ile immünolojik parametreler arasında ilişki olduğunu gösteren başka çalışmalar mevcuttur (86,93). Sarchielli ve ark (7) da NO ve proinflamatuvar sitokin düzeyleri ile MRG aktivitesi arasında pozitif ilişki olduğunu göstermişlerdir.

Kantitatif MRG ölçümleri, MS'de tedavinin takibinde bir belirleyici olarak kullanılabilir, fakat bunun için hastalık seyrinin erken dönemlerden itibaren uzun süreli izlenmesi gerekmektedir. Sailer ve ark (94) nın yaptığı çalışmada, 10 yıl takip edilen MS olgularında, MRG'deki toplam lezyon yükünün EDSS ile belirgin ilişkili olduğu görülmüştür. Hastalığın erken dönemlerindeki MRG'de tespit edilen T2 ağırlıklı görüntülerdeki patolojik değişikliklerin miktarı, hastalığın klinik seyrinin ve ilerideki özürülük derecesinin tahmin edilmesini sağlamaktadır.

Bu çalışmada hastaların MRG'lerinde %48 oranında atrofi tespit edildi, ancak atrofi derecesi ile EDSS arasında korelasyon yoktu. Benzer şekilde Filippi ve ark (95) nın MRG ile EDSS'yi korele eden çalışmalarında, MS olgularında serebral volümün daha düşük olduğu görülmüş, fakat bununla EDSS arasında belirgin bir ilişki bulunmamıştır.

Grimaud ve ark (44) nın yaptığı bir MRG çalışmasında, 15 MS olgusundaki beyin lezyonları dokuz MRG parametresi ile incelenmiş ve EDSS'leri belirlenmiştir. Lezyonların büyüklüğünü ve patolojisini gösteren dört parametre (Proton Dansite toplam lezyon yükü, MTI, Hesaplanmış T1 ve T1 hipointens lezyon yükü) ile EDSS arasında kuvvetli ilişki olduğu görülmüştür. Bu tür parametreler MS'de tedavinin takibinde faydalı olabilir, ancak bu tekniklerin pratikte kullanılabilmesi için daha geniş çalışmalar yapılmalıdır.

Birden fazla MRG parametresinin beraber kullanılması, klinik durum hakkında muhtemelen daha fazla tahmini bilgi verecektir ve bu amaçla Difüzyon MRG ve MRS gibi yeni teknikleri içeren çalışmalar yapılmaktadır. Bu teknikler, miyelin ve akson bütünlüğü hakkında detaylı bilgiler vererek ve atrofının ölçülmesini sağlayarak, özürülük hakkında daha objektif ipuçları sergilemektedir (44).

MS'in tanısında MRG'nin çok önemli rolü vardır ve klinik çalışmalarda tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde paraklinik ölçüm olarak kullanılmaktadır.

MRG takibinin klinik takibe iki üstünlüğü, daha objektif ve patolojik olaylara daha duyarlı olmasıdır. Ancak bunlara rağmen, MS’de klinik ile MRG bulguları arasındaki korelasyon zayıftır. Bazen fazla sayıda lezyona rağmen, minimal semptom görülürken, bazen de birkaç lezyon daha fazla özürülülüğe neden olabilmektedir. Bu nedenle, hastalık aktivitesini belirlemek ve hastalığın gelişimini daha iyi anlamak için, MRG sensitivitesini artıracak yeni MR teknikleri üzerinde çalışılmaktadır (44,95,96).

Bu çalışmada MRG bulguları ile EDSS ve sitokin düzeyleri arasında direkt bir ilişkinin gösterilmesi çok zordur. Çünkü daha önce yapılan çalışmaların çoğunda, atak ve remisyon dönemlerinde kontrastlı MRG veya değişik zamanlarda MRG takipleri yada daha farklı görüntüleme teknikleri gibi MS görüntülenmesinde değerli bilgiler verebilecek yöntemler uygulanmıştır (44,94,95). Bu çalışmada ise, sadece kortikal atrofi ve toplam plak sayısı araştırılabilmektedir. Bununla birlikte, çalışmamızda MS olgularında MRG’de %48 gibi bir kortikal atrofinin gösterilmiş olması, son zamanlarda literatürlerde sıkça tartışılan, MS’in aynı zamanda aksonal yitime de neden olan dejeneratif bir beyin hastalığı olduğunun göstergesi olarak kabul edilebilir. Fakat, özürülülüğün SSS’de multipl fonksiyon kaybını gösteren toplam lezyon yükü ile ilişkili olduğu da söylenmektedir (12). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, MS’de klinik disfonksiyona neden olan potansiyel etken olarak NAWM üzerinde durulmaktadır. MTI gibi global analiz metotları, NAWM’deki lezyonları ve değişiklikleri göstermektedir (44). Bu çalışmada ve aynı sonuçların elde edildiği diğer çalışmalarda MRG ile EDSS arasında ilişki bulunamaması, bu tür nedenlere bağlı olabilir.

Çalışmamızda MRG’deki toplam lezyon sayısı ile EDSS arasında ilişki bulunamamıştır. Olguların izlem süresi, böyle bir ilişkinin varlığını kanıtlayabilmemiz için oldukça kısa görünmektedir. Çünkü MS’de özürülülük, aylardan ziyade yıllar içinde gelişen bir durumdur. Bu nedenle, bu çalışmada MRG anormalliği ile EDSS arasında bir ilişki bulunamadığını söylemek, ileride böyle bir bulgunun çıkmayacağı anlamını taşımamalıdır. Belki bu olgular 5-10 yıl gibi uzun süreli izlenirse, böyle bir ilişki saptanabilecektir.

Çalışmamızda akut atak döneminde NO düzeylerinde artış olduğu görüldü. Bu bulgudan hareketle MS tedavisinde NO salınımını önleyen tedavi yöntemlerinin yararlı olabileceği sonucuna varabiliriz. Fakat MS, günümüzde etyopatogenezi

sadece bir faktöre indirgenemeyecek, oldukça kompleks immün mekanizmaların, çevresel ve genetik etmenlerin rol oynadığı, ilginç bir hastalık olarak halen gizemini korumaktadır. Bu nedenle, sadece bu açıdan yapılan bir tedavi yaklaşımı yetersiz kalacaktır. Fakat bu çalışmada elde edilen sonuçların, bu konu ile ilgili yapılacak diğer çalışmalara ışık tutacağını rahatlıkla söyleyebiliriz.

## SONUÇLAR

- 1- MS olgularında atak dönemindeki NO düzeyleri, remisyon döneminden daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Atak dönemindeki TNF- $\alpha$ , IL-12 ve VCAM-1 düzeylerinde herhangi bir artış gözlenmedi.
- 2- MS olgularının atak dönemindeki IL-12 düzeyleri, kontrol grubundan daha yüksekti, ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). TNF- $\alpha$ , VCAM-1 ve NO düzeylerinde iki grup arasında belirgin bir fark bulunamadı.
- 3- IL-1, IL-10, IL-13 ve TGF- $\beta$  düzeyleri, hem MS hem de kontrol grubunda ELISA yöntemiyle ölçülebilir düzeyde değildi.
- 4- MS olgularının kranial MRG'lerinde %48 oranında kortikal atrofi gözlemlendi.
- 5- MRG bulguları ile EDSS ve sitokin düzeyleri arasında ilişki bulunamadı. Sitokin düzeyleri ile EDSS arasında da ilişki yoktu.

## KAYNAKLAR

- 1- Mirza M. Multipl Sklerozun etyoloji ve epidemiyolojisi. Erciyes Tıp Dergisi. 2002; 24: 40-7.
- 2- Lewis P. Rowland. Merritt's Neurology. In: James R. Miller (eds), Multiple Sclerosis (10<sup>th</sup> ed). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000, pp. 773-92.
- 3- Bar-Or A, Oliveira EM, Anderson DE, et al. Molecular pathogenesis of multiple sclerosis. J Neuroimmunol. 1999; 100: 252-9.
- 4- Danilov AI, Andersson M, Bavand N, et al. Nitric oxide metabolite determinations reveal continuous inflammation in multiple sclerosis. J Neuroimmunol. 2003; 136: 112-8.
- 5- Speciale L, Sarasella M, Ruzzante S, et al. Endothelin and nitric oxide levels in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. J Neurovirol. 2000; 6 Suppl 2: 62-6.
- 6- Yuceyar N, Taskiran D, Sagduyu A. Serum and cerebrospinal fluid nitrite and nitrate levels in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis patients. Clin Neurol Neurosurg. 2001; 103: 206-11.
- 7- Sarchielli P, Orlicchio A, Vicinanza F, et al. Cytokine secretion and nitric oxide production by mononuclear cells of patients with multiple sclerosis. Neuroimmunol. 1997; 80: 76-86.
- 8- Giovannoni G, Heales SJ, Silver NC, et al. Raised serum nitrate and nitrite levels in patients with multiple sclerosis. J Neurol Sci. 1997; 145: 77-81.
- 9- Giovannoni G, Heales SJ, Land JM, Thompson EJ. The potential role of nitric oxide in multiple sclerosis. Mult Scler. 1998; 4: 212-6.
- 10- Sharief MK. Cytokines in multiple sclerosis: pro-inflammation or pro-remyelination? Mult Scler. 1998; 4: 169-73.

- 11- Rieckmann P, Albrecht M, Kitze B, et al. Tumor necrosis factor-alpha messenger RNA expression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis is associated with disease activity. *Ann Neurol.* 1995; 37: 82-8.
- 12- Link J, Soderstrom M, Olsson T, et al. Increased transforming growth factor-beta, interleukin-4, and interferon-gamma in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1994; 36: 379-86.
- 13- Comi G. Why treat early multiple sclerosis patients? *Curr Opin Neurol.* 2000; 13: 235-40.
- 14- W. Ian McDonald, John H. Noseworthy. Multiple Sclerosis 2. In: Roland Martin, Claudia F. Lucchinetti, W. Brück, (eds). *Immunology, Pathology and Pathogenesis (First ed) Butterworth-Heinemann, Philadelphia 2003, pp. 33-113.*
- 15- Erhan Oğul. Klinik Nöroloji. İçinde: Egemen İdiman, Ö. Faruk Turan, *Demyelinizan Hastalıklar (Birinci baskı). Nobel & Güneş, İstanbul 2002, ss.159-85.*
- 16- Kieseier BC, Hemmer B, Hartung HP. Multiple sclerosis – novel insights and new therapeutic strategies. *Curr Opin Neurol.* 2005; 18: 211-20.
- 17- Walter G. Bradly, Robert B. Daroff, Gerald M. Fenichel, et al. Neurology in Clinical Practice. In: Michael J. Olek, David M. Dawson (eds), *Multiple Sclerosis and Other Inflammatory Demyelinating Diseases of the Central Nervous System (3<sup>rd</sup> ed). Butterworth-Heinemann, Woburn 2000, pp. 1431-65.*
- 18- Gironi M, Bergami A, Brambilla E, et al. Immunological markers in multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2000; 21(4 Suppl 2): 871-5.
- 19- Aeron E Miller, Fred D Lublin, Patricia K Coyle. Multiple Sclerosis in Clinical Practice (First ed) Taylor & Francis Group, London 2003, pp. 1-29, 103-29.
- 20- Hickey WF. The pathology of multiple sclerosis: a historical perspective. *J Neuroimmunol.* 1999; 98: 37-44.
- 21- Revel M. Interferon- $\beta$  in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Pharmacol Ther.* 2003; 100: 49-62.
- 22- Prat E, Martin R. The immunopathogenesis of multiple sclerosis. *J Rehabil Res Dev.* 2002; 39: 187-99.

- 23- Javed A, Reder AT. Therapeutic role of beta-interferons in multiple sclerosis. *Pharmacol Ther.* 2006; 110: 35-56. Epub 2005 Oct 17.
- 24- Constantinescu CS, Wysocka M, Hilliard B, et al. Antibodies against IL-12 prevent superantigen-induced and spontaneous relapses of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol.* 1998; 161: 5097-104.
- 25- Leonard JP, Waldburger KE, Schaub RG, et al. Regulation of the inflammatory response in animal models of multiple sclerosis by IL-12. *Crit Rev Immunol.* 1997; 17: 545-53.
- 26- Kleine TO, Zwerenz P, Graser C, Zofel P. Approach to discriminate subgroups in multiple sclerosis with cerebrospinal fluid (CSF) basic inflammation indices and TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8. *Brain Res Bull.* 2003; 61: 327-46.
- 27- Martino G, Furlan R, Brambilla E, et al. Cytokines and immunity in multiple sclerosis: the dual signal hypothesis. *Neuroimmunol.* 2000; 109: 3-9.
- 28- Altıntaş A, Kantarcı O, Siva A. Multipl Skleroz'da sitokin düzeyleri. *Türk Nöroloji Dergisi.* 2000; 6: 1-9.
- 29- Rohowsky-Kochan C, Molinaro D, Cook SD. Cytokine secretion profile of myelin basic protein-specific T cells in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2000; 6: 69-77.
- 30- Navikas V, Link J, Palasik W, et al. Increased mRNA expression of IL-10 in mononuclear cells in multiple sclerosis and optic neuritis. *Scand J Immunol.* 1995; 41: 171-8.
- 31- Elovaara I, Ukkonen M, Leppakynnas M, et al. Adhesion molecules in multiple sclerosis: relation to subtypes of disease and methylprednisolone therapy. *Arch Neurol.* 2000; 57: 546-51.
- 32- Hohlfeld R. Biotechnological agents for the immunotherapy of multiple sclerosis. Principles, problems and perspectives. *Brain.* 1997; 120: 865-916.
- 33- Arnett HA, Mason J, Marino M, et al. TNF alpha promotes proliferation of oligodendrocyte progenitors and remyelination. *Nat Neurosci.* 2001; 4: 1116-23.
- 34- Lance D. Blumhardt. *Dictionary of Multiple Sclerosis (First ed).* Taylor & Francis Group, London 2004.

- 35- Woodrooffe MN. Cytokine production in the central nervous system. *Neurology*. 1995; 45(6 Suppl 6): 6-10.
- 36- Hauser SL, Doolittle TH, Lincoln R, et al. Cytokine accumulations in CSF of multiple sclerosis patients: frequent detection of interleukin-1 and tumor necrosis factor but not interleukin-6. *Neurology*. 1990; 40: 1735-9.
- 37- Martino G, Poliani PL, Furlan R, et al. Cytokine therapy in immune-mediated demyelinating diseases of the central nervous system: a novel gene therapy approach. *J Neuroimmunol*. 2000; 107: 184-90.
- 38- Schlupe M, van Melle G, Henry H, et al. In vitro cytokine profiles as indicators of relapse activity and clinical course in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 1998; 4: 198-202.
- 39- Siva A, Radhakrishnan K, Kurland LT, et al. Trauma and multiple sclerosis: a population-based cohort study from Olmsted County, Minnesota. *Neurology*. 1993; 43: 1878-82.
- 40- McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001; 50: 121-7.
- 41- Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1996; 46: 907-11.
- 42- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983; 33: 1444-52.
- 43- Poser CM, Brinar VV. Diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2001; 103: 1-11.
- 44- Grimaud J, Barker GJ, Wang L, et al. Correlation of magnetic resonance imaging parameters with clinical disability in multiple sclerosis: a preliminary study. *J Neurol*. 1999; 246: 961-7.
- 45- Clanet M, Berry I. Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 1998; 11: 299-303.



- 46- Berry I, Ranjeva JP, Manelfe C, et al. MRI visualization of multiple sclerosis lesions. *Rev Neurol (Paris)*. 1998; 154: 607-17.
- 47- Arnold DL, Riess GT, Matthews PM, et al. Use of proton magnetic resonance spectroscopy for monitoring disease progression in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1994; 36: 76-82.
- 48- Chofflon M. Recombinant human interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a review of the major clinical trials. *Eur J Neurol*. 2000; 7: 369-80.
- 49- Soldan SS, Alvarez Retuerto AI, Sicotte NL, et al. Dysregulation of IL-10 and IL-12p40 in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2004; 146: 209-15.
- 50- Merrill JE, Ignarro LJ, Sherman MP, et al. Microglial cell cytotoxicity of oligodendrocytes is mediated through nitric oxide. *J Immunol*. 1993; 151: 2132-41.
- 51- Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med*. 1993; 329: 2002-12.
- 52- Giovannoni G. Cerebrospinal fluid and serum nitric oxide metabolites in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 1998; 4: 27-30.
- 53- Nazliel B, Taşkıran D, Irkeç C, et al. Serum nitric oxide metabolites in patients with multiple sclerosis. *J Clin Neurosci*. 2002; 9: 530-2.
- 54- de Bustos F, Navarro JA, de Andres C, et al. Cerebrospinal fluid nitrate levels in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 1999; 41: 44-7.
- 55- Drulovic J, Dujmovic I, Mesáros S, et al. Raised cerebrospinal fluid nitrite and nitrate levels in patients with multiple sclerosis: no correlation with disease activity. *Mult Scler*. 2001; 7: 19-22.
- 56- Dore-Duffy P, Newman W, Balabanov R, et al. Circulating, soluble adhesion proteins in cerebrospinal fluid and serum of patients with multiple sclerosis: correlation with clinical activity. *Ann Neurol*. 1995; 37: 55-62.
- 57- Bo L, Peterson JW, Mork S, et al. Distribution of immunoglobulin superfamily members ICAM-1, -2, -3 and the beta integrin LFA-1 in multiple sclerosis lesions. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1996; 55: 1060-72.

- 58- Brosnan CF, Cannella B, Battistini L, Raine CS. Cytokine localization in multiple sclerosis lesions: correlation with adhesion molecule expression and reactive nitrogen species. *Neurology*. 1995; 45(6 Suppl 6): 16-21.
- 59- Cannella B, Raine CS. The adhesion molecule and cytokine profile of multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol*. 1995; 37: 419-21.
- 60- Sobel RA, Mitchell ME, Fondren G. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in cellular immune reactions in the human central nervous system. *Am J Pathol*. 1990; 136: 1309-16.
- 61- Washington R, Burton J, Todd RF, et al. Expression of immunologically relevant endothelial cell activation antigens on isolated central nervous system microvessels from patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1994; 35: 89-97.
- 62- Giovannoni G, Lai M, Thorpe J, et al. Longitudinal study of soluble adhesion molecules in multiple sclerosis: correlation with gadolinium enhanced magnetic resonance imaging. *Neurology*. 1997; 48: 1557-65.
- 63- Flachenecker P, Jung S, Rieckmann P, et al. sICAM-1 is not a marker for disease activity in the relapse-free interval of multiple sclerosis--a cross-sectional pilot study. *J Neurol*. 2002; 249: 1001-3.
- 64- Trabattoni D, Ferrante P, Fusi ML, et al. Augmented type I cytokines and human endogenous retroviruses specific immune responses in patient with acute multiple sclerosis. *J Neurovirol*. 2000; 6 Suppl 2: 38-41.
- 65- Comabella M, Balashov K, Issazadeh S, et al. Elevated interleukin-12 in progressive multiple sclerosis correlates with disease activity and is normalized by pulse cyclophosphamide therapy. *J Clin Invest*. 1998; 102: 671-8.
- 66- Selmaj K, Raine CS, Cannella B, Brosnan CF. Identification of lymphotoxin and tumor necrosis factor in multiple sclerosis lesions. *J Clin Invest*. 1991; 87: 949-54.
- 67- Windhagen A, Newcombe J, Dangond F, et al. Expression of costimulatory molecules B7-1 (CD80), B7-2(CD86) and interleukin 12 cytokine in multiple sclerosis lesions. *J Exp Med*. 1995; 182: 1985-96.
- 68- Kouwenhoven M, Teleshova N, Ozenci V, et al. Monocytes in multiple sclerosis: phenotype and cytokine profile. *J Neuroimmunol*. 2001; 112: 197-205.

- 69- Sharief MK, Thompson EJ. In vivo relationship of tumor necrosis factor-alpha to blood-brain barrier damage in patients with active multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 1992; 38: 27-33.
- 70- Reder AT, Genc K, Byskosh PV, Porrini AM. Monocyte activation in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 1998; 4: 162-8.
- 71- Merrill JE, Strom SR, Ellison GW, Myers LW. In vitro study of mediators of inflammation in multiple sclerosis. *J Clin Immunol.* 1989; 9: 84-96.
- 72- Imamura K, Suzumura A, Hayashi F, Marunouchi T. Cytokine production by peripheral blood monocytes/macrophages in multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand.* 1993; 87: 281-5.
- 73- Noronha A, Toscas A, Jensen MA. Interferon beta decreases T cell activation and interferon gamma production in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 1993; 46: 145-53.
- 74- Abu-Khabar KS, Armstrong JA, Ho M. Type I interferons (IFN-alpha and beta) suppress cytotoxin (tumor necrosis factor-alpha and lymphotoxin) production by mitogen-stimulated human peripheral blood mononuclear cell. *J Leukoc Biol.* 1992; 52: 165-72.
- 75- Kahl KG, Kruse N, Toyka KV, Rieckmann P. Serial analysis of cytokine mRNA profiles in whole blood samples from patients with early multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2002; 200: 53-5.
- 76- Furlan R, Rovaris M, Martinelli Boneschi F, et al. Immunological patterns identifying disease course and evolution in multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol.* 2005; 165: 192-200.
- 77- Rieckmann P, Albrecht M, Kitze B, et al. Cytokine mRNA levels in mononuclear blood cells from patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 1994; 44: 1523-6.
- 78- Duran I, Martinez-Caceres EM, Brieva L, et al. Similar pro- and anti-inflammatory cytokine production in the different clinical forms of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2001; 7: 151-6.
- 79- Rudick RA, Ransohoff RM. Cytokine secretion by multiple sclerosis monocytes. Relationship to disease activity. *Arch Neurol.* 1992; 49: 265-70.

- 80- Bartosik-Psujek H, Stelmasiak Z. The interleukin-10 levels as a potential indicator of positive response to interferon beta treatment of multiple sclerosis patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2005 Dec 9; [Epub ahead of print].
- 81- Wergeland S, Beiske A, Nyland H, et al. IL-10 promoter haplotype influence on interferon treatment response in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2005; 12: 171-5.
- 82- Carrieri PB, Provitera V, Bruno R, et al. Possible rol of transforming growth factor-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol Res*. 1997; 19: 599-600.
- 83- Bertolotto A, Capobianco M, Malucchi S, et al. Transforming growth factor-beta1 (TGF) mRNA level correlates with magnetic resonance imaging disease activity in Multiple Sclerosis patients. *Neurosci Lett*. 1999; 263: 21-4.
- 84- Maimone D, Gregory S, Arnason BG, Reder AT. Cytokine levels in the cerebrospinal fluid and serum of patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 1991; 32: 67-74.
- 85- Vladic A, Horvat G, Vukadin S, Sucic Z, Simaga S. Cerebrospinal fluid serum protein levels of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha), Interleukin-6 (IL-6) and soluble Interleukin-6 Receptor (sIL-6R gp80) in multiple sclerosis. *Cytokine*. 2002; 20: 86-9.
- 86- Rovaris M, Barnes D, Woodrofe N, et al. Patterns of disease activity in multiple sclerosis patients: a study with quantitative gadolinium-enhanced brain MRI and cytokine measurement in different clinical subgroups. *J Neurol*. 1996; 243: 536-42.
- 87- Martino G, Consiglio A, Franciotta DM, et al. Tumor necrosis factor alpha and its receptors in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 1997; 152: 51-61.
- 88- Babbe H, Roers A, Waisman A, et al. Clonal expansion of CD8(+) T cells dominate the T cell infiltrate in active multiple sclerosis lesions as shown by micromanipulation and single cell polymerase chain reaction. *J Exp Med*. 2000; 192: 393-404.

- 89- Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, et al. Acute axonal injury in multiple sclerosis: Correlation with demyelination and inflammation. *Brain*. 2000; 123: 1174-83.
- 90- Giovannoni G, Miller DH, Losseff NA, et al. Serum inflammatory markers and clinical/MRI markers of diseases progression in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2001; 248: 487-95.
- 91- Link H. The cytokine storm in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 1998; 4: 12-5.
- 92- Filippi M. Predictive value of MRI findings in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2002; 1: 9.
- 93- Acar G, Idiman F, Kirkali G, et al. Intrathecal sICAM-1 production in multiple sclerosis--correlation with triple dose Gd-DTPA MRI enhancement and IgG index. *J Neurol*. 2005; 252: 146-50.
- 94- Sailer M, O'Riordan JI, Thompson AJ, et al. Quantitative MRI in patients with clinically isolated syndromes suggestive of demyelination. *Neurology*. 1999; 52: 599-606.
- 95- Filippi M, Mastronardo G, Rocca MA, et al. Quantitative volumetric analysis of brain magnetic resonance imaging from patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 1998; 158: 148-53.
- 96- Comi G, Filippi M, Rovaris M, et al. Clinical, neurophysiological and magnetic resonance imaging correlations in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998; 64 Suppl 1: 21-5.

## EKLER

### Ek 1: MS Tanı Kriterleri (McDonald ve ark. 2001)

<b>Klinik Atak</b>	<b>Objektif Lezyon</b>	<b>MS Tanısı için gerekli ilave bilgiler</b>
≥2 atak	≥2	İlave test gerekmiyor (a)
≥2 atak	1	-MRG bulguları (b) veya -≥2 MRG bulgusu ile birlikte pozitif BOS bulguları (c) veya -Farklı tarafı tutan klinik atağı bekle
1 atak	≥2	-MRG takipleri (d) veya -İkinci klinik atak
1 atak (Monosemptomatik; klinik izole sendromlar)	1	-MRG bulguları veya -≥2 MRG bulgusu ile birlikte pozitif BOS bulguları ve MRG takipleri veya -İkinci klinik atak
0 atak Başlangıçtan itibaren progresyon	1	Pozitif BOS VE MRG Bulguları 1- Beyinde ≥9 T2 lezyonu veya 2- Omurilikte ≥2 lezyon veya 3- Beyinde 4-8 lezyon + omurilikte 1 lezyon veya 4- Anormal VEP (e) bulgusu ile birlikte 4-8 beyin lezyonu veya beyinde ≤4 lezyon + omurilikte 1 lezyon VE MRG takipleri veya 1 yıl sürekli progresyon

\*Eğer kriterler tam olarak uyuyorsa, tanı MS'dir. Kriterler tam olarak karşılanmıyorsa, tanı olası MS'dir; kriterler karşılanmıyorsa, MS değildir.

a- İlave test gerekmiyor. Ancak MRG, BOS negatif ise tanıda dikkatli olunmalıdır. Başka tanılar da düşünölmelidir.

b-Barkhof ve Tintore MRG tanı kriterleri.

c- Pozitif BOS: Oligoklonal band, artmış IgG indeksi.

d-MRG takibi.

e- VEP: Görsel uyarılmış potansiyeller. Dalga formu iyi, ancak latans uzaması mevcut.

### **MS'de MRG Kriterleri (Barkhof, Tintore)**

(4 ana özelliğın 3'ü bir arada olacak).

- 1- Gd (gadolinium) tutan bir lezyon veya Gd tutan lezyon yoksa 9 tane T2 hiperintens lezyon,
- 2- En az 1 infratentorial lezyon,
- 3- En az 1 juksta-kortikal lezyon,
- 4- En az 3 periventriküler lezyon.

(Bir spinal kord lezyonu, bir beyin lezyonu ile yer değıştirebilir)

### **MRG Takip Kriterleri (Zamansal Dağılım)**

1- İlk MRG olayın başlangıcından  $\geq 3$  ay sonra çekilmiş ve Gd tutan lezyon var ise, orijinal klinik tabloyu tam yansıtmasa da yeterlidir. Eğer kontrast tutan lezyon yok ise, 3 ay sonra MRG tekrarlanır, yeni T2 lezyonu veya Gd tutan lezyon var ise, kriter tamamdır.

2- İlk MRG klinik tablonun başından itibaren  $\leq 3$  ay içinde çekilmiş ise, ikinci MRG  $\geq 3$  ay sonra tekrarlanır, yeni Gd tutan lezyon var ise yeterlidir. Ancak kontrast tutan lezyon yok ise, yine 3 ay sonra MRG tekrarlanır, yeni T2 lezyonu veya Gd tutan lezyon varsa, tanı için yeterlidir (19).

**Ek 2: EDSS (Kurtzke's Expanded Disability Status Scale, Kurtzke'nin Genişletilmiş Yetersizlik Durum Skalası)**

**Fonksiyonel Sistemler (FS)**

*Piramidal Fonksiyonlar*

0. Normal.
1. Anormal bulgular mevcut; ancak hastada bir sakatlık hali yok.
2. Hastada minimal sakatlık hali var.
3. Hafif veya orta derecede paraparezi veya hemiparezi; veya şiddetli derecede monoparezi.
4. Belirgin paraparezi veya hemiparezi; veya orta derecede kuadriparezi; veya monoplegi.
5. Kuadriparezi.
- V. Bilinmeyen.

*Serebellar Fonksiyonlar*

0. Normal.
1. Anormal bulgular mevcut; ancak hastada bir sakatlık hali yok.
2. Hafif ataksi.
3. Orta derecede gövde veya ekstremiteler ataksisi.
4. Tüm ekstremitelerde şiddetli ataksi.
5. Hastanın koordine hareketleri ataksi nedeniyle yapamaması.
- V. Bilinmeyen.
- X. Eğer kuvvet kaybı (piramidal fonksiyonlarda 3 veya daha yukarı derecelerde ise) serebellar muayeneyi etkiliyorsa, muayene derecesinden sonra yazılır (örn: 2.X).

*Beyin Sapı Fonksiyonları*

0. Normal.
1. Nistagmus hariç muayene bulguları var; ancak hastada semptom yok.



2. Orta derecede nistagmus veya beyin sapı tutulumuna ait hafif sakatlıklar.
  3. Şiddetli nistagmus, belirgin ekstraoküler kas güçsüzlüğü veya diğer kranial sinirlerin orta derecede bozukluğu.
  4. Belirgin dizartri veya beyin sapına ait diğer belirgin sakatlıklar.
  5. Yutma veya konuşma yetersizliği.
- V. Bilinmeyen.

#### *Duyu Fonksiyonları*

0. Normal.
  1. Bir veya iki ekstremitede sadece vibrasyon veya şekil çizmede azalma.
  2. Bir veya iki ekstremitede dokunma veya ağrı veya pozisyon duyularında hafif azalma ve/veya vibrasyon duyusunda orta derecede azalma; veya üç veya dört ekstremitede sadece vibrasyon duyusunda azalma.
  3. Bir veya iki ekstremitede dokunma veya ağrı veya pozisyon duyularında orta azalma ve/veya vibrasyon duyusunun tam kaybı; veya üç veya dört ekstremitede dokunma veya ağrı duyusunda hafif kayıp veya tüm proprioseptif testlerde orta derecede kayıp.
  4. Bir veya iki ekstremitede dokunma veya ağrı duyularında belirgin kayıp ve/veya vibrasyon duyusunun tam kaybı; veya ikiden fazla ekstremitede dokunma veya ağrı duyularında orta derecede kayıp ve/veya proprioseptif duyularda şiddetli kayıp.
  5. Bir veya iki ekstremitede tam duyu kaybı; veya başın altında kalan vücut bölümlerinin büyük kısmında dokunma veya ağrı duyularında ileri derecede kayıp ve/veya proprioseptif duyularda tam kayıp.
  6. Başın altında kalan vücut bölümlerinde duyuların tam kaybı.
- V. Bilinmeyen.

#### *Barsak ve Mesane Fonksiyonları*

0. Normal.
1. Hafif derecede idrar yapmada zorluk, sıkışma sonucu idrar kaçırma veya idrar retansiyonu.
2. Orta derecede idrarda duraksama, sıkışma sonucu idrar kaçırma, mesane veya barsak retansiyonu veya nadir idrar inkontinansı.
3. Sık idrar inkontinansı.

4. Neredeyse sabit kateterizasyon gereksinimi.
5. Mesane fonksiyonunun kaybı.
6. Barsak ve mesane fonksiyonunun kaybı.

#### *Görme ile İlgili (Optik) Fonksiyonlar*

0. Normal.
1. Düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/30'dan daha iyi ve skotomun olması.
2. Skotomlu kötü gözün düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/30 ile 20/59 arasında olması.
3. Kötü gözde geniş skotom veya görme alanında orta derecede kayıp olması, ancak düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/60 ile 20/99 arasında olması.
4. Kötü gözde görme alanında belirgin azalma ve düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/100 ile 20/200 arasında olması veya 3. Madde ve iyi gözdeki görme keskinliğinin 20/60 veya altında olması.
5. Kötü gözde görme keskinliğinin 20/200'ün altında olması veya 4. Madde ve iyi gözdeki düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/60 veya altında olması.
6. 5. Madde ve iyi gözdeki görme keskinliğinin 20/60 veya altında olması.

V. Bilinmeyen.

VI. 0-6. Maddeye temporal solukluğun eklenmesi.

#### *Serebral veya Mental Fonksiyonlar*

0. Normal.
1. Sadece mizaç değişikliği (Skoru etkilemez).
2. Mental durumda hafif gerileme.
3. Mental durumda orta derecede gerileme.
4. Mental durumda ileri derecede gerileme (orta dereceli kronik beyin sendromu).
5. Demans veya ileri dereceli kronik beyin sendromu.

V. Bilinmeyen.

#### *Diğer Fonksiyonlar*

0. Bozukluk yok.
  1. MS'e ait diğer nörolojik bozukluklar.
- V. Bilinmeyen.

## Skorlar

0: Normal nörolojik muayene. Tüm FS skorları 0 (Sadece serebral FS 1. Derece olabilir).

1.0: Sakatlık yok. Sadece 1bir FS'de 1 mevcut (Serebral hariç).

1.5: Sakatlık yok. Birden fazla FS'de 1 mevcut (Serebral hariç).

2.0: Bir FS'de minimal sakatlık hali mevcut (Bir FS 2, diğerleri 0 veya 1).

2.5: İki FS'de minimal sakatlık hali mevcut (İki FS 2, diğerleri 0 veya 1).

3.0: Bir FS'de orta derecede sakatlık hali (Bir FS 3, diğerleri 0 veya 1) veya üç veya dört FS'de hafif sakatlık (Üç-dört FS 2, diğerleri 0 veya 1).

3.5: Bir FS'de orta derecede sakatlık (3) ve Bir-iki FS'de 2 veya İki FS'de 3 veya beş FS'de hafif sakatlık (diğerleri 0 veya 1).

4.0: Bir FS'de 4 (Diğerleri 0 veya 1).

Daha düşük FS skorları var, ancak hasta günün 12 saatinden daha uzun sürede yardımsız kendi işlevlerini yerine getiremiyor, yardımsız ve dinlenmeksizin ancak 500 metre yürüyebiliyor.

4.5: Bir FS'de 4 (Diğerleri 0 veya 1), ancak hasta günün bir kısmında yardımsız tüm işlevlerini yerine getirebiliyor, yardımsız ve dinlenmeksizin 300 m yürüyebiliyor.

FS'lerde daha düşük skorların kombinasyonu var, ancak yukarıdaki işlevleri yerine getiremiyor.

5.0: Yardımsız ve dinlenmeksizin ancak 200 metre yürüyebiliyor. Sakatlık nedeniyle günlük aktivitelerinde bozulma var.

Bir FS'de 5, Diğerleri 0 veya 1.

FS'lerde daha düşük skorlar var, ancak 4.0'daki özelliklerden daha kötüsünü yapabiliyor.

5.5: Yardımsız ve dinlenmeksizin ancak 100 metre yürüyebiliyor. Sakatlık nedeniyle günlük aktivitelerinde bozulma var.

(Bir FS'de 5, Diğerleri 0 veya 1.

FS'lerde daha düşük skorlar var, ancak 4.0'daki özelliklerden daha kötüsünü yapabiliyor.)

6.0: Dinlenerek veya dinlenmeksizin 100 metre yürüyebilmek için, aralıklı veya tek taraflı sürekli yardımcı alete (baston, vs) gereksinimi var.

(İki veya daha çok FS 3'ten yüksek)

6.5: Dinlenmeksizin 20 metre yürüyebilmek için, sürekli iki taraflı yardımcı alete (baston, vs) gereksinimi var.

(İki veya daha çok FS 3'ten yüksek)

7.0: Yardımla dahi 5 metreden fazla yürüyememe. Tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; ancak standart tekerlekli sandalyeyi günde en az 12 saat kendisi hareket ettirebilir.

(Birden fazla FS 4'ten fazla veya piramidal sistem tek başına 5)

7.5: Birkaç adımdan fazla yürüyememe. Tekerlekli sandalyeye bağımlıdır. Transfer için yardıma gereksinimi vardır. Tekerlekleri döndürebilir, ancak günün büyük kısmında standart tekerlekli sandalyeyi kullanamaz. Motorlu tekerlekli sandalyeye gereksinimi vardır.

(Birden fazla FS 4'ten fazla)

8.0: Esas olarak yatağa ve sandalyeye bağımlıdır. Fakat günün bir kısmını yatak dışında geçirebilir. Günlük bakımını yapabilir. Genelde kollarını etkin bir şekilde kullanabilir.

(Birkaç FS 4'ün üstünde)

8.5: Esas olarak günün çoğunu yatakta geçiriyor. Kollarını bir miktar etkin olarak kullanabiliyor. Günlük bakımının bir kısmını yapabiliyor.

(Birkaç FS 4'ün üstünde)

9.0: Yatağa bağımlı. İletişim kuramıyor ve yemek yiyemiyor.

(Çoğu FS 4'ün üstünde)

9.5: Yatağa tam bağımlı. İletişim kuramıyor. Yemek yiyemiyor ve yutamıyor.

(FS'lerin hemen hepsi 4'ün üstünde)

10.0: MS'e bağlı ölüm.

- EDSS belirlenirken FS puanlarından yararlanılır. Parantez içindeki FS puanları sadece yol göstermek içindir. Asıl puanlama klinik duruma göre yapılır.

**TC.**  
**ERCİYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

Mahmut Işık'a ait "Relaps ve remisyonla seyreden Multipl Skleroz olgularında, serum sitokin ve nitrik oksit düzeyleri - MR görüntüleme ve klinik ile korelasyon" adlı çalışma, jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :  
İmza

Başkan: Prof. Dr. Ali Özdemir Ersoy ..... İmza

Üye: Prof. Dr. Ali Soyuer..... İmza

Üye: Prof. Dr. Meral Mirza ..... İmza

Üye: Prof. Dr. Abdullah Talaslıoğlu ..... İmza

Üye: Prof. Dr. Aslan Oğuz ..... İmza