



CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Nöroloji Anabilim Dalı

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARININ SERUM ve/veya
BOS'LARINDA EBV, CMV, VZV, HSV-1, HSV-2, HHV-6B ve
BORRELIA BURGDORFERİ'YE AİT ANTİKORLARIN
ve/veya NÜKLEİK ASİTLERİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Türkan TETİK KOŞAN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Hatice Mavioğlu

Manisa, 2011

ÖNSÖZ

Asistanlığım boyunca;

Nöroloji bilgisini, etik anlayışını, hastalara ve tüm asistanlara gösterdiği kibarlığını ve sonsuz sabrını takdirle karşıladığım, meslek hayatım boyunca rol-model olarak göreceğim tez danışmanım değerli hocam Sayın Prof. Dr. Hatice Mavioğlu'na,

Bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, bilimsel etkinliklere katılmam konusunda her zaman desteğini gördüğüm, asistanlarını her durumda koruyup kollayan ve yanında yer alan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Deniz Selçuki'ye,

Bilgi ve deneyimlerini paylaşmaktan yorulmayan, akademik anlamda en çok ve en rahat soru sorabildiğim , manevi sıkıntılarım da ilgilendiği için ailemden biri gibi gördüğüm değerli hocam Sayın Prof. Dr. Hikmet Yılmaz'a,

Tezimde ekip olarak çalıştığımız , her türlü yardım ve kolaylığı gösteren Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı'ndan değerli hocalarım Prof. Dr. Tamer Şanlıdağ, Doç. Dr. Sinem Akçalı, Yrd. Doç. Dr. Talat Ecemiş ve tezimin istatistiksel analizlerinde yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Gönül Dinç Horasan'a,

Birlikte çalıştığım, iyi ve kötü günlerimi paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma ve başta hemşireler olmak üzere diğer çalışma arkadaşlarıma,

Eğitimime katkıda bulunan ve tezime katılan tüm hastalarıma,

Karakterimde taşıdığım tüm olumlu özellikleri borçlu olduğum, bana uysallığı, insanları sevmeyi -saymayı ve pozitif düşünmeyi öğreten, en zor zamanlarımda bıkip usanmadan beni motive eden dünyanın en iyi psikoloğu annem'e

Bu dünyada ailemden sonra başıma gelen en güzel şey olan eşim, Umut'a

teşekkür ederim.

Ve son olarak bana doktora hayalimi gerçekleştirebildiğim ve her alanda var olabildiğim bir ülke başlattığı için, atam, MUSTAFA KEMAL ATATÜRK'ü

saygıyla anarım.

Dr. Türkan TETİK KOŞAN

I-GİRİŞ

Multipl Skleroz (MS), Santral Sinir Sistemi (SSS)'nin en sık görülen enflamatuvar demiyelinizan hastalığıdır. Genç erişkinlerde gelişen yeti yitiminin başta gelen nedenlerinden biridir. Genç insanların en üretken oldukları dönemde ortaya çıkması, ciddi özür lülüğe ve iş gücü kaybına yol açması, yaşam kalitesini etkilemesi ve tedavi giderlerinin yüksek olması bu hastalığın bireysel olduğu kadar toplumsal boyutta da önemini arttırmaktadır.

Bugün halen MS'in etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, hem genetik hem de çevresel faktörlerin MS gelişimine katkıda bulunduğunu gösterse de henüz bu faktörlerin hastalığı başlatmadaki rolleri tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Etiyolojide en çok üzerinde durulan çevresel faktör enfeksiyöz ajanlardır. Son yıllarda MS hastalığının etiyolojisine yönelik, enfeksiyöz ajanlarla yapılan çok sayıda çalışma yayınlanmış ancak henüz son söz söylenmemiştir. Dünya literatürü incelendiğinde; Epstein-Barr virüs (EBV), Varicella zoster virüs (VZV), Herpes simpleks virüs tip 1-2 (HSV-1, HSV-2), Human herpes virüs 6 (HHV-6), Cytomegalovirüs (CMV), Coronavirüs, JC virüs, Human endojen retrovirüs ve Chlamydia pneumoniae gibi çok sayıda enfeksiyöz ajanın MS ile ilişkisinin incelendiği görülmektedir. Araştırmalarda MS ile ilişkili enfeksiyöz bir ajan izole edilememiştir veya hiçbir ajan hastalık ile direk olarak ilişkilendirilememiştir. Türkiye'de ulaşılabilen literatürler tarandığında MS etiyolojisine yönelik yapılan çalışmaların son derece az olduğu görülmüştür. Bu tez çalışmasında Human herpesvirüsler ve spiroket Borrelia burgdorferi'nin MS etiyolojisindeki yeri saptanmaya çalışılmıştır. Yapılacak yeni çalışmalar bu konudaki verileri arttıracak ve

belki de önemli bir disabilite nedeni olan MS etiyojisine ışık tutarak MS tedavisinde bir umut olacaktır.

II- GENEL BİLGİLER

1. Multipl Skleroz

1.1.Tarihçe

Multipl skleroz, santral sinir sisteminde ak madde ön planda olmak üzere, korteks ve derin gri maddeyi de etkileyebilen fokal demiyelinize plaklarla karakterize kronik enflamatuvar bir hastalıktır(1).

Multipl skleroz yaklaşık 150 yıl önce tanımlanmıştır. Pek çok hekim tarafından “MS” olarak adlandırılan Multipl skleroz hastalığına, İngilizler “disseminated sclerosis”, Fransızlar ise “sclerose en plaques” adını verir. En dikkat çekici hastalıklardan biridir ve sıklığı, kronikliği ve genç erişkinleri etkileme eğilimi dolayısı ile en önemli hastalıklardan biridir(2).

Hastalık ile ilgili ilk bildiri 1824’te Charles Prosper Ollivier d’Angers tarafından yayınlanmış, 1838’de Robert Carswell, 1842’de Cruveilhier, MS’in patolojik bulgularından ve MS plaklarından bahsetmişlerdir(3). Jean Martin Charcot, hastalığın farklı ve özgün bir tablo olduğu konusunda en önemli rolü oynamış, hastalığın klinik spektrumu ve histolojik görünümünü tanımlamıştır. Pierre Marie 1884’de ilk kez multipl skleroz’un infeksiyöz bir nedeni olabileceğini öne sürmüştür Bu hipotez hala tartışmalıdır. 1935’de Rivers, demiyelinizan hastalıkların anlaşılmasında önemli bir adım olan deneysel otoimmün ensefalomyelit’i (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis) tanımlamıştır(4).

1.2.Epidemiyoloji

MS semptomları, hastaların 2/3'ünde 20-40 yaş arasında başlar(2). Başlangıç yaşı unimodal bir dağılım izler ve tepe 20-30 yaşlar arasında görülür; nadiren 10 yaş öncesi ve 60 yaş sonrası görülür(5). Kadınlarda görülme olasılığı erkeklerdekinin yaklaşık 2 veya 3 kat fazlasıdır. Çocuklarda sıklık ise daha düşüktür; bütün olguların %0.3 ile 0.4'ü ilk dekat içinde ortaya çıkmaktadır(2).

Aynı coğrafyada yaşayan ancak ırk ve etnik farklılıkları olan topluluklarda çarpıcı prevalans farklılıkları bildirilmekte; beyaz ırkta daha fazla görüldüğü vurgulanmaktadır. Afrika'da yaşayan siyahlarda hastalığın çok ender olduğu, ABD'de yaşayan siyahlarda ise insidansın beyazların yarısı kadar olduğu bilinmektedir(6).

MS, coğrafik varyasyon gösteren bir hastalıktır; tropikal bölgelerde nadirdir. Prevalansı ekvatordan uzaklaştıkça , kutuplar dışında, orantılı bir şekilde artar(4). MS için yüksek riskli bölgeler; Kuzey Avrupa'nın çoğu, kuzey Amerika, güney Kanada, güney Avustralya ve Yeni Zelanda'dır. Bu bölgelerdeki prevalans 30/100.000'den fazladır(5). En yüksek prevalans 250/100.000 ile Orkney adalarındadır(7). Orta derecede riskli bölgeler; kuzey Avrupa, güney Amerika, Anadolu, Orta Doğu, Hindistan, kuzey Afrika bölgeleri ve güney Afrika'dır. Bu bölgelerdeki prevalans 5-30/100.000'dir. Düşük riskli bölgeler ise; Japonya, Çin ve Latin Amerika'dır. Bu bölgelerdeki prevalans 5/100.000'den daha düşüktür(5).

Ülkemizde MS epidemiyolojisi ile ilgili çalışmalar henüz sürdürülmektedir, fakat komşu ülkelerdeki prevalansa uyan değerlerin elde edileceği tahmin edilmektedir(30-40/100.000)(8). İstanbul Maltepe'de MS prevalansının araştırıldığı bir çalışmada prevalans 101.4/100.000 olarak bulunmuştur(9).

MS'de göç toplulukları üzerinde oldukça fazla epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. MS prevalansının yüksek olduğu ülkelere göç edenlerde eğer göç yaşı 15'in altında ise prevalans göç edilen ülkeye uymaktadır. Onbeş yaşından sonraki göçlerde ise prevalans terk edilen ülkeninki ile uyum göstermektedir(10).

1.3. Etiyoloji

MS'in nedeni bilinmemektedir. Genetik olarak yatkın bireylerde ,yaşamın erken dönemlerinde karşılaşılan bir tetikleyicinin otoimmün mekanizmayı zaman içinde uyararak demiyelinizasyona neden olduğu düşünülmektedir(5).

1.3.1 Genetik Yatkınlık

Bazı ırklarda MS'in daha yüksek olması, ikizlerde konkordansın yüksek olması ve MS'lilerin birinci derece yakın akrabalarında MS'in daha sık görülmesi gibi nedenlerle genetik etkenlerin önemi giderek değer kazanmaktadır.

MS, beyaz ırkta daha fazla görülür. Siyah ırkta nadirdir, Afrikalı siyahlarda hemen hemen hiç görülmezken Amerikalı siyahlarda beyazlardan az olmak koşuluyla yine de görülür. Eskimolarda,Japonya,Çin ve Kore'de de nadir olarak görülmektedir. Özetle MS daha çok beyaz ırkta görülür. Asya kökenlilerde ve siyah ırkta risk daha düşüktür(5).

MS'in ailesel kümelenmesi de bilinen bir gerçektir. MS hastalarının yaklaşık %15'inde ailede etkilenmiş bir başka birey daha vardır; en yüksek risk ise hastanın kardeşlerinde söz konusudur(11).

MS'in kalıtsal yönü, biri MS hastası olan ikiz eşleri üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarla da desteklenmiştir. Monozigotik ikizlerde %20-30, dizigotik ikizlerde %3-5 oranında MS görüldüğü bildirilmiştir(12). Bu çalışmalar, güçlü bir genetik bileşenin varlığına işaret etmektedir. Bununla birlikte, tek bir dominant genden çok, multipl genlerin duyarlılıkta rol oynaması muhtemeldir(5). Ayrıca MS etyolojisinde genetik faktörlerin rolüne ilişkin bir diğer veri de MS hastalarında bazı histokompatibilite antijenlerinin (HLA) kontrollere oranla daha sık görülmesidir. Bilinen en güçlü ilişki 6.kromozomdaki DR bölgesinde gösterilmiştir. MS hastalarında daha sık görülen HLA haplotiplerinin (HLA-DR2 ve daha az oranda DR3,B7 ve A3) muhtemelen bir immun cevap geni olan bir MS "yatkınlık geni"nin belirteçleri olduğuna inanılmaktadır. Bu belirteçlerden birinin bulunması kişinin MS

geliştirme riskini 3 ile 5 kat artırır. Aslında bu antijenlerin hastalık sıklığı ile ilişkili olduğu kanıtlanırsa bile, varlıkları şart değildir ve tam olarak rollerinin ne olduğu açık değildir(13).

1.3.2. Otoimmünite

Ontogenez sırasında otoreaktif lenfositler normal olarak klonal azalmaya giderler, bazıları kurtulabilir. Antijenlere tepki vermezler. Otoreaktif T ve B hücrelerinin düşük düzeyleri normal bireylerde de meydana gelebilir. Bu hücrelerin kendi vücut hücrelerine karşı tepkisizliği kırıldığı zaman otoimmün hastalık oluşur. Multipl skleroz ve diğer otoimmün hastalıkların bu tolerans kaybı sonucu geliştiği düşünülür(4). Toleransın kırıldığı bir potansiyel yol 'moleküler mimikri' diye adlandırılan, kendine ait antijenler ile yabancı antijenler arasında benzerlik sonucu gelişen otoimmünitedir. Pek çok viral ve bakteriyel peptidler miyelinin önemli proteinleri ile yapısal benzerlik paylaşırlar; bunların az bir kısmı ise MS'li hastalarda spesifik T hücre klonlarını aktive edebilir. Toleransın bozulduğu diğer bir durum ise SSS enfeksiyonudur ki burada doku hasarı oluşur ve periferik dolaşıma antijenler salınır ve bunlar da otoreaktif T hücre aktivasyonuna neden olur(14).

Çeşitli yollar ve moleküller tarafından oluşturulan immün bir atağa bağlı olarak miyelin hasarlanır ve bu durum, sinir fonksiyonunun bozulmasına sebep olur. Miyelin basic protein (MBP), proteolipit protein (PLP) ve miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) gibi miyelin antijenlerine karşı aktive olmuş otoreaktif T hücreler ve otoantikolar MS hastalarında saptanmaktadır(15). Araştırmacıların büyük çoğunluğu MS'i bir CD4+ Thelper 1 (Th1) ilişkili enflamatuvar demiyelinizan hastalık olarak değerlendirmektedir(16,17). Beyin ve serebrospinal sıvının hücresel bileşimi-infiltrat hücreler, MS ve deneysel allerjik ensefalomyelit'de(EAE) yaygın olarak kullanılan hayvan modeli çalışmalarından elde edilen veriler, bu fikri desteklemektedir(18).

EAE hakkındaki çalışmalar, sitokinlerin, kemokinlerin ve adezyon moleküllerinin bozulmuş kan beyin bariyeri yoluyla periferden SSS'ne lökosit göçünü indüklediğini ve SSS'de bir inflamatuvar olaylar kaskadının

gerçekleştirdiğini göstermektedir(19). Her ne kadar EAE hastalık için ideal hayvan modeli olmayabilirse de, çeşitli diğer deneysel ve klinik verilerle kombine edildiğinde modelin kendisi MS'in otoimmün bir hastalık olduğunu işaret etmektedir(20). Bununla birlikte, otoimmün hipotezin temel eleştirisi MS'e spesifik ve MS'e neden olan otoantijenlerin belirlenmemiş olmasıdır. Ek olarak, her ne kadar inflamasyonun demiyelinizan plakların primer bir özelliği olduğu, böylelikle bu süreçteki otoimmün komponenti desteklediği düşünülse de, yakın zamanlı yayınlar demiyelinizasyonun inflamasyondan önce olabileceğini göstermektedir(21). Öte yandan, MS'in otoimmün bir hastalık olmadığını fakat metabolik olaylara bağlı nörodejenerasyonla karakterize genetik nedenli bir hastalık olduğunu öneren yayınlar da mevcuttur(22). Bu yayınlar, MS'deki immün reaksiyonun devam etmekte olan akson ve nöron dejenerasyonuna sekonder bir reaksiyon olabileceğini ifade etmektedir. Otoimmün model MS'in tüm yönlerini açıklayamasa da, yine de immüitenin MS'de major bir rol oynadığına dair hatırı sayılır kanıtları göz ardı etmek güçtür. MS etyolojisine dair bir başka son derece ilgi çekici fikir ise MS'deki immün yanıtın genel anlamda otoimmüniteden ziyade kronik viral bir enfeksiyonun sonucu olabileceğidir(23,24).

1.3.3. Enfeksiyon

MS'de epidemiyolojik veriler, hem bir genetik yatkınlığın hem de çocukluk ve ergenlik döneminde karşılaşılan bazı çevresel faktörlerin yıllar süren latent dönemin ardından hastalığı ortaya çıkarabildiğine işaret etmektedir. Son yıllarda, bu faktörün bir enfeksiyon olduğuna dair spekülasyonlar ortaya çıkmıştır; sıklıkla da viral enfeksiyonlar suçlanmıştır(2). Pier Marie 1884'de ilk kez Multiple Skleroz'un enfeksiyöz bir nedeni olabileceğini öne sürmüştür (25). O zamandan beri bakteri ve çeşitli virüsleri içeren mikropların birçoğunun MS'e neden olduğu düşünülmektedir. Birçok epidemiyolojik ve mikroorganizmalara yönelik çalışma bu öngörüye desteklemektedir (24,25,26). Bir virüs bulaştan yıllar sonra reaktif olabilir ve progresif multifokal lökoensefalopati'de(PML) olduğu gibi oligodendrositleri

parçalayabilir ya da Theiler's murine ensefalomyelit virüsü, koronavirüsler ve lentivirüs suşlarıyla enfekte hayvanlarda olduğu gibi demiyelinizasyona yol açan immunpatolojiyi başlatabilir(27).

Açıkça bu kanıtlar MS'in, genetik olarak duyarlı kişilerde çocukluk çağı süresince karşılaşılan çevresel bir faktörle tetiklenen bir hastalık olduğu hipotezinin oluşmasına sebep olmuştur(28). Ek olarak, MS hastalarında çeşitli virüslere karşı oluşan anormal immun yanıt ve virüslerin sebep olduğu demiyelinizan insan hastalıkları ile hayvan modelleri arasındaki benzerlik, virüslerin MS etiolojisinde yer aldığı düşüncesini daha da desteklemektedir.

1960'lardaki çeşitli çalışmalar persistan virüs enfeksiyonlarının kronik nörolojik hastalığa sebep olduğunu buldu. Örneğin paramiksovirus nükleokapsitleri, gri ve beyaz cevherin ikisinin birden kronik bir enflamatuvar hastalığı olan subakut sklerozan panensefalitli hastaların beyinlerinde bulunmuştur. Bu çalışmadan kısa bir süre sonra yüksek konsantrasyonlarda kızamık virüsü antikoru, subakut sklerozan panensefalitli hastaların serum ve BOS'larında bulunmuştur(29). Birkaç yıl içinde kızamık virüsü, subakut sklerozan panensefalitli beyin örneklerinden alınan doku kültürlerinde izole edilmiştir. Diğer bir önemli keşif de hızlı ilerleyen progresif demans ve motor defisitlerle karakterize fatal bir insan demiyelinizan hastalığı olan progresif multifokal lökoensefalopati (PML)'ye de bir virüsün sebep olduğudur. İnsan papovavirusu (JC virus) PML'li bir hastanın oligodendrositlerinde bulunmuştur(30).

MS'in sebebi olarak enfeksiyonu destekleyen en önemli delil, hastaların %90'dan fazlasının beyin ve BOS örneklerinde oligoklonal bant olarak izlenen yüksek konsantrasyonlarda IgG'nin saptanmasıdır. Diğer SSS hastalıklarından çok azı yüksek konsantrasyonlarda IgG ve oligoklonal bantla karakterizedir. Yüksek IgG konsantrasyonlarına sahip bütün bu hastalıklar enflamatuvar ve birçoğu enfeksiyözdür(31). Buna ilaveten bu hastalıklarda IgG ve oligoklonal bantların yüksek konsantrasyonlarının spesifitesi çalışıldığında IgG'nin hastalık sebebine karşı yöneltmiş bir antikor olduğu bulunmuştur. Örneğin subakut sklerozan panensefalitli beyinlerde ve BOS'da bulunan oligoklonal IgG, kızamık virüsüne karşı üretilmiştir(32), kriptokokal

menejitte üretilen IgG ise kriptokokusa karşıdır(33). Bu bulgular MS beyni ve BOS'undaki oligoklonal IgG'nin MS'in sebebine karşı bir antikör olduğu hipotezi için bir gerekçe sağlar.

Virüsler gibi patojenlerin MS'deki otoreaktif immun yanıtı nasıl tetikleyebileceğini açıklamak üzere çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür. Bunlar;

1.3.3.1.Virus Nedenli SSS Otoimmunitésinin Mekanizmaları

Bir virüs enfeksiyonunu takiben iki olası seçenek vardır; yıllar kadar süren uzun bir latent dönem sonrası virüs, reaktive olabilir ve oligodendrositleri parçalayabilir veya akut ya da subakut demiyelinizan bir immunopatolojiyi başlatabilir. İlk seçeneğin örnekleri JC virus (human papova virus) enfeksiyonu ile oluşan progresif multifokal lökoensefalopati (PML) ve ikinci seçeneğin örnekleri ise Theiler's murine ensefalomyelitis virüsü (TMEV) ile oluşan ensefalomyelit modeli, coronavirus enfeksiyonları ve lenti virus enfeksiyonlarıdır(28).

Demiyelinizasyon ile viral enfeksiyon ve otoantijenlere karşı konağın destrüktif immun yanıtı arasındaki ilişkinin önemli bir göstergesi postenfeksiyöz ensefalomyelit durumudur. Postenfeksiyöz ensefalomyelit, en sık kızamık ve daha seyrek olarak da varicella ve rubella enfeksiyonlarını takiben bildirilmiş olan bir komplikasyondur. Altta yatan patoloji deneysel allerjik ensefalomyelit (EAE)'deki ile benzerlikler gösterir(34).

Modern laboratuvar tekniklerinin kullanımı giderek artan sayıda virüsün MS ile ilişkilendirilmesine sebep olmuştur, bununla birlikte henüz hiçbir patojen MS'e sebep olan ajan adayı olarak kabul edilmemiştir. Ek olarak, halen MS hastalarının tedavisinde kullanılmakta olan interferon beta, konak dokularının viral enfeksiyonlara karşı direncini arttırmak amacıyla tasarlanmıştır(35). Ancak bugüne kadar hiçbir bilimsel veri viral inhibisyonun, interferon betanın MS'deki etki mekanizmalarından biri olduğunu desteklememiştir.

Çeşitli klinik çalışmalar, genel olarak MS'in ve aynı zamanda hastalık alevlenme epizotlarının, eşlik eden viral ve mikrobiyal enfeksiyonlar ile ilişkili olduğunu göstermektedir(24,36). Üst solunum yolu enfeksiyonları, akut MS ataklarını tetikleyebilir ve virüs enfeksiyonunun başlangıcını izleyen haftalar içinde klinik alevlenme riskinde artışa sebep olabilir(37). En önemlisi, tekrarlayıcı olduğunda bu viral enfeksiyonlar nörolojik progresyonla ilişkilidir(38).

Virüs enfeksiyonunun hangi olası mekanizmalar yoluyla otoimmunitiyi tetiklediği hakkında kanıtlar artmaktadır. Bu olası mekanizmalardan bazıları: 1) Moleküler benzerlik 2) Seyirci aktivasyonu 3) Epitop yayılımı

1) Moleküler benzerlik:

Otoreaktif T hücrelerinin, virüs enfeksiyonu sırasında viral epitoplar ile self epitoplar arasındaki çapraz reaksiyona bağlı olarak yeniden aktivasyonudur(39). Moleküler benzerlik konsepti, virüslerin otoimmunitiyi nasıl indükledikleri hakkındaki en popüler teorilerden biridir. TMEV ile enfekte farelerde, anti TMEV antikör yanıtları ile miyelin komponenti galaktoserebrosid arasında bir moleküler benzerlik bildirilmiştir(40).

2) Seyirci (Bystander) aktivasyonu:

Otoreaktif T hücrelerinin, hedef dokulardaki virüs enfeksiyonunun direk enflamatuvar ve/veya nekrotik etkilerinden kaynaklanan nonspesifik aktivasyonudur(41). Bu mekanizma için SSS gibi spesifik bir dokunun hasarlanması, miyelin antijenleri gibi boşta kalmış antijenlerin salınımı ve lokal immun enflamasyonun artışı gereklidir. Lenfositler, hasarlanmış SSS'ne toplanacak ve salınmış olan miyelin antijenlerine karşı reaktif olanları enflamatuvar yanıtta restimüle edilecektir. Sonuç olarak, otoreaktif lenfositler başlangıçtaki viral olayda direk olarak yer almaksızın ya da viral antijenlere karşı direk olarak reaktif olmaksızın komşuluk nedeniyle enflamasyondan etkilenecek ve hedef dokuya erişim sağlayacaklardır. Yaşam boyunca peşpeşe gerçekleşen viral enfeksiyonlar, otoreaktif lenfositlerin bu yolla aktive olmasını sağlayacaktır. Virüslerin bu mekanizmadaki rolleri sadece

dokunun seçilmesi değil aynı zamanda güçlü bir enflamatuvar yanıtın indüklenmesidir(42).

3) Epitop yayılımı:

Başlangıçtaki bir antijenik epitoptan aynı molekül üzerindeki farklı epitoplara (intramoleküler yayılım) ya da farklı bir antijenik molekül üzerindeki epitopa (intermoleküler yayılım) olacak şekilde immun yanıtın genişlemesi ile karakterizedir. Fonksiyonel immunojenik miyelin epitoplarının TMEV enfeksiyonundaki orijinal viral epitoplara eklenmesi intermoleküler epitop yayılımı için klasik bir örnek teşkil eder(43,44). Özellikle TMEV ile enfekte farelerin lenf nodlarından izole edilen major proteolipit protein (PLP) epitopuna yanıt veren hücreler, spinal kord kültürlerini demiyelinize edebilme yeteneğine sahiptirler. Bu sonuçlar; TMEV ile enfekte hayvanlarda immun yanıtın TMEV'den PLP'ye yayılım gösterdiğini, bu yayılımın fonksiyonel önemi ve spesifik olduğunu göstermektedir(45).

1.3.3.2.Humanherpes virüsler ve Multiple Skleroz

Belirli insan herpesviruslerinin(HHV) nedensel olarak MS ile ilişkili olabileceği hipotezi yeni değildir, bu konuya dair temel görüşler esas olarak epidemiyolojik ve serolojik araştırmalara dayanmaktadır.

Herpesvirüsler, tipik olarak çocuklarda görülen primer enfeksiyon sonrası reaktivasyon potansiyeliyle latent kalan bir grup büyük DNA virüsleridir. Doğal konağa geçişle birlikte virüs ilk önce replikatif (litik) enfeksiyon yoluyla viral yükü arttırır, ardından konağın yaşamı boyunca arasıra reaktivasyonlarla litik siklusa girerek asemptomatik latent bir enfeksiyon olarak kalır. Bu litik sikluslarda yeni bir konağa geçiş yapacak enfeksiyöz virionlar üretir. HHV; alfa, beta ve gama herpesvirüs subfamilyalarına ayrılır. Alfa herpesvirüs subfamilyası; HSV-1, HSV-2 ve VZV'den oluşur. Bu HHV'ler göreceli olarak kısa (günlerle ölçülen) reproduktif (yeniden üreme) siklusa ve enfekte hücreler üzerinde sitopatik etkilere sahiptirler. Esas olarak duysal ganglionlarda latent enfeksiyon yaparlar. Beta herpesvirüs subfamilyası;

CMV, HHV-6A, HHV-6B ve HHV-7'den oluşur. Bu virüslerin uzun reproduktif siklusları (haftalar) vardır. Enfekte hücreler genellikle genişlerler("cyto mega"dan anlaşıldığı üzere). Latensi beyaz kan hücrelerinde, böbreklerde, sekretuar bezlerde ve diğer dokularda devam edebilir. Gama herpesvirüsler; EBV ve HHV-8'dir. Bu herpesvirüs subfamilyası ya T ya da B lenfositler için tropiktirler ve latensi genellikle lenfoid dokularda devam eder(46).

Tüm bu alttiplerin birlikte bulunmaları konağın uygun virüs spesifik immun yanıtı verebilme yeteneğine bağlıdır. Çünkü çoğu herpesvirüs ilişkili hastalık konak yanıtının ciddi şekilde bozulduğu ya da viral bağışıklıkla olağan dışı şekilde hiperaktive edildiği durumlarla ilişkilidir(47).

Herpes Simplex Virus

Herpes Simplex virüs tip1 (HSV-1) ve tip2 (HSV-2), dünyada yaygın olarak bulunurlar. Bu virüslerin neden oldukları latent enfeksiyonlara bağlı olarak, dünya nüfusunun üçte birinin yineleyen HSV enfeksiyonu geçirdiği tahmin edilmektedir. Etkenin bulaşmasında herhangi bir hayvan, vektör veya rezervuar rol oynamaz; tek doğal kaynağı insandır. Bulaş, virüs içeren doku ve salgılarla yakın temas sonucu gerçekleşir. HSV-1 başlıca oral, HSV-2 ise genital temas yoluyla bulaşır. Klasik olarak HSV-1, ağız ve çevresindeki deri ve mukoza enfeksiyonlarında %70-90 oranında, HSV-2 ise genital herpes olgularında %70-90 oranında etken olarak karşımıza çıkmaktadır. HSV-1 ve 2'ye bağlı enfeksiyonlar, birincil (primer) ve yineleyen (rekürren) tipte olabilirler. Birincil HSV enfeksiyonları, virüsle ilk kez karşılaşan (seronegatif) bireylerde görülür. Olguların büyük bir bölümü asemptomatiktir. Hastalık geçirildikten sonra antikolar oluşur ve duyu ganglionlarında latent enfeksiyon gelişir(48).

MS hastalarının remisyon ve atak dönemlerinde periferik kan mononükleer hücrelerinde PCR yöntemiyle HSV-1, HSV-2 ve diğer herpesvirüslerin prevalansının araştırıldığı bir çalışmada, klinik akut atak sırasında MS hastalarının periferik kanında HSV-1 reaktivasyonu olduğu saptanmıştır. Remisyondaki MS hastalarında ve sağlıklı kontrollerde ise HSV-1 DNA'sı saptanmamıştır(49). MS hastalarının atak ve remisyon

dönemlerinde ve kontrol grubunda mononükleer hücrelerde herpesvirüslere ait DNA'nın çalışıldığı bir başka çalışmada ise hiçbir olguda HSV'ye ait DNA bulunmamıştır(50). MS hastalarının postmortem beyin dokularında herpesvirüslerin PCR yöntemi ile araştırıldığı ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada ise HSV DNA, kontrol grubuna göre daha yüksek sıklıkta saptanmıştır(51).

Varicella Zoster Virus

Varicella-zoster virüs (VZV), suçiçeği ve zona adı verilen iki farklı hastalığın etkenidir. Suçiçeği (Varicella), sıklıkla virüse karşı duyarlı çocuklarda etkenle karşılaşma sonucu ortaya çıkan primer bir enfeksiyondur. Varicella, ateş ve jeneralize veziküler döküntü ile karakterize, çok bulaşıcı ancak hafif seyirli bir hastalıktır. VZV, primer enfeksiyondan sonra arka sinir kök hücrelerinde latent olarak yerleşir. Zona, VZV primer enfeksiyonunun rekürrensi sonucu, sıklıkla yaşlılarda görülen duyu sinirlerinin dağıldığı bölgede lokalize veziküler döküntü ile ortaya çıkan şiddetli ağrılı bir hastalıktır (52).

Her ne kadar birçok epidemiyolojik çalışma, VZV ile MS arasında ilişki kurmuş olsa da, 1965-1999 yılları arasındaki 40 çalışmayı değerlendiren bir bildiri göstermektedir ki MS ile suçiçeği ya da zona enfeksiyonları arasındaki ilişkiyi destekleyen yeterli kanıt yoktur(53). Sotelo ve arkadaşları tarafından yapılan yakın zamanlı çalışmalarda, relaps sırasında MS hastalarının BOS örneklerinde elektron mikroskopuyla VZV viral partikülleri gözlenirken, BOS ve mononükleer kan hücrelerinde de VZV DNA varlığı gösterilmiştir(54). Öte yandan başka bir çalışma, MS hastalarının akut plak ya da BOS'larında VZV virionlarının ya da DNA'sının varlığını gösterme konusunda başarısız olmuştur. Dahası, MS'li hastaların BOS örneklerinde intratekal olarak oligoklonal IgG'yi sentezlediği düşünülen klonal olarak genişletilmiş plazma hücrelerinden hazırlanan rekombinant antikolar, VZV ile enfekte olmuş hücreleri bağlamamışlardır(55). Bundan dolayı, VZV'nin MS'deki rolü tartışmalıdır ve VZV'nin MS'i tetikleyici çevresel rolünü desteklemek için daha titiz metodlarla yapılacak ileri çalışmalar önerilmektedir(25).

Cytomegalovirus

İnsan cytomegalovirus (CMV) enfeksiyonları, bütün dünyada yaygın olarak görülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyon çok küçük yaşlarda, gelişmiş ülkelerde ise erişkinlerde görülür. Gelişmiş ülkelerde yenidoğanlarda %0.5-2.5, erişkin yaş grubunda ise %50 oranında rastlanan CMV, konjenital defektlerin en sık rastlanan viral nedenidir. 'Sitomegalik inklüzyon hastalığı', CMV'nin neden olduğu, intrauterin veya erken post-natal dönemde görülen sistemik bir enfeksiyondur. ABD'de her yıl buna bağlı 3000-6000 ciddi konjenital anomalili bebek doğmaktadır. Konjenital CMV enfeksiyonları, yüksek görülme sıklığı nedeniyle önemli bir halk sağlığı problemidir. Asemptomatik enfeksiyonlar, özellikle çocuklukta ve ergenlik döneminde yaygındır. Klinik olarak normal bir konakta primer CMV enfeksiyonu tamamen asemptomatik geçirilebileceği gibi mononükleoz tablosuna da neden olabilir. Hastalık genellikle hafif seyirlidir ve kendiliğinden iyileşir. Ateş, halsizlik, miyalji, lenfadenopati, splenomegali, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk ve lenfositoz görülür. CMV, özellikle son yıllarda immun yetmezliği olan hastalarda neden olduğu ağır enfeksiyonlar nedeniyle daha da önem kazanmış olan sık rastlanan fırsatçı patojenlerden biridir. Solid organ ve kemik iliği transplant alıcılarında CMV enfeksiyonları en önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir(56).

CMV ile MS arasında bağlantı kuran tutarlı yayınlar bulunmamaktadır fakat birkaç çalışmada yüksek anti-CMV antikor titrelerinin daha benign hastalık seyri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(57,58). MS hastalarının BOS örneklerinde herpesvirüs ve human endojen retrovirüs sekanslarının PCR yöntemiyle araştırıldığı bir çalışmada MS hastaları ve kontrollerde CMV'ye rastlanmamıştır(28). 313 hasta ve 406 kontrol grubunda immunfloresan yöntemle CMV antikorlarının araştırıldığı bir çalışmada, MS'li hasta grubunda kontrol grubuna göre CMV enfeksiyonuna ve CMV antikor titrelerine daha az oranda rastlanmıştır(57). 108 MS ve 163 sağlıklı kontrolde CMV, HSV-1, HSV-2 ve EBV'ye karşı antikorların araştırıldığı bir çalışmada, sadece EBV'ye karşı yüksek antikor titreleri saptanmıştır(59). 144 MS hastası ve 170 sağlıklı kontrolde ELISA yöntemiyle CMV, EBV, HSV ve VZV'ye karşı

gelişmiş antikorların araştırıldığı bir çalışmada, hasta ve kontrol grubunda CMV'ye karşı IgG antikor prevalansları arasında farklılık saptanmamıştır(60). 144 MS hastası ve 288 sağlıklı kontrol grubuyla yapılan prospektif bir çalışmada, gruplar arasında CMV'ye karşı antikor titreleri arasında farklılık saptanmamıştır(61).

Human herpesvirüs-6

Human herpesvirus-6 (HHV-6), 1986'da keşfedilen nispeten yeni bir herpesvirüstür. İki farklı alt tipi vardır: HHV-6A ve HHV-6B. Primer enfeksiyon sıklıkla erken çocuklukta oluşur ve virüs muhtemelen tükürük yoluyla bulaşır. Çocukluk çağı döküntüsü, exanthema subitum (roseola infantum)'un nedeni HHV-6B'dir. Hem HHV-6A hem de HHV-6B lenfotropiktirler (monosit/makrofaj kökenli hücrelerde ya da T hücrelerde latent kalırlar), fakat nörotropizm kapasiteleri de vardır(62).

HHV-6, MS ile en güçlü ilişkiye sahip herpesvirüslerden biridir. MS hastalarının periferik kan mononükleer hücrelerinde herpesvirüslere ait viral nükleik asitlerin PCR ile saptandığı bir çalışmada sadece HHV-6 ile anlamlı birliktelik saptanmıştır(63). Bir diğer çalışmada; MS, diğer enflamatuvar nörolojik hastalık ve non-enflamatuvar nörolojik hastalığı olan hastaların BOS'unda herpesvirüs ve human endojen retrovirüs nükleik asitleri PCR ile araştırılmıştır. Sonuç olarak MS hastalarının BOS'unda diğer nörolojik hastalığı olanlara kıyasla HHV-6 enfeksiyonunun daha sık olduğu saptanmıştır(28). Periferik kan mononükleer lökositlerinde HHV-6B DNA'sının PCR ile araştırıldığı bir çalışmada ise HHV-6B ile MS arasında bir ilişki saptanmamıştır(64). HHV-6 için hücrel reseptör (hem A hem B subtipleri için) kompleman düzenleyici bir protein olan CD46'dır. CD46'nın serum ve BOS'taki çözünebilir formlarının seviyeleri MS hastalarında artmıştır(65,66). MS ile ilişkili kabul edilen bir oto-antijen olan miyelin basic protein (MBP) ile virüs tarafından kodlanan U24 proteini arasında da moleküler benzerlik saptanmıştır(67). Her ne kadar çapraz reaktif T hücreleri MS hastalarında tanımlanmış olsa da düşük sıklıkta kontrol gruplarında da saptanmışlardır(51). Bir arada değerlendirildiğinde epidemiyolojik veriler ve

bazı MS'li beyin örneklerindeki aktif HHV-6 enfeksiyonu varlığı, MS'de devam eden doku hasarında HHV-6'nın olası rolünü desteklemektedir.

Epstein-Barr virüs

Bir diğer yaygın herpes virüsü erken çocukluk döneminde asemptomatik primer enfeksiyona sebep olan, daha geç dönemlerde yakalanırlarsa olguların %25 kadarında enfeksiyöz mononükleoza (IM) yol açan Epstein-Barr virüs (EBV)'dir(68). EBV, dünyada yaygın olarak bulunmaktadır ve erişkin yaş grubunda seropozitiflik %80-100'dür. Virüs, B hücrelerinde latent kalır ve tümörojenik potansiyel taşıyır. EBV'nin fark edilmesi Denis Burkitt'in Afrika'lı çocuklardaki çene kaynaklı bir tümörü tanımlamasına dayanır. B lenfosit kaynaklı olduğu anlaşılan bu tümör, Burkitt lenfoma olarak tanımlanmıştır. Ardından enfeksiyöz mononükleozun etiyolojik ajanı olduğu kanıtlanmıştır. Güney-Doğu Asya'da sık rastlanan nazofaringeal karsinom ile ilişkisi ve bu tümörün gelişiminde gerekli faktörlerden biri olduğu gösterilmiştir(69).

Virüsün major antijenleri, EBV nükleer antijen (EBV-nuclear antigen=EBNA), erken antijen (early antigen=EA), viral kapsit antijeni (viral capsid antigen=VCA), membran antijeni (membran antigen=MA), latent membran proteini (latent membrane protein=LMP)'dir.

Viral kapsit antijenine karşı oluşan IgM antikorları akut enfeksiyon göstergesi olup semptomlarla birlikte görülür ve 4-8 hafta boyunca saptanır. Viral kapsit antijenine karşı oluşmuş IgG antikorları da semptomlarla birlikte ortaya çıkar ve ömür boyu kalır. Geçirilmiş enfeksiyon göstergesidir. Epstein-Barr nükleer antijen IgG antikorları, akut enfeksiyondan 3-4 hafta sonra ortaya çıkar ve ömür boyu sabit kalabilir ya da azalır. Geçirilmiş enfeksiyon göstergesidir. Early antigen IgG antikorları, 0-4 haftada ortaya çıkar ve 3-6 ayda saptanamayan düzeylere iner. Akut enfeksiyon ve reaktivasyon göstergesidir(69).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada; değişik yaş gruplarında EBV enfeksiyonu düşünülen toplam 70 hastaya ait serum örneklerinde EBV antijenlerine karşı oluşmuş antikorların varlığı araştırılarak EBV

seroprevalansı belirlenmeye çalışılmıştır. Çalışmada VCA IgG %82.9, VCA IgM %10, EBNA IgG %78.6 ve EA IgG %24.2 oranında pozitif saptanmıştır. Çalışmada test edilen örneklerin mevcut serolojik profillere göre enfeksiyon durumları değerlendirildiğinde ise; altı (%8.6) örnek seronegatif, sekiz (%11.4) örnek akut enfeksiyon, 46 (%65.7) örnek geçirilmiş enfeksiyon, 10 (%14.3) örnek de reaktivasyon olarak kabul edilmiştir(70). Ülkemiz'de sağlıklı kişilerde EBV seroprevalansının araştırıldığı bir alan çalışmasında, toplumda geçirilmiş enfeksiyonun bir göstergesi olan EBV VCA IgG antikorları ilk 4 yaş için %67.9, ilk 30 yaş için %84.4 olarak saptanmıştır ve yaşla birlikte geçirilmiş EBV enfeksiyonunun insidansının arttığı belirlenmiştir(71).

Epidemiyolojik ve serolojik deliller temel alındığında, enfeksiyon ajanları arasında EBV, MS ve diğer otoimmün hastalıklar ile kuvvetli bağlantı göstermektedir(72). Erişkin MS hastalarının hepsinin EBV seropozitif olduğu ve sağlıklı virüs taşıyıcılarına göre daha yüksek anti-EBV antikor titrelerine sahip oldukları konusunda bir fikir birliği vardır(26,72,73). Seropozitivitede daha anlamlı bir farklılık MS'li çocuklarda saptanmıştır. MS'li çocuklarda EBV ve diğer yaygın virüslerin (CMV,VZV,HSV,Parvovirus B19) seropozitivitesinin sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığı bir olgu-kontrol çalışmasında, MS'li çocuklardaki EBV seropozitifliği %83 olarak bildirilirken, yaşa göre eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerde bu değer %42'dir(74). Geçirilmiş enfeksiyöz mononükleoz hikayesi ve EBV antijenlerine karşı olan antikor titrelerinde yükselme (özellikle EBNA-1 IgG), MS ortaya çıkma riskinde artışla bağlantılıdır, bu da EBV'nin MS patogeneğinde erken dönemdeki rolüne işaret eder(73). Enfeksiyöz mononükleoz hastalığından sonraki 5 yıl içinde MS riski artar ve 30 yıldan fazla bir süre artmış olarak kalır. EBV hakkındaki diğer araştırmaların ve metaanalizlerin birleştirilmiş sonuçları, EBV enfeksiyonu ve MS arasındaki ilişki için bir model ortaya atmıştır. EBV negatif bireyler arasında MS riski sıfıra yakındır, erken çocuklukta EBV ile enfekte olanlarda orta düzeydedir, adolosan ya da yaşamın daha sonraki döneminde enfekte olan kişiler arasında ise en yüksektir(75). Artan kanıtlar MS'li çocuklarda, diğer yaygın çocukluk virüsleri için fark tespit etmezken, EBV seroprevalansı ve anti-EBV serum titrelerinin yaşlıları olan kontrollerden

daha yüksek olduğuna işaret etmektedir(76). EBNA 1, sağlıklı virus taşıyıcılarında CD4+ T hücre yanıtını uyaran en tutarlı tanımlanmış EBV spesifik antijendir. EBNA 1 için spesifik T hücrelerinin selektif artışı MS hastalarında gözlenmiştir(77). B hücreleri, artık MS patogenezinde önemli role sahip hücreler olarak tanımlanmaktadır ve B hücrelerini ya da B hücre gelişimi ve fonksiyonunda görevli yolaklardaki esas maddeleri azaltan çok sayıda madde, MS tedavisindeki potansiyel kullanımları açısından test edilmektedir. Serafini ve arkadaşları, MS'li hastaların postmortem beyin örneklerinde viral antijen exprese eden EBV ile enfekte B hücrelerinin anlamlı miktarda artmış olduğunu fakat diğer enflamatuvar SSS hastalıklarında böyle bir bulguya rastlanmadığını buldular(78). Aktive CD8+T hücreler de EBV ile enfekte B hücreler odağına yakın olarak bulunmaktaydı ki bu da EBV spesifik lenfosit yanıtının MS immunopatolojisinde yer alabileceğini göstermektedir. Ancak bu bulgular sonraki çalışmalarda tekrar elde edilememiştir(79). İlerde yapılacak çalışmalar bu tutarsızlığın kaynağını açıklayabilir. MS hastalarının %90'dan fazlasının BOS ve beyin dokusunda yüksek konsantrasyonlarda, esas olarak oligoklonal immünglobulin olmak üzere intratekal sentezlenen IgG mevcuttur. BOS'ta bulunan oligoklonal IgG tipik olarak MSS enfeksiyonlarında bulunmaktadır, neden olan patojene yüksek afinite ile bağlanmakta ve enfeksiyon temizlendikten sonra hızla kaybolmaktadır. MS'de ise tam tersine oligoklonal bantlar sürekli bir fenomendir ve neye spesifik oldukları pek bilinmemektedir(80). MSS enfeksiyonları ile kıyaslama yapılarak, bazı MS hastalarının BOS'larında EBV'ye bağlanan oligoklonal IgG varlığı EBV'nin MS'in nedeni olarak rolünü desteklemektedir(78,81,82). Bir arada ele alındığında semptomatik EBV enfeksiyonu ile MS gelişimi arasında bir bağlantı olduğuna dair güçlü epidemiyolojik kanıtlar mevcuttur. EBV'nin immun düzenleyici fonksiyonları bu virüsün aslında MS'i tetiklemekte major bir aday olduğunu göstermektedir, ancak bu ilişkiden sorumlu mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır(25).

1.3.3.3 Borrelia burgdorferi ve Multiple Skleroz

Lyme hastalığı, kuzey yarı kürede gözlenen kene ısırığına bağlı enfeksiyonların büyük bir kısmından sorumlu olan B. burgdorferi kompleksi spiroketlerle oluşan multisistemik bir hastalıktır. Özellikle sifilize benzer multisistemik tutulumları olan ve geç komplikasyonları ile kronik enflamatuvar yanıtı yol açabilen bir zoonozdur. Hastalık insanlarda deri lezyonları ile başlayarak tam klinik tablosunu ender olarak eklemler, kalp ve santral sinir sisteminde gösterir. B. burgdorferi ile enfekte beş ayrı cins kene (Amblyomma, Dermacentor, Haemaphysalis, Ixodes, Rhipicephalus) bulunmuş olmasına karşın Lyme hastalığının birincil vektörü Ixodes cinsi kenelerdir. Yapılan çalışmalarda, klinik hastalık olmadan da, orman işçileri, kırsal bölgede yaşayanlar gibi kene ısırma olasılığı yüksek olan sağlıklı kişilerin serumlarında B.burgdorferi'ye karşı antikörlere rastlanmıştır(83). Enfeksiyon, yaş, cins ve ırk farkı gözetmez. Ancak 5-9 yaş arası çocuklarda ve 30 yaş üzerindeki erişkinlerde, orman işçileri ve ormanlık bölgede yaşayanlarda enfeksiyonun klinik ve seroepidemiolojik olarak daha sık görüldüğü belirtilmektedir. İnsanlar enfektif nimflerden spiroketi genellikle ilkbahar sonu ve yaz başlangıcında alırlar(84).

Klinik ve fizyopatolojik olarak hastalığı; erken lokal, erken yaygın ve geç dönem olarak evrelendirebiliriz. B. Burgdorferi, deri yoluyla vücuda girer , erken dönem deri belirtilerine yol açtıktan sonra lenf ve kan damarlarıyla tüm vücuda dağılır. Sifiliz'de olduğu gibi, spiroket kan beyin bariyerini geçerek SSS'ne de invaze olabilir. İlk iki evre birkaç hafta veya birkaç ay içerisinde ortaya çıkarak hastalığın erken dönemini oluşturur. Üçüncü evre veya geç dönem ise 6-12. ay, hatta yıllar sonra ortaya çıkar. İkinci evre ile üçüncü evre arasında enfeksiyonun gizli ve semptomsuz olarak seyrettiği bir zaman aralığı vardır. Erken dönem kendini sınırlayıcı olmasına karşın, geç dönem kronik ve ilerleyicidir.

Erken lokal enfeksiyon olarak tanımlanan Evre-1'de, en erken, en sık ve en kolay tanınan bulgu, B.burgdorferi'nin vücuda girdiği, yani kene ısırığının olduğu yerde ortaya çıkan 'Eritema Kronikum Migrans' (EKM)'tir. EKM,

genellikle kene ısırmasından sonra ortalama bir hafta içinde özellikle koltuk altı, kasık ve kalçada meydana gelmekte, birkaç gün, hafta veya ay içerisinde kendiliğinden kaybolabilmektedir. Lezyondan spiroketi izole etmek mümkündür. EKM, hastaların %50-75'inde görülür(85).

Erken yaygın enfeksiyon olarak bilinen Evre-2, hematojen yayılım sonucu birçok organ ve dokunun invazyonuyla gelişmektedir. Bu evrede, nörolojik, kardiyak ve iskelet sistemine ait semptom ve bulgular bulunur. Birinci evrede tedavi edilmemiş olguların yaklaşık %10-15'inde sinir sistemi tutulumu sonucu menenjit, en sık fasiyal sinir olmak üzere kraniyal sinir felçleri, meningoensefalit, periferik nöropati, meningoradikülopolinevrit (Bannwarth sendromu), mononöritis multipleks ve daha ender olarak ensefalit, miyelit, serebral vaskülite rastlanabilir. Hastalığın başlamasından yıllar sonra Lyme hastalığı, hafif paresteziden ciddi SSS hastalıklarına kadar değişebilen farklı kronik nörolojik bozukluklar şeklinde ortaya çıkabilir. Bannwarth's sendromu, Avrupa'da rastlanan en sık nörolojik tutulumdur. Bu sendromda BOS pleositozu (lenfositlerde ve proteinlerde artış) ve sinir traseleri boyunca özellikle gece şiddetlenen radiküler ağrı ile yanma hissi ve subfebril ateş bulunurken , tipik menenjit bulguları olan şiddetli baş ağrısı, bulantı ve kusma yoktur(83).

Geç dönem (kronik Lyme hastalığı), Evre 3 olarak bilinir. Hastalığın bulaşmasından aylar veya yıllar sonra, tedavi edilmemiş EKM'li olguların %60'ında, genellikle oligo-poliartrit şeklinde ortaya çıkan kronik artrit atakları gözlenir. Genelde diz başta olmak üzere büyük eklemler tutulabilir (85). Antibiyotik tedavisinin bulguları geriletmemesi, kronik enflamatuvar yanıt ve üçüncü evre lezyonlarından bakterinin izole edilememesi bu evrenin bir immunopatoloji olduğunu göstermektedir(86).

B. burgdorferi'nin 41 kDa flagella antijenlerine karşı oluşmuş antikorların kalp kası ve sinir hücrelerine karşı çapraz reaksiyon göstermesi, otoimmunité teorilerini desteklemektedir. Birinci ve ikinci evrede tedavi verilmemesi, otoimmun patolojinin ilerlemesine neden olmaktadır(87).

Endemik bölgede rutin hasta incelemelerinde Lyme borreliozunun tanısı tamamen kliniğe dayanır(84). A.B.D.'de 1991 yılında düzenlenen

klasifikasyonla Lyme hastalığı tanısı koyabilmek için hastada en az 5 cm çapında EKM'nin olması veya başka bir nedene bağlanamayan Lyme hastalığının geç bulgularının laboratuvar testleri ile doğrulanması gerekmektedir. Bu sınıflamada kene ısırığı öyküsü gerekli değildir(83). En iyi tanı yöntemi, pek çok enfeksiyon hastalığında olduğu gibi "altın standart" olan organizmanın izolasyonudur. Ancak, Lyme borreliozunun mikrobiyolojik tanısında etken izolasyonu oldukça zor ve uzun bir uğraş olması nedeniyle kültür kullanılmamaktadır. Rutin tanı serolojiktir(84). ELISA testlerinin tek başına duyarlılığı %89, özgüllüğü %72 olsa bile hastalardaki pozitif test sonucunda yalancı pozitif olma ihtimalinin daha fazla olduğunu klinisyen unutmamalıdır. Serolojik testlerde EKM'den 2-4 hafta sonra IgM yanıtı, 4-8 hafta sonra ise IgG yanıtları izlenebilir. Serolojinin özgüllüğünü arttırmak için tüm pozitif ELISA ve IFA sonuçlarının Western Blot testi ile doğrulanması tavsiye edilmektedir. Western Blot testlerinin duyarlılık ve özgüllükleri %95-100 arasındadır(84,83,88). Bir diğer duyarlı test ise spiroket DNA'sının araştırılmasına yönelik PCR yöntemidir. Geç dönem Lyme hastalığının karakteristik belirti ve bulgusu bulunan, ancak ELISA negatif olan hastalarda PCR testleri ile serum ve BOS örneklerinde alınan pozitif bir sonuç, tedaviyi gerektirebilir(85). Klinik örneklerde B.burgdorferi'ye spesifik DNA parçalarını saptayan PCR ve monoklonal antikor boyaması teknikleri pozitif olsa bile, canlı ve ölü organizmaları ayırt edememekte, sonuçlar klinik iyileşmeden sonra bile pozitif olarak kalıcı olmaktadır. PCR testi, kontaminasyon durumunda veya uygun spesifik primerler kullanılmamış ise yalancı pozitif sonuç verebilmektedir(84). BOS, SSS hastalığı düşünülen tüm hastalarda incelenmelidir. Bazı hastaların serumunda antikor sonuçları negatif olsa da BOS'da lokal antikor üretimi olduğu saptanmıştır(83). Bunun yanı sıra birçok nöroborelyoz olgusunda serumda yapılan serolojik testlerin çoğunlukla pozitif olması, BOS incelenmesini zorunlu kılmamaktadır. Ancak BOS antikor titresinin serumdaki titreden çok yüksek olması ve intratekal antikor üretiminin saptanması meningeal tutulumun saptanmasında faydalı olabilir(89). Serum ve BOS'unda tanısal düzeyde antikor titresini bulunmayan hastalar çok yüksek bir olasılıkla Lyme hastası değildir(83).

Lyme borreliyozu ve MS arasındaki ilişkiyi inceleyen bir sero-epidemik çalışmada toplam 769 farklı nöroloji hastasının serum örneklerinde ELISA yöntemiyle B. burgdorferi antikoru araştırılmıştır. Bu hastalar içerisinde kesin MS tanısı olan ve Borrelia antijenine karşı seropozitif olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Sonuçlar, MS'in Borrelia enfeksiyonu ile sıklıkla ilişkili olabileceğini öne sürmektedir(90). Bir diğer çalışmada Lyme hastalığının endemik olduğu bölgede yaşayan olası MS olarak kabul edilen hastalarda B. burgdorferi antikoru analiz edilmiştir. Çalışma sonunda MS'de B. burgdorferi enfeksiyonunun nadir olduğu ve Lyme hastalığının özellikle MS tanısından kuşku duyulan olgularda ayırıcı tanıda önemli role sahip olduğu öne sürülmüştür(91). Benzer başka bir çalışmada ise 55 kesin MS hastasında Lyme hastalık etkeni araştırılmış ve 3 hastada seropozitivite saptanmıştır. Bu çalışmada MS gibi etiyojisi bilinmeyen hastalıkların ayırıcı tanısında, Lyme hastalığının göz önünde tutulmasının önemli olduğu sonucuna varılmıştır(92).

1.4.İmmunpatogenez

Genel inanış MS'in akut inflamatuvar lezyonlar ve kan beyin bariyeri'nin (KBB) yıkılmasıyla başladığı şeklindedir. Değişmez bir bulgu olarak MS lezyonlarının merkezinde kan damarlarının gözlenmesi de bu inanışı desteklemektedir.

İmmun kökenli SSS enfeksiyonu, periferik dokulardaki inflamasyondan farklıdır; bu farklılığı yaratan da kan beyin bariyeri (KBB)'nin varlığıdır. Lökositlerin KBB'yi geçiş mekanizmalarının anlaşılması, MS patogenezi ve tedavisi yönünden önem taşır. KBB; endotel hücreleri, perisitler, perivasküler makrofajlar ve astrositik ayakları sonlanmaların oluşturduğu kompleks bir yapıdır. SSS enfeksiyonları ya da otoimmün atak gibi durumlarda T hücreler, KBB yıkımına yol açan ve beyin parankimine çok daha fazla sayıda aktive lökosit girişini sağlayan inflamatuvar kaskadı başlatabilirler.

Lökositler, endotelial bazal membranı geçerek perivasküler bölgeye, oradan da beyindeki inflamasyon alanlarına göç ederler. Selektinler ve

onların ligandları, integrinler, endotelial hücre adezyon molekülleri, kemokinler ve matrix metalloproteinazlar; lökositlerin SSS'ne girişini sağlarlar(93).

Enflamatuvar cevabın regülasyonu pek çok sellüler elemanın rol oynadığı kompleks bir fonksiyondur. Multipl Skleroz'da CD4 T hücrelerinin, SSS içinde enflamasyonla sonlanan immun cevabın düzenlenmesinde ve sürdürülmesinde temel rolü oynadığı düşünülmektedir. Enflamasyona öncülük etme fonksiyonlarına ilaveten, CD4 T hücrelerinin bir grubu olan CD4 T regülatuvar (Treg) hücreler, enflamasyonun önlenmesi ve azaltılmasında önemli bir role sahiptirler. Multipl Skleroz'un T hücre aracılı otoimmun bir hastalık olduğu konusunda görüş birliği olmasına rağmen ,otoreaktif T hücrelerinin nasıl reaktive olduğu ve enflamasyonun zaman içinde niçin tekrar ettiği hala bilinmeyen bir konudur(94). Bilinen tek gerçek miyelin temel proteinleri (MBP,MOG,MAG,PLP) başta olmak üzere SSS'nin bir çok yapı taşının bu immun atağın hedefi olduğudur(95,96). Son zamanlarda CD8 T hücrelerinin MS patogenezindeki önemi anlaşılmaya başlanmıştır. Deneysel otoimmun ensefalomyelit modellerinde, CD8 T hücrelerinin hastalığın şiddeti ve patolojisi üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir(97,98). CD8 T hücrelerinin sayısı MS'li hastaların beyin dokusunda CD4 T hücrelerinden yüksek bulunmuştur(93). CD8 T hücreleri ve makrofajların sayısının, MS lezyonlarında aksonal hasarın yoğunluğu ile korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur(99). CD8 T hücreleri tarafından tanınan antijenler ya da immunodominant epitopların ne olduğu henüz bilinmemektedir. Ancak CD8 T hücrelerinin yıkıcı etkileri olarak oligodendrositleri ve nöronal hücreleri öldürebildiklerine dair bulgular çalışmalarla desteklenmiştir(100).

Humoral immun sistemin hastalık sürecinde rol oynadığı , hastaların çoğunun BOS'unda SSS'de bulunan B lenfositleri tarafından üretilen oligoklonal immun protein antikorlarının bulunmasından anlaşılmaktadır(2). BOS'taki IgG miktarı ve IgG sentez hızı artar. BOS hücrelerinin sadece az sayıda klonu aktive olduğundan, yanıt oligoklonaldır. Bu SSS'deki stimülasyona sınırlı bir yanıt gibi görünmektedir çünkü benzer oligoklonal IgG'ler serumda ya hiç bulunmaz ya da serumda BOS'a kıyasla daha düşük

bulunur. Oligoklonal IgG, viral ensefalit ya da SSS sifilizi gibi diğer enflamatuvar veya enfeksiyöz durumlarda da bulunur. Bununla birlikte, bu durumlarda saptanan oligoklonal IgG'ler, enfeksiyöz ajana yönelik antikordur. MS'de, çoğu oligoklonal IgG'nin hedeflediği antijen saptanamamıştır. Multipl skleroz için tipik olmamasına rağmen , intratekal oligoklonal immunglobulin kesin MS'li hastaların %90'ından fazlasında saptanmaktadır(101). Hayvan ve insan çalışmaları B hücrelerinin; antijeni yakalama ve T hücrelerine sunumu, sitokin sentezi, antikor salgılanması, demiyelinizasyon, doku hasarı ve remiyelinizasyon üzerinde rolleri olabileceğini düşündürmektedir(102).

1.5.Patoloji

Multipl sklerozda lezyonların histopatolojisi; fokal enflamasyon, demiyelinizasyon, aksonal dejenerasyon, oligodendrosit kaybı, remiyelinizasyon ve reaktif astrogliazistir(103).

MS'in en belirgin patolojik bulgusu, aksonların kısmen korunduğu belirgin demiyelinizasyon alanlarını içeren serebral veya spinal plaklardır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmaları ile de doğrulandığı gibi, plaklar sıklıkla periventriküler beyaz cevher, beyin sapı ve spinal kord yerleşimli gelişirler. Ancak, kortikal bölgelerde intrakortikal miyelinize lifleri etkileyecek şekilde sadece mikroskop ile görülebilen çok sayıda küçük plak vardır.

Aktif plakların histolojik incelemesi perivasküler lenfositler (ağırlıklı olarak T hücreleri), makrofajlar ve bazen plazma hücreleri ile aktivasyon olduğunu gösterir(2). Hem CD4+ hem de CD8+ T hücreleri vardır. Aktif lezyonlar yoğun makrofaj infiltrasyonu gösterirler. Bu makrofajlar yıkılan miyelin artıklarını içerirler ve bütünlüğü bozulmuş olan miyelin kılıfı ile sıkı ilişki halindedirler. Makrofaj aktivasyonu ve miyelin proteinlerinin fagositozu, lezyonda süregiden demiyelinizasyon aktivitesinin göstergesidir(104). İmmunhistokimyasal çalışmalar da süregelen immunreaktivitenin göstergesi olarak aktif plaklarda sitokinlerin arttığını göstermiştir.

Biyopsi ve otopsi materyallerindeki çalışmalarda MS lezyonunun heterojen özelliği dikkat çekmiştir. Aktif lezyonlar incelendiğinde hastaların 4 farklı immunopatolojik tip gösterdikleri Lucinetti ve ark. tarafından ortaya atılmıştır(105).

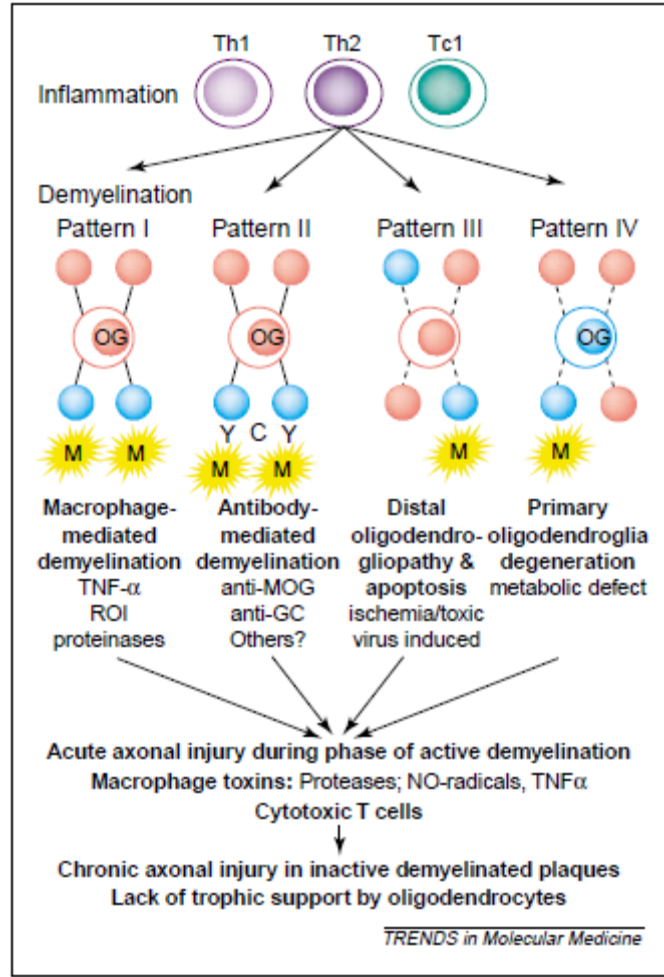
Tip 1 : Makrofajla ilişkili demiyelinizasyon

Tip 2 : Makrofajla ilişkili demiyelinizasyon ve aktif miyelin yıkım alanlarında gözlenen immunglobulin ve kompleman birikimi

Tip 3: Makrofajla ilişkili demiyelinizasyon, miyelin ilişkili glikoprotein (MAG) kaybı ve oligodendrosit apoptozu

Tip 4 : Makrofaj ilişkili demiyelinizasyon ve beraberinde periplak ak maddede oligodendrosit dejenerasyonu

Tüm MS tipleri içinde en sık gözlenen patolojik altgrup ,kompleman ve IgG depolanması ve enflamatuvar infiltratların olduğu tip 2'dir. RRMS ve SPMS hastaları arasında tip 2 dışında tip 1 ve tip 3 de görülebilir. Tip 4 ise sadece PPMS ile ilişkili bulunmuştur(106). Bu çalışmada; hastalar arasında heterojenite gözlenmesine rağmen, aynı hastadaki tüm lezyonların aynı tipte immunopatolojik patern gösterdiği belirtilmiştir(105).



Şekil 1: Multipl skleroz lezyon oluşumunda rol alan patogenetik mekanizmaların özeti

Kronik inaktif lezyon keskin sınırlıdır ve hücreden fakirdir. Aktif miyelin yıkım bulgusu gözlenmez. Plaklar astrositik proliferasyon gösterir, fibriler gliozis belirgindir. Aksonlar kısmen korunmuş olabilir, matür oligodendrositler belirgin şekilde azalmış ya da kaybolmuşlardır. Kronik lezyonlarda remiyelinizasyon tam değildir ve plak kenarında sınırlı kalmıştır. İnflamasyon değişen oranlarda hala saptanabilir.

Multipl skleroz primer olarak demiyelinizasyonla giden bir hastalık olarak tanımlanmasına rağmen, hem kronik hem de erken dönem MS lezyonlarında yaygın, akut aksonal hasarın varlığı gösterilmiştir. Hasarlanmanın mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, hastalığın erken dönemlerinde inflamatuvar mediatörlerin rol oynayabileceği ileri sürülmüştür(104). Özellikle

CD8+ T hücrelerinin sayısı ile aksonal hasarın korelasyon gösterdiği bildirilmektedir(107).

1.6. Klinik

MS'de inflamasyon, beyin, spinal kord veya optik sinirin herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir. Dolayısı ile MS, SSS ile ilişkili her semptomu açabilir. Hastalarda tek bir nörolojik semptom ya da bu semptomların kombinasyonu görülebilir(108). Çoğu hastada, belirtiler saatler günler içinde artar, tipik olarak 2-6 hafta sürer ve sonra düzelir. Düzeltme bazen tamdır ancak bu atakların %40 kadarında kalıcı sekeller ortaya çıkar.

Duysal semptomlar, MS'in en sık görülen başlangıç semptomlarından ve hastalık sürecinde belli zamanlarda hastaların çoğunda (%90) görülür. MS, hem pozitif duysal semptomlara (dizestezi, allodini) hem de negatif duysal semptomlara (hipoestezi) neden olmaktadır. Duysal semptomlar uyuşmalar, karıncalanmalar, rahatsız edici duyular, yanmalar gibi başlayabilmektedir. Semptomun nerede olduğu MS lezyonunun yeri ile ilişkilidir(109).

MS hastalarının üçte ikisi hastalık sürecinde belli zamanlarda ağrıdan yakınıdır(110).

MS'de motor bozukluklar sıktır. En sık görülen motor belirti ekstremitelerde kuvvet kaybıdır. Bacaklarda kuvvetsizlik üst ekstremitelere oranla daha sıktır. Hastaların çoğunda refleks canlılığı, Babinski pozitifliği ve klonus gibi patolojik bulgular saptanabilir. Hastalığın başlarında spastisite saptanmayabilir ama ilerleyen yıllarda hastaların %70 kadarında spastisite saptanır. Spastisite sonucu fleksiyon kontraktürleri gelişebilir bu da oturma ve hareket yeteneğini bozar(111).

Gözde ağrı veya tek taraflı baş ağrısı ile karakterize optik nöropati, MS'in sık görülen semptomlarından birisidir. Hastaların çoğunda tek taraflı başlar ve günler içinde artarak maksimum şiddete ulaşır. Şiddetli görme kayıplarında bile tam veya tama yakın düzeltme olur. MS'de sık görülen diğer

görsel semptomlar; diplopi, nistagmus, internükleer oftalmopleji ve afferent pupil defektidir (111).

Serebellar yollar MS seyriinde sıklıkla etkilenir fakat başlangıçta baskın olarak serebellar sendrom nadirdir. Belirtiler; dismetri, disdiadakokinezi, aksiyon tremoru, dizartri, kompleks motor hareketlerin bozulması ve denge kaybıdır. Vertigo da siktir ancak gövde ataksisi ön plandadır(111).

MS hastalarında yaşam kalitesinde önemli bozukluğa neden olan faktörlerden biri de üriner disfonksiyondur. MS hastalarının başlangıçta %5" inde iken hastalık ilerledikçe %80" inde çeşitli derecelerde üriner disfonksiyon görülmektedir. Üriner disfonksiyon sıklıkla yetişememe tarzında idrar kaçırma, sık idrar yapma, damlama şeklinde idrar yapma şeklinde olabilir. Barsak işlev bozukluğu üriner disfonksiyona kıyasla daha nadir görülmektedir ve genellikle konstipasyon şeklindedir(108).

Seksüel disfonksiyon, MS hastalarında sık görülmektedir. Bu durum, nörolojik tutulumla bağılı olabileceği gibi psikiyatrik nedenli de olabilir. Erkeklerde en sık erektil disfonksiyon ve libido azalması görülürken kadınlarda libido azalması ve kuruluk önemli bir problemdir(112).

Nörofizyolojik testlere göre MS'de kognitif bozukluk oranı %34-65'dir (119). En sık görülen anormallikler; soyut kavramlaştırma, yakın hafıza, dikkat ve bilgiyi işleme hızında değişikliktir. Demansa ilerleme nadirdir(111).

MS'li hastaların çoğunda değişik oranlarda affektif bozukluk olduğu gösterilmiştir. Depresyon en sık izlenen bulgudur ve çoğunlukla da kronik, kür şansı olmayan bir hastalıkla mücadele etmeye ikincildir(114). Yorgunluk, MS hastalarının %84'ünde önemli bir yakınma olarak görülmektedir.. Yorgunluk, hastalığın kendisine bağılı olabilir ya da depresyon, noktüri ve spazmlara bağılı uyku düzensizliği gibi sekonder nedenlere bağılı gelişebilir(109).

Uyku bozuklukları ve baş ağrısı, MS hastalarında normal populyasyondan fazladır. MS hastalarında görülebilen diğere nadir semptomlar; epilepsi, konuşma bozuklukları, fasiyal miyokimi, tinnitus, işitme kaybı, dizartri, disfaji, paroksizmal kaşıntı ve öforidir.

1.7.Tanı

MS, esas olarak klinik bir tanıdır. MRG, BOS ve nörofizyolojik testler yardımcı tanı yöntemleridir. 2 atak ve 2 ayrı lezyona ait klinik bulgu Schumacher (1965), Poser (1983) ve gözden geçirilmiş Mc Donald's (2005) kriterlerine göre kesin MS tanısını karşılar(115,116,117). Uluslararası komiteler, tanıda spesifiteyi arttırmak ve yanlış tanı olasılıklarını dışlamak amacıyla hem klinik hem de paraklinik kriterlerin (MRG, BOS, Evok Potansiyeller) kullanıldığı klavuzlar önermektedir. Son yıllarda tanıda en çok Mc Donald's kriterleri kullanılmaktadır(117). 2010 yılında yapılan son revizyonda tanı, biraz daha kolaylaştırılmıştır(118).

Gözden geçirilmiş Mc Donald's Tanı Kriterleri- 2005

Klinik atak	Objektif klinik bulgu veren lezyon	Tanı için ilave bulgu
≥2	≥2	ilave bulgu gerekmez
≥2	1	Alanda yayılım (MRG ile) veya MRG'de ≥2 MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS veya Farklı bölgeyi tutan yeni atağı bekle
1	≥2	Zamanda yayılım (MRG ile) veya İkinci klinik atağı bekle
Klinik atak	Objektif klinik bulgu veren lezyon	Tanı için ilave bulgu
1 (monosemptomatik başlangıç;klinik izole sendrom)	1	Alanda yayılım (MRG ile) veya MRG'de ≥2 adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS ve zamanda yayılım (MRG ile) veya İkinci klinik atağı bekle
Başlangıçtan itibaren MS'i düşündüren en az 1 yıldır porgresif seyir		Aşağıdakilerden ikisi 1. Kranial MRG'de ≥9 T2 lezyon veya ≥4 T2 lezyon ile pozitif VEP 2. Spinal kord MRG'de ≥2 fokal T2 lezyon 3. Anormal BOS

MS için alanda yayılım MRG kriterleri

Aşağıdakilerden en az 3'ünün bir arada olması gerekir. Bunlar;

- 1- Kontrast madde tutan 1 beyin / omurilik lezyonu veya bu yoksa T2'de 9 veya daha fazla lezyon
- 2- En az 1 infratentorial lezyon
- 3- En az 1 juksta-kortikal lezyon
- 4- En az 3 periventriküler lezyon

MS için zamanda yayılım kriterleri

-İlk klinik olaydan en az 3 ay sonra çekilen MRG'de ilk olaydan farklı bir yerde aktif lezyon saptanması

-İlk MRG'den en az 30 gün sonra çekilen MRG'de yeni T2 lezyon saptanması

1.8.Tedavi

MS hastalarının büyük çoğunluğunda hastalık seyrinde atak olarak adlandırılan akut/subakut nörolojik kötüleşme epizodları olur. Mc Donald MS tanı kriterlerinde atak " MS hastalığında inflamatuvar ve demyelinizan nedenlerden kaynaklanan yeni nörolojik bulguların saptandığı, kötüleşme dönemi" olarak tanımlanır(117). Ataklar özellikle hastalığın erken dönemlerinde tam veya tama yakın düzelme gösterirken, hastalık ilerledikçe ataklar sonrası düzelme giderek azalmaya ve kalıcı defisitler ortaya çıkmaya başlar. Atak dönemlerinde nörolojik kötüleşme nedeniyle hastanın fonksiyonelliği ve yaşam kalitesi bozulurken, tekrarlayan ataklar kalıcı özürllülüğün gelişiminde rol oynar. Ayrıca RRMS olgularının yarısından fazlası tekrarlayan ataklar sonrasında hastalık seyrinin bir noktasında SPMS'e dönüşüm gösterir ve progresif faza geçer. MS tedavisinde üç temel hedef vardır. Atak dönemlerinde hastalığın alevlenmesini baskılamak , uzun dönem tedaviler ile atak sıklığını ve özürllülük gelişimini azaltmak ve de destekleyici tedavi ve yaklaşımlarla hastanın hastalıkla baş etmesini kolaylaştırmaktır.

Atak tedavisi

MS atak tedavisinde; glukokortikoidler, ACTH ve plazmaferez kullanılabilir. MS ataklarında glukokortikoid tedavisi, MS tedavi stratejilerinin belirlenmesi amacıyla oluşturulmuş Kuzey Amerika ve Avrupa Nöroloji Federasyonu (EFNS) tarafından ilk seçenek tedavi olarak önerilmektedir(119,120). Yapılan çalışmalarda ACTH'nin MS ataklarında etkinliğinin plaseboya göre üstünlüğü gösterilmiştir. ACTH; pulse steroid kadar etkili değildir ancak hafif ataklarda ve glukokortikoid tedavisinin verilemediği durumlarda tercih edilebilir. ACTH ve glukokortikoid tedavisine yanıt alınamayan ağır ataklarda plazmaferez kullanımı ile yarar bildirilmiştir(121,122).

Uzun Dönem Tedavi

MS hastalarında uzun dönemde immunmodulator ve immunsupresif tedaviler kullanılabilir. İmmunmodulator (hastalık modifiye edici) tedaviler; beta interferonlar (IFNB), Glatiramer Asetat (GA) ve Natalizumab'tır. Bu ilaçların RRMS'de kullanımı onay almıştır. İmmunmodulator ilaçlar; atak sayısını, MR lezyon yükünü azaltır, hastalık seyrini yavaşlatır ve özür lülüğü geciktirir. MS'de kullanılan immunsupresif tedaviler ise Mitoksantron, Azatiopirin, Metotreksat, Siklofosfomid ve Siklosporin'dir. Mitoksantron, MS tedavisinde onay alan tek immunsupresif ilaçtır. Multipl Skleroz hastalarında immunsupresif tedaviler 30 yılı aşkın bir süredir kullanılmakla birlikte yan etki profilleri nedeniyle günümüzde yerini immunmodulator ilaçlara bırakmıştır. Bu tedaviler ancak immunmodulator tedavilerle yeterli yanıt alınamayan hastalarda, sık atak geçiren RRMS, SPMS, ataklı ilerleyici veya agresif gidişli MS seyrinde kullanılmaktadırlar.

Sonuç olarak MS'de 1. basamak tedavi olarak interferonlar ya da Glatiramer asetat, 2.basamak tedavi olarak Mitoksantron ve Natalizumab, tüm bu tedavilerin başarısız olduğu durumlarda 3. basamak tedavi olarak da onay almamış diğer tedavilerin (immunsupresifler) kullanılması önerilmektedir(123).

Destekleyici tedavi ve yaklaşımlar

MS seyrinde; spastisite, yorgunluk, depresyon ve diğler psikiyatrik bozukluklar, mesane-bağırsak disfonksiyonu, cinsel işlev bozukluğu, tremor, kognitif işlev bozukluğu, epileptik nöbetler gibi çok farklı belirti ve bulgular gelişebilir. Bu belirti ve bulgular, beyin ve spinal korddaki inflamatuvar demiyelinizasyona bağıli direk olarak gelişebileceği gibi kullanılan farmakolojik tedaviler ve bununla ilişkili indirek belirtiler olarak da gelişebilir. Bu belirtilerin semptomatik olarak tedavi edilmesi ve MS'e bağıli çeşitli nörolojik defisitler gelişen hastalarda rehabilitasyon uygulamaları ile özürli yaşamı kolaylaştıracak tekniklerin öğretilmesi büyük önem taşımaktadır.

III. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma tasarımı

Çalışma, Multiple Skleroz hastaları ve kontrol grubunun serum ve/veya BOS örneklerinde EBV, CMV, VZV, HSV-1, HSV-2, HHV-6B ve spiroket B. burgdorferi'ye ait antikoları ve/veya nükleik asitleri araştırarak birbiriyle kıyaslayan, körlük ve randomizasyon gerektirmeyen analitik, olgu-kontrol çalışmasıdır.

Araştırılacak populasyon ve gönüllülerin seçimi

Grup	özellik	sayı
Hasta	Multipl skleroz	44
Kontrol1	MS dışı enflamatuvar nörolojik hastalığı olan	23
Kontrol 2	Organik nörolojik hastalığı olmayan	23

Çalışmaya Alınma Kriterleri

Hasta grup için;

- Revize Mc Donald kriterlerine(117) göre kesin MS tanısına sahip olmak
- MS dışı diğer enflamatuvar nörolojik hastalığı olan kontrol grubu için;
- Enflamatuvar polinöropati, Myastenia gravis, polimiyozit, myelit, paraneoplastik nörolojik hastalık ve SSS vaskülit gibi diğer enflamatuvar nörolojik hastalık tanısı almak.

Yapısal nörolojik hastalığı olmayan kontrol grubu için;

- SSS yapısal hastalığı, sistemik enfeksiyöz ve otoimmün hastalığı, ağır metabolik sisemik hastalığı olmayanlar

Çalışmaya alınmama kriterleri

- 18 yaşından küçük olmak, 55 yaşından büyük olmak
- MS ve diğer enflamatuvar nörolojik hastalık dışında nörolojik hastalığı olanlar
- Sistemik enfeksiyöz ve otoimmün hastalığı olanlar
- Ağır metabolik, endokrinolojik, sistemik hastalığı olanlar

Hasta grubu:

Çalışmaya McDonald kriterlerine göre "kesin MS" tanısı almış 44 hasta dahil edildi. MS hastaları; MS ön tanısı ile Nöroloji polikliniğinde değerlendirilen ve Nöroloji kliniğine yatırılan veya MS özel polikliniğinden takip edilen hastalar arasından seçildi. Hastalar, çalışmanın koşulları ve amacı anlatılarak ve bilgilendirilmiş olurları alınarak çalışmaya dahil edildi. MS hasta grubunun tamamından kan örneği, uygun olanlardan (17 kişi) ek olarak BOS örneği alındı. Hastalardan rutin olarak yapılan hemogram, biyokimya gibi tetkikleri sırasında çalışma için bir tüp fazladan kan alındı. Alınan kan santrifüj edilerek serumu buzlukta -20 derecede saklandı. MS özel polikliniğimizden takipli kesin MS tanılı hastalarımızdan sadece kan örneği alındı. Ayrıca servisimizde MS ön tanısıyla yatırılarak tetkik edilen ve kesin tanıya ulaşmak için rutinde lomber ponksiyon yapılan hastaların BOS örneklerinden bir tüp çalışma için ayrıldı. Bu gruptan eş zamanlı olarak kan örneği de alındı. Özel MS polikliniğimizden takipli ve önceden lomber ponksiyon yapılmış ya da yapılmamış kesin MS tanılı hastalardan çalışmaya özel BOS örneği alınmadı. BOS örnekleri de serum örnekleriyle beraber buzlukta -20 derecede saklandı. MS ön tanısıyla izlenen hastalardan alınan örnekler, tanı kesinleştikten sonra çalışmaya dahil edildi.

Kontrol grubu:

Çalışmaya kontrol grubu olarak hasta grupla benzer demografik özelliklere sahip toplam 46 gönüllü dahil edildi. Kontrol grubu kendi içinde MS dışı diğer enflamatuvar nörolojik hastalığı olan 23 kişi ve organik nörolojik hastalığı olmayan (sağlıklı) 23 kişi olmak üzere 2 ayrı gruba ayrıldı. Gönüllüler,

çalışmanın koşulları ve amacı anlatılarak ve bilgilendirilmiş olurları alınarak çalışmaya dahil edildi. MS dışı diğer enflamatuvar nörolojik hastalığı olan kontrol grubu, Nöroloji polikliniğine başvuran veya Nöroloji kliniğine yatırılan hastalar arasından seçildi. Organik nörolojik hastalığı olmayan kontrol grubunun serum örnekleri ise Nöroloji polikliniğine başvurup organik (yapısal) nörolojik hastalık düşünülmeyen ancak ayırıcı tanı için tetkik istenen hastalar arasından seçildi. Her iki kontrol grubundaki hastaların tamamından, rutin olarak yapılan hemogram, biyokimya gibi tetkikler sırasında çalışma için bir tüp fazladan kan alındı. Alınan kan santrifüj edilerek buzlukta -20 derecede saklandı. Diğer enflamatuvar nörolojik hastalığı olan kontrol grubundaki gönüllülerin uygun olanlarından (20 kişi) ilave olarak BOS örneği alındı. Alınan BOS örnekleri, MS hasta grubunda olduğu gibi kesin tanıya ulaşmak için rutinde lomber ponksiyon planlanan hastalardan elde edildi. BOS örnekleri de kan örnekleri ile beraber buzlukta saklandı. Yapısal nörolojik hastalığı olmayan kontrol grubundan sadece kan örneği alındı, BOS örneği alınmadı.

Örneklerin çalışma tekniği:

Hasta ve kontrol gruplarından alınan serum örnekleri çalışma gününe kadar -20°C' de saklandı. Çalışma günü Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Moleküler Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na ulaştırıldı. Hasta ve kontrol gruplarından alınan serum örneklerinde EBV EBNA IgG, EBV VCA IgG, EBV EA IgG, CMV IgG, VZV IgG, HSV-1 IgG, HSV-2 IgG (RADIM S.p.A, İtalya), HHV-6B IgG (Biotrin, İrlanda), B. burgdorferi IgM ve B. burgdorferi IgG (NovaTec, Almanya) antikorları Enzimli İmmun Deney (ELISA) yöntemi ile çalışıldı. Ayrıca hasta ve kontrol gruplarından alınan serum örneklerinde ve hasta ve MS dışı başka enflamatuvar nörolojik hastalığı olan kontrol grubundan alınan BOS örneklerinde EBV, CMV, VZV, HSV-1, HSV-2, HHV-6B ve B. burgdorferi'ye ait nükleik asitler Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) yöntemi ile araştırıldı.

İstatistiksel analiz:

Veriler SPSS for Windows 15.0 istatistik paket programında değerlendirildi. Araştırma gruplarında yaş gibi sayısal verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplarda yaş normal dağılım gösterdiği için grupların yaş ortalaması arasındaki farklılık tek yönlü varyans analizi ile test edilmiş, ikili grup ortalamalarının karşılaştırmasında post hoc yöntem olarak Bonferroni testi kullanılmıştır. Farklı gruplardaki antikor ve antijen pozitiflik oranlarının karşılaştırmasında ki kare testi ve Fischer'in kesin testi kullanılmıştır. Grup oranlarının aynı olması durumunda istatistiksel değerlendirme yapılmamıştır. MS hastalarının serolojik parametreleri; MS hastalarının yaş, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi ve EDSS ortalamaları ile karşılaştırılmak istenmiş ancak PCR değerlendirmesinde pozitif olgu sayısının 2 ile sınırlı olması ve ELISA değerlendirmesinde de pozitif hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır. Sadece HHV-6 pozitif ve negatif olan MS'li hastaların yaş, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi ve EDSS ortalamaları Mann Whitney u testi ile değerlendirilmiştir.

IV. BULGULAR

1. Demografik veriler:

MS hasta grubunun yaş ortalaması 38.4+/-8.7 diğer enflamatuvar nörolojik hastalığı olan grubun (kontrol 1) 43.2+/-11.8, sağlıklı kontrol grubunun (kontrol 2) ise 33.4+/-10.5 bulundu. Kadın/erkek oranları MS grubunda 27/17, kontrol 1'de 13/10, kontrol 2'de ise 15/8 saptandı.

Tablo1. Olguların ortalama yaş ve cinsiyete göre dağılımı

	MS (n=44)	Kontrol1 (n=23)	Kontrol2 (n=23)	P değeri
Ortalama yaş	38.4+/-8.7	43.2+/-11.8	33.4+/-10.5	> 0,05 *
Kadın/erkek	27/17	13/10	15/8	= 0,8 **

* Tek yönlü varyans analizi ** Ki-kare testi

Tablo2. Olguların eğitim düzeyine göre dağılımı

Eğitim	MS (n=44)	Kontrol1 (n=23)	Kontrol2 (n=23)
Okuryazar	%6.8	%4.3	%0
İlkokul	%29.5	%56.5	%13.0
Ortaokul	%9.1	%13.0	%4.3
Lise	%34.1	%17.4	%26.1
Üniversite	%20.5	%8.7	%56.5

p=0.005 ki kare testi

Bu tabloya bakıldığında organik nörolojik hastalığı olmayan kontrol 2 grubunun ağırlıklı olarak üniversite mezunu olduğu görülmektedir. Bu

farklılığın nedeni bu grubun, ağırlıklı olarak hastanede çalışan hemşire, doktor, teknisyen gibi sağlık personeli arasından seçilmiş olmasıdır.

Tablo3. Olguların medeni durumlarına göre dağılımı

Medeni hal	MS (n=44)	Kontrol1 (n=23)	Kontrol2 (n=23)
Evli	%84.1	%82.6	%60.9
Bekar	%13.6	%17.4	%30.4
Dul	%2.3	%0	%8.7

P=0,1 ki kare

2- Hastalığa dair veriler:

Tablo4. Olguların hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süreleri

	MS (n=44)	Kontrol1 (n=23)
Ortalama hastalık başlangıç yaşı	32.8+/-8.9	42.3+/-12.0
Ortalama hastalık süresi (yıl)	5.6+/-5.9	0.9+/-2.0

Tablo5. MS hastalarının kullandıkları tedaviye göre dağılımı

MS tedavisi	Sıklık (n)	Yüzde %
İmmunomodülatör	24	%54.5
İmmünespresif	5	%11.4
Aylık kortikosteroid	2	%4.5
Tedavi almıyor	13	%29.5

Tablo6. MS hastalarının MS tipine göre dağılımı

MS tipi	MS
RRMS (n)	35
%	%79.5
SPMS (n)	7
%	%15.9
PPMS (n)	2
%	%4.5

Tablo7. Tüm olguların kene ısırığı öyküsüne göre dağılımları

Kene öyküsü	MS (n=44)	Kontrol1 (n=23)	Kontrol2 (n=23)
Var	4 %9.1	1 %4.3	1 %4.3
Yok	40 %90.9	22 %95.7	22 %95.7

P=0,6 ki kare

3- Serolojik parameterlerin gruplar arasında karşılaştırılması:

- **EBV seropozitivitesi:**

Geçirilmiş EBV enfeksiyonu göstergesi olan ve yaşam boyu pozitif kalan VCA IgG; MS ve kontrol hastalarının tamamında pozitif saptandı. Geçirilmiş enfeksiyonun diğer bir göstergesi olan ancak VCA IgG'ye oranla serumda daha geç pozitifleşen ve yaşam boyu sabit kalan veya azalan EBNA IgG; MS grubunun %97.7'sinde, Kontrol1'in %95.7'sinde sağlıklı kontrol grubunun ise tamamında pozitifliği. EBV enfeksiyonu için reaktivasyon göstergesi olan EA IgG, MS hastalarının %4.5'inde, kontrol 1'in %17.4, sağlıklı kontrol grubunun ise %8.7'sinde pozitif saptandı. PCR ile araştırılan EBV DNA, MS'li hastalar ve her iki kontrol grubunun tamamında serum ve BOS'da negatif saptandı. EBV DNA pozitiflik oranları açısından MS ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo8. EBV sero pozitifliğinin gruplar arası dağılımı

Grup	EBNA IgG	VCA IgG	EA IgG	Serum EBV DNA	BOS EBV DNA
	Pozitif n %	Pozitif n %	Pozitif n %	Negatif n %	Negatif n %
MS	43 %97.7	44 %100	2 %4.5	44 %100	17 %100
Kontrol1	22 %95.7	23 %100	4 %17.4	23 %100	20 %100
Kontrol2	23 %100	23 %100	2 %8.7	23 %100	-
P değeri	0,6	*	0,2	*	*

*Hepsi pozitif ya da negatif olduğu için istatistiksel hesaplama yapılmadı.

- **CMV seropozitivitesi:**

Geçirilmiş CMV enfeksiyon göstergesi olan CMV IgG, tüm gruplarda pozitif saptanmıştır. Serum ve BOS'da CMV DNA, olguların tamamında negatif saptanmıştır. Olgular arasında seropozitiflik açısından farklılık olmaması nedeniyle istatistiksel analiz yapılmamıştır.

Tablo9. CMV seropozitifliğinin gruplar arası dağılımı

Grup	CMV IgG	Serum CMV DNA	BOS CMV DNA
	Pozitif	Negatif	Negatif
MS (n)	44	44	17
%	%100	%100	%100
Kontrol1 (n)	23	23	20
%	%100	%100	%100
Kontrol2 (n)	23	23	-
%	%100	%100	
P değeri	*	*	*

*:Hepsi pozitif ya da hepsi negatif olduğu için istatistiksel hesaplama yapılmadı.

- **VZV seropozitivitesi:**

Geçirilmiş VZV enfeksiyon göstergesi olan VZV IgG, tüm gruplarda pozitif saptanmıştır. Serum ve BOS'da VZV DNA, olguların tamamında negatif saptanmıştır. Olgular arasında seropozitiflik açısından farklılık olmaması nedeniyle istatistiksel analiz yapılmamıştır.

Tablo10. VZV seropozitifliğinin gruplar arası dağılımı:

	VZV IgG	Serum VZV DNA	BOS VZV DNA
Grup	Pozitif	Negatif	Negatif
MS (n)	44	44	17
%	%100	%100	%100
Kontrol1 (n)	23	23	20
%	%100	%100	%100
Kontrol2 (n)	23	23	-
%	%100	%100	
P değeri	*	*	*

*:Hepsi pozitif ya da hepsi negatif olduğu için istatistiksel hesaplama yapılmadı.

- **HSV-1 Seropozitivitesi:**

Geçirilmiş HSV-1 enfeksiyonu göstergesi olan HSV-1 IgG; MS hastalarının ve kontrol 1'in tamamında ve sağlıklı kontrol grubunun %95.7'sinde pozitif saptanmıştır. PCR sonuçlarına göre serum ve BOS'da HSV-1 antijeni, olguların tamamında negatif saptanmıştır.

Tablo11. HSV-1 seropozitifliğinin gruplar arası dağılımı:

Grup	HSV-1 IgG		Serum	BOS
	Pozitif	Negatif	HSV-1 DNA	HSV-1 DNA
MS (n)	44	0	Negatif	Negatif
%	%100	%0.0	%100	%100
Kontrol1 (n)	23	0	23	20
%	%100	%0.0	%100	%100
Kontrol2 (n)	22	1	23	-
%	%95.7	%4.3	%100	
P değeri	0,22		*	*

*: Hepsi negatif olduğu için istatistiksel hesaplama yapılmadı

- **HSV-2 Seropozitivitesi:**

Geçirilmiş HSV-2 enfeksiyonu göstergesi olan HSV-2 IgG; MS hastalarının %97.7'sinde, kontrol 1 ve sağlıklı kontrol grubunun tamamında pozitif saptanmıştır. PCR sonuçlarına göre serum ve BOS'da HSV-2 DNA, olguların tamamında negatif saptanmıştır.

Tablo12. HSV-2 seropozitifliğinin gruplar arası dağılımı:

Grup	HSV-2 IgG		Serum	BOS
	Pozitif	negatif	HSV-2 DNA	HSV-2 DNA
MS (n)	43	1	negatif	Negatif
%	%97.7	%2.3	%100	%100
Kontrol1 (n)	23	0	23	20
%	%100	%0.0	%100	%100
Kontrol2 (n)	23	0	23	-
%	%100	%0.0	%100	
P değeri	0,589 ki kare		*	*

*: Hepsi negatif olduğu için istatistiksel hesaplama yapılmadı.

- **HHV-6B Seropozitivitesi:**

Geçirilmiş HHV-6B enfeksiyon göstergesi olan HHV-6B IgG; MS hastalarında %68.2, Kontrol1 grubunda %91.3 ve sağlıklı kontrol grubunda ise %95.7 oranında pozitif saptanmıştır. MS hasta grubunda kontrol gruplarıyla kıyaslandığında HHV-6B IgG seropozitifliği, istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulunmuştur ($p=0,009$). MS hasta grubunda yer alan 2 PPMS hastasında da HHV-6B IgG pozitif saptanmıştır. Bu hastaların çıkarılması sonrası tekrarlanan analizde anlamlı farklılıkta artış bulunmuştur. PCR sonuçlarına göre HHV-6B DNA ise MS hasta grubundan 1 olgunun serumunda ve kontrol 1 grubundan 1 olgunun BOS örneğinde pozitif saptanmıştır. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo13. HHV-6B seropozitifliğinin gruplar arası dağılımı:

Grup	HHV-6B IgG		Serum HHV-6B DNA		BOS HHV-6B DNA	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
MS (n)	30	14	1	43	0	17
%	%68.2	%31.8	%2.3	%97.7	%0.0	%100
Kontrol1 (n)	21	2	0	23	1	19
%	%91.3	%8.7	%0.0	%100	%5.0	%95.0
Kontrol2 (n)	22	1	0	23	-	-
%	%95.7	%4.3	%0.0	%100	-	-
P değeri	0,009		0,575		0,350	

- **B. burgdorferi Seropozitivitesi:**

Serumda B. burgdorferi'ye karşı IgM yanıtı; MS hasta grubundan 2 olguda (%4.5) pozitif saptanmıştır. Bu 2 olguda, IgG negatif bulunmuştur. Bu sonuçlar, hastaların kliniği ve öyküsü ile uyumlu olmadığı için çapraz reaksiyon olarak değerlendirilmiştir. Kontrol 1 ve kontrol 2 grubunda ise olguların hiçbirinde IgM pozitifliği saptanmamıştır. B. burgdorferi'ye karşı IgG yanıtı ise; MS hasta grubundan 1 olguda (%2.3), kontrol 1 grubundan 3 olguda (%13.0) ve sağlıklı kontrol grubundan 1 olguda (%4.3) pozitif

saptanmıştır. IgG pozitifliği olan hastaların hiçbirinde IgM pozitifliği bulunmamış ve kene ısırığı öyküsüne rastlanmamıştır. PCR sonuçlarına göre serum ve BOS'da B. burgdorferi DNA'sı, olguların tamamında negatif saptanmıştır. Antikor ve antijen sonuçlarına göre MS ile B. burgdorferi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Tablo14. B. burgdorferi seropozitifliğinin gruplar arası dağılımı:

	B. burgdorferi IgM	B. burgdorferi IgG	Serum B. burgdorferi DNA	BOS B. burgdorferi DNA
Grup	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif
MS (n)	2	1	44	17
%	%4.5	%2.3	%100	%100
Kontrol1 (n)	0	3	23	20
%	%0.0	%13.0	%100	%100
Kontrol2 (n)	0	1	23	-
%	%0.0	%4.3	%100	
P değeri	0,34	0,1	*	*

*: Hepsi negatif olduğu için istatistiksel hesaplama yapılmadı.

MS hasta grubunda yer alan primer progresif MS hastası 2 kişi çalışmadan çıkarılarak tüm analizler tekrarlandı. Sonuç olarak hasta ve kontrol gruplarının serum ve BOS örneklerinde karşılaştırılan ajanların pozitiflikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Sadece HHV-6B IgG pozitifliği açısından MS hastaları ile kontrol grupları arasındaki anlamlı farklılıkta artış bulundu.

V. TARTIŞMA

Bu çalışmada, MS hastaları ve kontrol grubu olarak alınan MS dışı enflamatuvar nörolojik hastalığı olan (kontrol 1) ve yapısal nörolojik hastalığı ve sistemik enflamatuvar hastalığı olmayan (kontrol 2) bireylerden alınan serum örneklerinde EBV, CMV, HSV1, HSV2, HHV6B, VZV, Borelia Burgdorferi' ye yönelik antikorlar ve nükleik asitler, ek olarak bazı olguların BOS'unda nükleik asitler araştırılmıştır.

EBV antijenlerinden VCA'ye yönelik IgG yapısında antikorlar, MS'li hastalar ve her iki kontrol grubunun tamamında pozitif saptanmıştır. EBNA'ya yönelik IgG antikorları da benzer şekilde tüm gruplarda yüksek oranda pozitif saptanmış ve gruplar arası fark gözlenmemiştir. Buna karşılık EA'a yönelik IgG antikorları MS, kontrol 1, kontrol 2 gruplarında düşük düzeylerde (sırası ile %4.5, 17.4, 8.7) bulunmuştur. Ancak yine gruplar arası istatistiksel fark saptanmamıştır. Çalışmaya alınan MS'li hasta ve kontrol gruplarında hiçbir olgunun serum veya BOS örneklerinde EBV DNA'sına rastlanmamıştır. Türkiye'de erişkin yaş grubunda EBV seropozitifliği %70-99.4'dür(71). Bu çalışmadaki oranlar genel seropozitiflik oranına yakındır. Yapılan çalışmalar sonucu erişkin MS hastalarının hepsinin EBV seropozitif olduğu ve sağlıklı virüs taşıyıcılarına göre daha yüksek anti-EBV antikor titrelerine sahip oldukları konusunda bir görüş birliği oluşmuştur(26,72). Myhr ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 144 MS ve 170 kontrol hastasının serum örneklerinde ELISA yöntemiyle EBNA, VCA ve EA'ye karşı gelişen IgG antikorlarının varlığı araştırılmıştır(60). Bu çalışmada MS hastalarında EBNA, VCA ve EA'e karşı gelişen IgG antikor pozitifliği kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha yüksek saptanmıştır. 2010'da MS ile EBV virüs arasındaki ilişkiyi araştıran yeni bir metaanaliz çalışması yayınlanmıştır(124). Buna göre

VCA IgG ve EBNA IgG antikor yükseklikleri ile MS arasında bir ilişki saptanırken, EA IgG antikor pozitifliği ve serum, BOS, beyin dokusunda EBV DNA varlığı ile bir ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda, VCA IgG, EBNA IgG ve EA IgG düzeyleri açısından MS hastaları ve kontrol grupları arasında fark saptanmamıştır.

Tüm dünyada ve yaş gruplarında yaygın olarak görülen CMV enfeksiyonlarında prevalans, toplumların gelişmişlik düzeyleri ile ilişkili olarak farklılık göstermektedir. En iyi sosyoekonomik şartlarda yaşayan adolesanlar arasında seropozitiflik oranı %40 civarındadır, düşük sosyoekonomik koşullarda yaşayanlarda, enfeksiyon %90-100 oranında çocuklukta kazanılmaktadır. Ülkemizde CMV seroprevalansına ilişkin pek çok araştırma yapılmıştır. Bunlara göre prevalansın ülkemizde yüksek olduğu ve erişkinlerde CMV seropozitifliğinin %85-95 arasında değiştiği görülmektedir. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarındaki olguların tamamının serumunda CMV IgG pozitif olarak saptanmıştır, ancak CMV DNA'sına rastlanmamıştır. Hasta ve kontrol 1 grubundaki olguların BOS örneklerinde de CMV DNA'ya rastlanmamıştır. CMV ile MS arasında ilişkiyi araştıran ve yayınlanan çalışmaların sonuçları farklıdır. Örneğin Human herpesvirüsler ve MS arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalardan birinde bizim sonuçlarımıza benzer şekilde, 144 MS hastası ve 170 sağlıklı kontrol olgusunun serumunda ELISA ile saptanan CMV IgG antikor pozitiflik oranları arasında farklılık saptanmamıştır(60). MS hastalarının BOS örneklerinde herpesvirüs ve human endojen retrovirüs sekanslarının PCR yöntemiyle araştırıldığı bir çalışmada da MS hastaları ve kontrollerde CMV'ye rastlanmamıştır(28). Buna karşılık 313 MS ve 406 kontrol olgusunda immunflorasan yöntemle CMV antikorlarının araştırıldığı bir başka çalışmada ise, MS hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük oranda CMV antikor üretimine rastlanmıştır(57). Birkaç çalışmada da yüksek anti-CMV antikor titrelerinin daha benign hastalık seyri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(57,58,62). Bunlardan Zivadinov ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 140 MS ve 131 kontrol hastasının serumlarında saptanan CMV antikor pozitifliği ve daha yüksek titreler daha iyi klinik ve MR bulguları ile birlikte bulunmuştur(58). Bizim

çalışmamızda ise MS hastalarında CMV antikor titreleri ile hastalık seyri ve disabilite arasında ilişki bulunmamıştır.

Suçiçeği etkeni olan VZV, 13 yaş altındaki çocukların %90'ında görülmesi nedeniyle bir çocukluk çağı hastalığıdır. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarındaki olguların tamamının serumunda VZV IgG pozitif olarak saptanmış, ancak VZV DNA'sına rastlanmamıştır. Ek olarak hasta ve kontrol 1 grubundaki olguların BOS örneklerinde de VZV DNA'ya rastlanmamıştır. Sotello ve arkadaşlarının atak dönemindeki 40, remisyon dönemindeki 131 MS hastası ve 125 kontrol hastasının mononükleer kan hücrelerinde VZV, HHV-6 ve HSV DNA varlığını araştırdıkları yakın zamanlı bir çalışmada, atak dönemindeki MS hastalarında, remisyondaki MS hastaları ve kontrollere kıyasla daha yüksek oranda VZV DNA'sı saptanmıştır(50). Mancuso ve arkadaşlarının yaptığı yakın zamanlı bir çalışmada, toplam 85 BOS örneğinde VZV, EBV, CMV, HSV-1, HSV-2, HHV-6 ve JCV'e ait DNA varlığı araştırılmıştır. Çalışmaya MS hastası olan 38 kişi, MS dışı nörolojik hastalığı olan 28 kişi ve nörolojik hastalığı olmayan 19 kişi alınmıştır. Sonuç olarak MS hastalarının BOS örneklerinde, MS dışı nörolojik hastalığı olan gruba kıyasla daha yüksek sıklıkta VZV DNA saptanmıştır(125). Öte yandan başka bir çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde, MS hastalarının akut plak ya da BOS'larında VZV virionlarının ya da DNA'sının varlığı gösterilememiştir(55). Her ne kadar birçok epidemiyolojik çalışma, VZV ile MS arasında ilişki kurmuş olsa da, 1965-1999 yılları arasındaki 40 çalışmayı değerlendiren bir çalışma, MS ile suçiçeği ya da zona enfeksiyonları arasındaki ilişkiyi destekleyen yeterli kanıt ortaya koymamıştır(53).

Herpes simplex virüsleri insanlar arasında çok yaygın bulunan etkenlerdir. Türkiye'de yapılan bir seroprevalans çalışmasında cinsel olarak aktif olan erişkinlerde seropozitiflik oranları HSV-1 için %85.3, HSV-2 için %4.8 saptanmıştır. Aynı çalışmada hayat kadınları için seropozitiflik oranları HSV-1 için %98, HSV-2 için %60 bulunmuştur(126). Çalışmamızda HSV-1 IgG; MS hastalarının ve kontrol 1 grubunun serum örneklerinin tamamında ve kontrol 2 grubunun %95.7'sinde pozitif saptanmıştır. HSV-2 IgG; kontrol gruplarının serum örneklerinin tamamında pozitif saptanırken MS

hastalarının %97.7'sinde pozitif saptanmıştır. Çalışmamızda HSV-2 için bulunan yüksek IgG düzeyleri, kullanılan yöntemin duyarlılığının yüksek olması ile ilişkilendirilmiştir. Buna karşılık MS hastalarının ve kontrol 1 grubunun BOS örneklerinde HSV-1 ve HSV-2 DNA'sına rastlanmamıştır. Sonuç olarak çalışmamızda MS ve HSV seropozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Wandinger ve arkadaşlarının 108 MS hastası ve 163 sağlıklı kontrol ile yaptıkları bir çalışmada benzer şekilde HSV-1 ve HSV-2 seropozitiflikleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır(59). Ferrante ve arkadaşlarının 22 MS ve 18 kontrol hastasının periferik kan mononükleer hücrelerinde remisyon ve atak dönemlerinde PCR yöntemiyle HSV-1,HSV-2 ve diğer herpesvirüslere ait DNA araştırdıkları bir çalışmada, klinik akut atak sırasında MS hastalarının periferik kanında HSV-1 reaktivasyonu olduğu saptanmıştır. Remisyondaki MS hastalarında ve sağlıklı kontrollerde ise HSV-1 DNA'sı saptanmamıştır(49). MS hastalarının postmortem beyin dokularında herpesvirüslerin PCR yöntemi ile araştırıldığı ve MS dışı nörolojik hastalığı olan ve nörolojik hastalığı olmayan kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığı bir çalışmada ise HSV DNA, MS grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır(51).

HHV-6 enfeksiyonu dünyada yaygın olarak görülmektedir. Çeşitli toplumlarda seroprevalans %90'ın üzerindedir(127). HHV-6 seropozitifliği ile sosyoekonomik durum arasında ilişki saptanmamıştır. Primer enfeksiyon erken çocukluk döneminde oluşmakta, iki-üç yaşlarında çoğunlukla enfeksiyon geçirilmiş olmaktadır. Bizim çalışmamızda serum örneklerinde HHV-6B IgG pozitiflik oranları MS hastalarında %68.2, kontrol 1 grubunda %91.3 ve sağlıklı kontrol grubunda ise %95.6 olarak saptanmıştır. MS hastalarının serumlarında HHV-6B'ye karşı gelişmiş IgG antikoları, kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük saptanmıştır. MS hastalarında HHV-6B IgG antikor seroprevalansı, MS hastalarının EDSS puanları,hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. 2010

yılında Mayo Clinic'de MS etkeni olarak human herpes virus 6 ile yapılan çalışmaların metaanalizi yayınlanmıştır. Bu metaanalizde teknik ve metot olarak A sınıfı kalitede değerlendirilen 4 çalışmada MS hastalarının serumlarında HHV-6'ya karşı gelişmiş IgG antikörlerinin pozitiflik oranı kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur, aynı metaanalizde teknik ve metot olarak A sınıfı kalitede değerlendirilen 4 farklı çalışmada ise HHV-6'ya karşı gelişmiş IgG antikörlerinin pozitiflik oranı ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır(128). Alvarez ve arkadaşları tarafından 102 MS ve 102 kontrol hastasının periferal kan mononükleer hücrelerinde herpesvirüslere ait viral nükleik asitlerin PCR ile saptandığı bir çalışmada sadece HHV-6 ile anlamlı farklılık saptanmıştır. MS'lilerde daha yüksek oranda saptanmıştır (%49.02 ye karşın %21.5) (63). Periferal kan mononükleer lökositlerinde HHV-6B DNA'sının PCR ile çalışıldığı benzer bir başka çalışmada ise HHV-6B ile MS arasında bir ilişki saptanmamıştır(64). Bizim çalışmamızda MS grubundan 1 hastanın serumunda HHV 6B DNA pozitif saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. MS, diğer enflamatuvar nörolojik hastalık ve non-enflamatuvar nörolojik hastalığı olan toplam 92 hastanın BOS örneğinde herpesvirüs ve human endojen retrovirüs nükleik asitlerinin PCR ile araştırıldığı bir çalışmada, MS hastalarının BOS'unda diğer nörolojik hastalığı olanlara kıyasla HHV-6 DNA'sı daha fazla saptanmıştır(28). Bizim çalışmamızda ise MS hastalarının BOS örneklerinde HHV6B DNA'sına rastlanmamıştır. Bununla birlikte kontrol 1 grubundan 1 olgunun BOS örneğinde HHV-6B DNA'sına rastlanmıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Lyme borrelioz (LB), Avrupa ve Amerika'da vektör orjinli infeksiyonların en yaygın olanıdır. Ülkemizde yapılan sınırlı sayıdaki ve doğrulama yöntemlerinin kullanılmadığı çalışmalarda yüksek riskli gruplarda B.burgdorferi antikor pozitifliği %6-44 arasında saptanmışken, normal populasyonda %2-6 arasında pozitiflik bulunmuştur(129). Bizim çalışmamızda MS hasta grubunda RRMS tanılı olan 2 kadın hastanın serumunda B.burgdorferi IgM antikor pozitifliği saptanmıştır. Bu hastalarda

B.burgdorferi IgG antikorları ise negatif bulunmuştur. Bu sonuçlar, hastaların kliniği ve öyküsü ile uyumlu olmadığı için çapraz reaksiyon olarak değerlendirilmiştir. Kontrol 1 ve kontrol 2 grubundaki tüm hastalarda IgM negatif bulunmuştur. IgG pozitifliği ise MS grubundan 1 hastada, kontrol 1 grubundan 3 hastada ve kontrol 2 grubundan 1 hastada saptanmıştır. Bu sonuçlar, istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Seropozitif olan hastaların hiçbiri kene maruziyeti öyküsü bildirmemiştir. Hasta ve kontrol gruplarının serum ve BOS örneklerinin hiçbirinde B. burgdorferi DNA'sına rastlanmamıştır. Lyme borreliyozu ve MS arasındaki ilişkiyi inceleyen bir sero-epidemik çalışmada toplam 769 farklı nöroloji hastasının serum örneklerinde ELISA yöntemiyle B. burgdorferi antikorları araştırılmıştır. MS'li hastalarda Borrelia seropozitifliği %38.5 iken diğer nörolojik hastalığı olanlarda %19.4 bulunmuş ve MS'in Borrelia enfeksiyonu ile birlikte görülme sıklığının daha fazla olduğu yönünde yorum yapılmıştır(90). Bir diğer çalışmada Lyme hastalığının endemik olduğu bölgede yaşayan olası MS olarak kabul edilen hastalarda B. burgdorferi antikorları analiz edilmiştir. Çalışma sonunda MS'de B. burgdorferi enfeksiyonunun nadir olduğu ve MS ayırıcı tanısında Lyme hastalığının önemli bir rolü olmadığı rapor edilmiştir(91). Buna karşılık başka bir çalışmada 55 kesin MS hastasında Lyme hastalık etkeni araştırılmış ve 3 hastada seropozitivite saptanmıştır ve MS gibi etiyolojisi bilinmeyen hastalıkların ayırıcı tanısında, Lyme hastalığının ayırıcı tanıda göz önünde tutulmasının önemli olduğu sonucuna varılmıştır(92). Her laboratuvar ve üretici firma serolojik tanıda kendi kriterlerini uygulamaktadır. Spiroketler, insan normal florasının bir kısmını oluşturduğundan çoğu insanda özellikle birden fazla spiroket enfeksiyonu geçirenlerde ve bazı otoimmün hastalığı bulunanlarda B.burgdorferi'nin bir veya birden fazla antijenine karşı çapraz reaksiyon veren antikorlar da bulunabilir(83). ELISA testinin tek başına duyarlılığı %89, özgüllüğü %72 olsa bile hastalardaki pozitif test sonucunda yalancı pozitif olma ihtimalinin daha fazla olduğu bildirilmektedir(89).

VI. SONUÇ

Ülkemizde MS etiolojisinde rol oynama potansiyeli olduğu varsayılan enfeksiyöz ajanlarla yapılmış çok az çalışma mevcut olup dünya literatürü tarandığında da bazı sonuçların çelişkili olduğu ve net bir sonuca varılabilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu görülmüştür.

Bu tez çalışmasında, MS hastaları ve kontrol grubu olarak alınan MS dışı enflamatuvar nörolojik hastalığı olan (kontrol 1) ve organik nörolojik hastalığı olmayan (kontrol 2) bireylerden alınan serum örneklerinde ELISA yöntemiyle, EBV VCA IgG, EBNA IgG, EA IgG, CMV IgG, VZV IgG, HSV1 IgG, HSV2 IgG, HHV6B IgG ve Borelia burgdorferi IgM/IgG antikorları ve PCR yöntemiyle de bu ajanlara yönelik nükleik asitler çalışılmıştır. Ayrıca MS ve kontrol1 grubundan bazı olguların BOS örneklerinde de PCR yöntemiyle bu ajanlara yönelik nükleik asitler çalışılmıştır.

Sonuç olarak; MS hastalarının ve kontrol gruplarının serum örneklerinde EBV, CMV, VZV, HSV-1, HSV-2 ve B. burgdorferi antikor pozitiflik oranları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ancak MS hastalarında HHV-6B antikor pozitiflik oranları, kontrol gruplarıyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük saptanmıştır. Bunun üzerine, MS hastalarının HHV-6B antikor pozitiflik oranları ile EDSS puanları, hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süreleri karşılaştırılmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

MS grubundan 1 hastanın serumunda ve kontrol1 grubundan 1 hastanın BOS örneğinde HHV-6B DNA'sı saptanmıştır, ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Diğer ajanlar için serum ve BOS'da DNA saptanmamıştır.

Bu çalışmanın kısıtlılığı, hem MS hem de kontrol olgu sayısının yeterince buyk olmamasıdır. Olgu sayısı arttıkça çalışma verilerinin gücü de artacaktır.

ÖZET

Amaç: Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte ,Multipl skleroz, genetik ve çevresel faktörleri içeren multifaktöryel etiyojisi olan bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Çevresel faktörler içinde en çok suçlanan, enfeksiyöz ajanlardır. Bu çalışmanın ana amacı; MS hastalarının serum ve/veya BOS örneklerinde MS etiyojisinde rol oynama potansiyeli yüksek olan Human Herpesvirüslere ve spiroket B. burgdorferi'ye ait antikorları ve/veya nükleik asitleri saptamak ve aynı demografik özelliklere sahip MS dışı başka enflamatuvar nörolojik hastalığı olan ve organik nörolojik hastalığı olmayan kontrollerle karşılaştırmaktır. Çalışmanın ikincil amacı ise MS hastalarının serum ve/veya BOS örneklerinde Human Herpesvirüsler ve B. burgdorferi'ye ait pozitif antikor ve/veya nükleik asit verilerinin; hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, hastalık tipi, disabilite gibi hastalıkla ilişkili değişkenlerle bağlantısını incelemektir.

Yöntem: Bu tez çalışmasında, MS hastaları (n=44) ve kontrol grubu olarak alınan MS dışı enflamatuvar nörolojik hastalığı olan (n=23) ve organik nörolojik hastalığı olmayan (n=23) bireylerden alınan serum örneklerinde ELISA yöntemiyle, EBV VCA IgG, EBNA IgG, EA IgG, CMV IgG, VZV IgG, HSV1 IgG, HSV2 IgG, HHV6B IgG ve Borelia Burgdorferi IgM/IgG antikorları ve PCR yöntemiyle de bu ajanlara yönelik nükleik asitler çalışılmıştır. Ayrıca MS (n=17) ve kontrol1 (n=20) grubundan bazı olguların BOS örneklerinde de PCR yöntemiyle aynı ajanlara yönelik nükleik asitler çalışılmıştır.

Bulgular: MS hastalarının ve kontrol gruplarının serum örneklerinde EBV, CMV, VZV, HSV-1, HSV-2 ve B. burgdorferi antikor pozitiflik oranları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ancak; MS hastalarında HHV-6B antikor pozitiflik oranları, kontrol gruplarıyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük saptanmıştır. Bunun üzerine, MS hastalarının HHV-6B antikor pozitiflik oranları ile EDSS puanları, hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süreleri karşılaştırılmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Sonuç: Bu tez çalışmasında; EBV, CMV, VZV, HSV-1, HSV-2 ve spiroket Borrelia burgdorferi'ye yönelik serumda antikor pozitiflik oranları, serum ve BOS'da nükleik asit pozitiflik oranları MS'li hasta ve kontrol gruplarında benzerdir. Sadece HHV-6B IgG pozitifliği, MS'li hastaların serumunda kontrol gruplarıyla kıyaslandığında anlamlı oranda düşük bulunmuştur.

SUMMARY

“The investigation of antibodies and/or nucleic acids belonging to EBV, CMV, VZV, HSV-1, HSV-2, HHV-6B and Borellia burgdorferi in serum and/or CSF samples of patients with Multiple Sclerosis”

Objective: Although the reason is unknown, multiple sclerosis is considered as a disease with multifactorial etiology including genetic and environmental factors. The most commonly cited environmental factors are infectious agents. The main objective of this study is to detect antibodies and/ or nucleic acids belong to Human Herpesvirus and spirochaete *Borrelia burgdorferi*, having high potential to play a role in the etiology of MS, in the samples of serum and/or CSF of patients with MS and to compare the results with patients with Inflammatory neurological disease other than MS and subjects without any organic neurological disease with the same demographic characteristics. The secondary objective of the study is to investigate the correlation between disease-related variables such as duration, age of onset, disease type, disability and positive data of antibodies and/or nucleic acids belonging to Human Herpesvirus and *Borrelia burgdorferi* in samples of serum and/or CSF of patients with MS

Methods: EBV VCA IgG, EBNA IgG, EA IgG, CMV IgG, VZV IgG, HSV1 IgG, HSV2 IgG, HHV6B IgG and *Borellia Burgdorferi* IgM/IgG antibodies was investigated by ELISA and nucleic acids belonging to these agents was investigated by PCR in the serum samples of patients with MS (n=44), patients with Inflammatory neurological disease other than MS (n=23) and subjects without any organic neurological disease (n=23) in this study. In addition, nucleic acids belonging to these agents was investigated by PCR in the CSF samples of some cases from MS group (n=17) and control 1 group (n=20).

Results: Comparing rates of EBV, CMV, VZV, HSV-1, HSV-2 and *Borrelia burgdorferi* antibody positivity in the serum samples of patients with MS and control groups there was no significant difference between groups. However, rates of HHV-6B antibody positivity in patients with MS was significantly lower comparing with other groups. Comparing rates of HHV-6B antibody positivity in patients with MS with EDSS , age of onset and disease duration time of these patients, there was no significant correlation.

Conclusion: In this study, rates of EBV, CMV, VZV, HSV-1, HSV-2 and spirochaete *Borrelia burgdorferi* serum antibody positivity, rates of serum and CSF nucleic acid positivity was similar in the groups of patients with MS and control subjects. Only HHV-6B IgG positivity in serum samples of MS patients was found significantly lower compare with control subjects.

KAYNAKLAR

1. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol* 2007;17(2):210-8.
2. Ropper A, Brown R, Multipl skleroz ve ilişkili demiyelinizan hastalıklar. Adams and Victor's Principles of Neurology 8.Türkçe Baskı (içinde). İstanbul: Güneş kitabevi; 2006: s.771-793
3. Murray, T.J., Robert Carswell: the first illustrator of MS. *Int MS J*, 2009. 16(3): p. 98-101
4. Eraksoy M, Demir A.G, Merkezi sinir sisteminin myelin hastalıkları. Nöroloji İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları.İstanbul.Nobel tıp Kitabevleri;2004:s.505-33.
5. Rowland P.L, Multiple Skleroz. Merritt's Neurology. 11.Türkçe Baskı (içinde). Güneş kitabevi;2008: s.941-61.
6. Weinshenker, B.G., *The natural history of multiple sclerosis*. *Neurol Clin*, 1995. 13(1): p. 119-46
7. Oksenberg JR, Barcellos LF. The complex genetic aetiology of multiple sclerosis *J Neuro Virol* 2000; 6 (Suppl 2): 10-14.
8. Milonas I, Tsunis STL, Logothetis I. Epidemiology of multiple sclerosis in northern Greece. *Acta Neurol Scand* 1990; 81: 43-47.
9. Türk Ü, Alp R, Sur H. Prevalence of Multiple Sclerosis Door-to Door Survey in Maltepe Istanbul, Turkey. *Neuroepidemiology* 2006;27:17-21.)
10. Ascherio A, Munger L.K, 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: epstein-barr virus and multiple sclerosis: epidemiological evidence.2010 British society for immunology, clinical and experimental immunology, 160:120-4
11. Ebers GC, Genetic factors in multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1:645, 1983.

12. Tienari P, Bonetti A, Pihlaja H, Saastamoinen KP, Rantamaki T, Multiple Sclerosis in Genes and Geography. *Clinical Neurology and Neurosurgery*.2006;108:223-226.
13. Compston A et al: Genetic susceptibility to multiple sclerosis. 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1991, pp 301-319.
14. Bradley G.W, Daroff B.R, Fenichel M. G, Multipl skleroz ve santral sinir sisteminin diğ er demiyelinizan hastalıkları. *Neurology in clinical practise*.5. Türkçe Baskı (içinde). Veri Medikal Yayıncılık.2008; s.1583-1612.
15. Garren H, Steinman L, Lock C: The specificity of the antibody response in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998, 43:4-6.
16. Martin R, McFarland HF, McFarlin DE: Immunological aspects of demyelinating diseases. *Annu Rev Immunol* 1992,10:1153-187.
17. Hafler DA: Multiple sclerosis. *J Clin Invest*.2004. 113:788-794.
18. Zamvil SS, Steinman L: The T lymphocyte in experimental allergic encephalomyelitis. *Annu Rev Immunol* 1990, 8:579-621.
19. Grigoriadis N, Tselios T, Deraos S: Animal models of central nervous system immune-mediated diseases: therapeutic interventions with bioactive peptides and mimetics. *Curr Med Chem* 2005.12: 1513-1519.
20. Weiner HL: Multiple sclerosis is an inflammatory T-cell-mediated autoimmune disease. *Arch Neurol* 2004, 61:1613-1615.
21. Barnett MH, Prineas JW: Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion. *Ann Neurol* 2004, 55:458-468.
22. Chaudhuri A, Behan PO: Multiple sclerosis is not an autoimmune disease. *Arch Neurol* 2004, 61:1610-1612.
23. Roac ES: Is multiple sclerosis an autoimmune disorder? *Arch Neurol* 2004, 61:1615-1616.
24. Gilten DH: Infectious causes of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005, 4:195-202.
25. Kakalacheva K, Münz C, Lünemann D.J. Viral triggers of multiple sclerosis. *Molecular basis of disease*. Institute of experimental immunology.

26. Ascherio A, Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection. *Ann Neurol* 2007; 61:288-299.
27. Buchmeier MJ, Lane TE. Viral-induced neurodegenerative disease. *Curr Opin Microbiol* 1999;2:398-402.
28. Alvarez-Lafuente R, Garcia-Montojo M, De Las Heras V. Herpesviruses and human endogenous retroviral sequences in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2008 Jun; 14(5):595-601.
29. Connolly JH, Allen IV, Hurwitz LJ. Measles-virus antibody and antigen in subacute sclerosing panencephalitis. *Lancet* 1967;1:542-44.
30. Padgett BL, Walker DL, Zurhein GM. Cultivation of papova like virus from human brain with progressive multifocal leucoencephalopathy. *Lancet* 1971;1:1257-60.
31. Gilden DH, Devlin ME, Burgoon MP. The search for virus in multiple sclerosis brain. *Mult Scler* 1996;2:179-83.
32. Vandvik B, Norrby E, Nordal HJ. Oligoclonal measles virus-specific IgG antibodies isolated from cerebrospinal fluids, brain extracts and sera from patients with subacute sclerosing panencephalitis and multiple sclerosis. *Scand J Immunol* 1976;5:979-92.
33. Porter KG, Sinnamon DG, Gillies RR. Cryptococcus neoformans-specific oligoclonal immunoglobulins in cerebrospinal fluid in cryptococcal meningitis. *Lancet* 1977; 1:1262.
34. Lampert PW: Autoimmune and virus-induced demyelinating diseases. A review. *Am J Pathol* 1978, 91: 176-208
35. Grigoriadis N: Interferon beta treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. A review. *Clin Neurol Neurosurg* 2002,104:25-258.
36. Buljevac D, Flach HZ, Hop WC. Prospective study on the relationship between infections and multiple sclerosis exacerbations. *Brain* 2002, 125:952-960.
37. Kriesel JD, Sibley WA: The case for rhinoviruses in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005, 11:1-4.
38. Panitch HS: Influence of infection on exacerbations of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994. 36 Suppl:s25-8.

39. Fujinami RS, Oldstone MB: Amino acid homology between the encephalitogenic site of myelin basic protein and virus: mechanism for autoimmunity. *Science* 1985,230:1043-45.
40. Tsunoda I, Fujinami RS: Two models for multiple sclerosis: experimental allergic encephalomyelitis and Theiler's murine encephalomyelitis virus. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996, 55:673-686.
41. Horwitz MS, Bradley LM, Harbertson J. Diabetes induced by Coxsackie virus: initiation by bystander damage and not molecular mimicry. *Nat Med* 1998,4:781-785.
42. Horwitz MS, Sarvetnick N: Viruses, hot responses and autoimmunity. *Immunol Rev* 1999, 169:241-253.
43. Miller SD, Vanderlugt CL, Begolka WS: Persistent infection with Theiler's virus leads to CNS autoimmunity via epitope spreading. *Nat Med* 1997,3:1133-36.
44. Vanderlugt CL, Miller SD: Epitope spreading in immune-mediated diseases: implications for immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2002,2:85-95.
45. Dal Canto MC, Calenoff MA, Miller SD: Lymphocytes from mice chronically infected with Theiler's murine encephalomyelitis virus produce demyelination of organotypic cultures after stimulation with the major encephalitogenic epitope of myelin proteolipid protein. Epitope spreading in TMEV infection has functional activity. *J Neuroimmunol* 2000, 104:79-84.
46. Simmons A. Herpesvirus and multiple sclerosis. *Herpes* 2001;8:60-63.
47. Hisop A.D, Taylor G.S, Sauce and Rickinson A,B. Cellular responses to viral infection in humans.In: *Annual review of immunology* vol.25 (2007),pp.587-617
48. Serter D. Herpes simplex virusları (HSV-1 ve 2).Topçu A, Söyletir G, Doğanay M(Editörler). *Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi (içinde)*.s1655-65.

49. Ferrante P, Mancuso R, Pagani E. Molecular evidences for a role of HSV-1 in multiple sclerosis clinical acute attack. *J Neurovirol.*2000 May;6 Suppl 2:s109-14.
50. Sotello J, Ordonez G, Pineda B. Varicella-zoster virus at relapses of multiple sclerosis. *J Neurol.*2007 Apr;254(4):493-500.
51. Sanders VJ, Felisan S, Waddell A. Detection of herpesviridae in postmortem multiple sclerosis brain tissue and controls by polymerase chain reaction.*J Neurovirol.* 1996 Aug;2(4):249-58.
52. Özbal Y. Varicella-Zoster virusu. Ustaçelebi Ş.(editör),Temel ve klinik mikrobiyoloji.Ankara. Güneş kitabevi,1999:829-833.
53. Marie R.A, Wolfson C. Multiple sclerosis and varicella zoster virus infection: a review, *Epidemiology and infection* 127(2001), pp.315-325.
54. Sotelo J, Martinez-Palomo A, Ordonez G. Varicella-zoster virus in cerebrospinal fluid at relapses of multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 63 (2008),pp.303-311.
55. Burgoon M.P, Cohrs J.R, Bennett L.J, Varicella zoster virus is not a disease-relevant antigen in multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 65 (2009), pp.474-479.
56. Us T, Cytomegalovirus. Topçu A, Söyletir G, Doğanay M(Editörler). *Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi (içinde).*s1679-1689.
57. Bray PF, Bloomer LC, Salmon VC. Epstein-Barr virus infection and antibody synthesis in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1983;40:406-408.
58. Zivadinov R, Nasuelli D, Tommasi MA. Positivity of cytomegalovirus antibodies predicts a better clinical and radiological outcome in multiple sclerosis patients. *Neurol Res* 2006; 28:262-269.
59. Wandinger K, Jabs W, Siekhaus A. Association between disease activity and Epstein-Barr virus reactivation in MS. *Neurology.*2000 Jul 25;55(2):178-84.
60. Myhr KM, Riise –Connor E. Altered antibody pattern to Epstein-Barr virus but not to other herpesviruses in multiple sclerosis: a population

- based case-control study from western Norway. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Apr; 64(4):539-42.
61. Ascherio A, Munger KL, Lennette ET. Epstein-Barr virus antibodies and risk of multiple sclerosis: a prospective study. *JAMA*. 2001 Dec 26;286(24):3083-8.
 62. Christensen T. Human herpesviruses in MS. *The international MS journal* 2007;14:41-47.
 63. Alvarez R, Cour I, Kanaan A, Detection of viral genomes of the Herpesviridae family in multiple sclerosis patients by means of the polymerase chain reaction. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2000 May;18(5):223-8.
 64. Hay KA, Tenser RB. Leukotropic herpesviruses in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2000 Apr;6(2):66-8.
 65. Soldan SS, Fogdell-Hahn A, Brennan MB. Elevated serum and cerebrospinal fluid levels of soluble human herpesvirus type 6 cellular receptor, membrane cofactor protein, in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:486-493.
 66. Fogdell-Hahn A, Soldan SS, Shue S. Co-purification of soluble membrane cofactor protein (CD46) and human herpesvirus 6 variant A genome in serum from multiple sclerosis patients. *Virus Res* 2005;110:57-63.
 67. Tejada-Simon V.M, Zang C.Y, Hong J. Cross-reactivity with myelin basic protein and human herpesvirus-6 in multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 53 (2003), pp.189-197.
 68. Crawford H.D, Macsween F.K, Higgins D.C. A cohort study among university students: identification of risk factors for Epstein-Barr virus seroconversion and infectious mononucleosis. *Clinical Infectious Disease*.43(2006),pp.276-282.
 69. Erensoy S, Zeytinoğlu A. Epstein-Barr virus. Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (Editörler). *Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi (içinde)*.s1672-1679.

70. Fidan I, Yüksel S, İmir T. Değişik yaş gruplarında Epstein-Barr virus antikorlarının araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi*. 2005;19(4):453-456.
71. Aydemir Ş, Erensoy S, Zeytinoğlu A. Epstein-Barr virüsün seroprevalansı: Bir alan çalışması. *İnfeksiyon Dergisi* 1999; 13:275-80.
72. Haahr S, Höllsberg P, Multiple sclerosis is linked to Epstein-Barr virus infection. *Rev Med Virol* 2006; 16:297-310.
73. Salvetti M, Giovannoni G, Aloisi F. Epstein-Barr virüsü ve multipl skleroz. *Current Opinion in Neurology* cilt 3, sayı 1, 2009.
74. Alotaibi S, Kennedy J, Tellier R. Epstein-Barr virus in pediatric multiple sclerosis. *JAMA*. 291 (2004),pp.1875-1879.
75. Pohl D. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 286 (2009) 62-64.
76. Pohl D, Krone B, Rostasy K et al. High seroprevalence of Epstein-Barr virus in children with multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 67:2063-2065.
77. Lüneman JD, Jelcic I, Roberts S. EBNA-1 specific T cells from patients with multiple sclerosis cross react with myelin antigens and co-produce IFN-gamma and IL-2. *The Journal of Experimental Medicine*. 205 (2008), pp.1763-1773.
78. Serafini B, Rosicarelli D, Franciotta D. Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain. *J Exp Med*. 204(2007),pp.2899-2912
79. Willis N.S, StadelmannC, Rodig J.S. Epstein-Barr virus infection is not a characteristic feature of multiple sclerosis brain. *Brain* 132(2009),pp.3318-3328.
80. Franciotta D, Salvetti M, Lolli F et al. B cells and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7:852-858.
81. Cepok S, Zhou D, Srivastava R et al. Identification of Epstein-Barr virus proteins as putative targets of the immune response in multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2005;115:1352-1360.
82. Thorley-Lawson DA. Epstein-Barr virus: exploiting the immune system. *Nat Rev Immunol* 2001; 1:75-82.

83. Dattwyler RJ, Luft BJ: *Borrelia burgdorferi*. In: Infectious Disease. Gorbach SL, Barlett JG (eds). 2nd edition, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998:1937.
84. Nadelman RB, Wormser GP. Lyme borreliosis. *The Lancet* 1998;352:557.
85. Kalish R: Lyme Disease, *Rheum Dis Clin N Am* 1993;19(2):399.
86. Weyand CM, Goronzy JJ: Immune responses to *Borrelia burgdorferi* in patient with reactive arthritis. *Rheum* 1989:32.
87. Buchstein SR, Gardner P: Lyme Disease. *Infect Dis Clin N Am* 1991;5(1):103.
88. Baron EJ, Finegold SM: Spirochetes and other spiral-shaped organisms. In: Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology. 8th edition, St. Louis: The C.V. Mosby Company, 1990:445.
89. American College of Physicians: Guidelines for laboratory evaluation in the diagnosis of Lyme disease. Clinical guideline: Part I, *Annals of Internal Medicine* 1997;127(12):1106.
90. Chmielewska-Badora J, Cisak E, Dutkiewicz J. Lyme borreliosis and multiple sclerosis: any connection? A seroepidemic study. *Ann Agric Environ Med*. 2007;7(2):141-3.
91. Coyle PK. *Borrelia burgdorferi* antibodies in multiple sclerosis patients. *Neurology*. 1989 Jun;39(6):760-1.
92. Garcia-Monco JC, Miro-Jornet J, Fernandez Villar B. Multiple sclerosis or Lyme disease? a diagnostic problem of exclusion. *Med Clin*. 1990 May 12;94(18):685-8.
93. Man S, Ubogu EE, Ransohof RM. Inflammatory cell migration into the central nervous system: a few new twists on an old tale. *Brain Pathol* 2007;17(2):243-50.
94. Dittel BN. CD4 T cells: balancing the coming and going of autoimmune-mediated inflammation in the CNS. *Brain Behav Immun* 2008;22(4):421-30.

95. Raine CS, Wu E, Ivanly J. Multiple sclerosis a protective or pathogenic role for heat shock protein 60 in the central nervous system? *Lab Invest* 1996; 75:109-123.
96. Storch M, Lanssmann H. Pathology and pathogenesis of demyelinating diseases. *Curr Opin Neurol* 1997; 10:186-192.
97. Zozulya AL, Wiendl H. The role of CD8 suppressors versus destructors in autoimmune central nervous system inflammation. *Human Immunol* 2008;69(11):797-804.
98. Jiang H, Zhang SL, Pernis B. Role of CD8+ T cells in murine experimental allergic encephalomyelitis. *Science* 1992;256(5060):1213-5.
99. Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain* 2000;123:1174-83.
100. Neumann H, Medana IM, Bauer J. Cytotoxic T lymphocytes in autoimmune and degenerative CNS diseases. *Trends Neurosci* 2002;25(6):313-9.
101. Cross AH, Stark JL. Humoral immunity in multiple sclerosis and its animal model, experimental autoimmune encephalomyelitis. *Immunol Res* 2005;32: 85-97.
102. Racke MK. The role of B cells in multiple sclerosis: rationale for B-cell targeted therapies. *Curr Opin Neurol* 2008;21(suppl 1):9-18.
103. İdiman E, Multipl sklerozun immünopatogenezi. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2009;2(4):30-6.
104. Pittock SJ, Lucchinetti CF. The pathology of MS. New insights and potential clinical applications. *The Neurologist* 2007;13(2):45-56.
105. Lucchinetti C, Paris J, Brück W. The pathology of multiple sclerosis. Jerry S Wolinsky, *Neurology Clinics-Multiple Sclerosis*. 1st ed, Philedelphia;2005.p.77-105.
106. Lucchinetti C, Paris J, Brück W. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for he pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000;47:707-717.

107. Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain* 2000;123:1174-83.
108. Boz C. Multipl sklerozda klinik bulgular ve semptomlar. Efendi H, ed; Türkiye Klinikleri Multipl Skleroz Özel Sayısı (içinde).Ankara:2009
109. Randall S. Managing the symptom of multiple sclerosis. 4th ed. Canada:Demos Medical Publishing Inc;2006.
110. Stenager E, Knudsen L, Jensen K. Acute and chronic pain syndromes in multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. *Ital J Neurol Sci* 1995;16(9):629-632.
111. McDonnell GV. Clinical features of multiple sclerosis. In Oger Joel, ed. *Multiple Sclerosis for the Practicing Neurologist*. 1 ed. Vancouver: World Federation of Neurology; 2009.p.7-18.
112. Demirkıran M, Sarica Y, Uguz S. Multiple sclerosis patients with and without sexual dysfunction: are there any differences? *Mult Scler* 2006;12(2):209-14.
113. Nocentini U, Pasqualetti P, Bonavita S. Cognitive dysfunction in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis, *Mult Scler*, vol.12, pp.77-87.
114. Arnett P, Ben-Zacharia A, Benedict R. The goldman consensus statement on depression in multiple sclerosis, *Mult Scler*, vol.11, pp.328-337.
115. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: Report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1965;122(1):552-568.
116. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. 1983;13:227-237.
117. Polman CH, Reingolg SC, Edan G et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "Mc Donald Criteria". *Ann Neurol*. 2005;58(6):840-6.

118. Polman C.H, Reingold S.C, Banwell B. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292-302.
119. Filippini G, Brusaferri F, Sibley WA et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4:CD001331.
120. Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G et al. EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol* 2005;12(12): 939-46.
121. Rodriguez M, Karnes WE, Bartleson JD. Plasmapheresis in acute episodes of fulminant CNS inflammatory demyelination. *Neurology* 1993;43(6): 1100-4.
122. Keegan M, Pineda AA, McClelland RL. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 2002; 58(1): 143-6.
123. Karussis D, Biermann D.L, Bohlega S. A recommended treatment algorithm in relapsing multiple sclerosis: report of an international consensus meeting. *European Journal of Neurology* 2006, 13: 61-71.
124. Santiago O, Gutierrez J, Sorlozano A. Relation between Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: analytic study of scientific production. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*
125. Mancuso R, Delbue S, Borghi E. Increased prevalence of varicella zoster virus DNA in cerebrospinal fluid from patients with multiple sclerosis. *J Med Virol.* 2007 Feb;79(2):192-9.
126. N Dolar, S Serdaroglu, G Yilmaz. Seroprevalence of herpes simplex virus type 1 and type 2 in Turkey. *JEADV.* 2006, 20, 1232-1236.
127. Bokaya E. Human Herpesvirus 6. Topçu A, Söyletir G, Doğanay M(Editörler). *Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi (içinde).*s1689-1693.
128. Konstantine I, Dimitrios K. Human herpesvirus 6 infection as a trigger of multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(11):1023-1030.
129. Doğanacı L. Lyme hastalığı. Topçu A, Söyletir G, Doğanay M(Editörler). *Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi (içinde).*s978-988.