**T.C.**
**SAĞLIK BAKANLIĞI**
**TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU**
**İSTANBUL ANADOLU KUZEY KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ**
**GENEL SEKRETERLİĞİ**
**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM**
**VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**
**NÖROLOJİ KLİNİĞİ**

**EĞİTİM SORUMLUSU**
**Doç. Dr. Hülya TİRELİ**

# MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA PERİFERİK KANDA B LENFOSİT SİTOKİN EKSPRESYON DEĞİŞİKLİKLERİNİN PROGNOSTİK BİYOBELİRTEÇ OLARAK ÖNEMLERİ

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Şerife Deniz AK TURA**

**Tez Danışmanı**
**Doç. Dr. Recai TÜRKOĞLU**

**İSTANBUL**
**2017**

TEŞEKKÜR ..... 2
KISALTMALAR ..... 3
TABLOLAR VE ŞEKİLLER LİSTESİ ..... 5
GİRİŞ VE AMAÇ ..... 7
GENEL BİLGİLER ..... 8
MULTİPLE SKLEROZ HASTALIĞI ..... 8
TANIM ..... 8
TARİHÇE ..... 8
EPİDEMİYOLOJİ ..... 8
ETİYOLOJİ ..... 9
HİSTOPATOLOJİ ..... 9
İMMUNOPATOGENEZ ..... 11
KLİNİK BULGULAR VE SEMPTOMLAR ..... 16
MULTİPLE SKLEROZ TİPLERİ VE SEYİR ..... 18
PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER ..... 21
TANI ..... 21
AYIRICI TANI ..... 28
TEDAVİ ..... 29
GEREÇ VE YÖNTEM ..... 35
ÇALIŞMA GRUBU ..... 35
İSTATİSTİKSEL ANALİZ ..... 40
BULGULAR ..... 41
TARTIŞMA ..... 46
SONUÇ ..... 49
ÖZET ..... 50
KAYNAKLAR ..... 52

## TEŞEKKÜR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ndeki ihtisasım süresince emeği geçen ve bizlere her konuda yol gösteren hocalarım Nöroloji Kliniği İdari Sorumlusu Doç. Dr. Cemile Handan MISIRLI ve Nöroloji Kliniği Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. Hülya TİRELİ' ye,

Tezin planlanmasında, vakaların sağlanmasında ve tezin her aşamasında yardımcı olan, uzmanlık eğitimim boyunca tecrübelerinden faydalandığım tez danışmanım Doç. Dr. Recai TÜRKOĞLU ve İstanbul Üniversitesi DETAM Sinir Bilim A.D. Başkanı Prof. Dr. Erdem TÜZÜN 'e,

Tez çalışmamda büyük katkısı olan Dr. Vuslat Yılmaz'a,

Asistanlık dönemimde eğitimimde emeği geçen tüm uzman doktorlarımıza,

Rotasyonlarım süresince deneyimlerinden yararlandığım Prof. Dr. Refik Demirtunç'a, Uzm. Dr. Mecit Çalışkan'a, Doç. Dr.Yasemin Tütüncü'ye, Prof.Dr.Masum Şimşek'e, Prof. Dr. Veysi Demirbilek ve Prof. Dr. Cengiz Yalçınkaya'ya,

Kendileriyle çalışmaktan mutluluk duyduğum, eğitimlerini tamamlayıp aramızdan ayrılmış olanlar ve hala beraber çalıştığım sevgili asistan arkadaşlarıma ve hemşire arkadaşlarım, servis sekreterimiz ve personelimize,

Varlığımın sebepleri, bana her zaman sevgi, güven ve sabırla destek olan, beni yetiştiren ve bana her türlü eğitim ve öğrenim olanağını sunan annem Hacer AK ve babam Bahri AK'a, her an ve her koşulda yanımda olduğunu hissettiğim biricik eşim Levent TURA'ya, sadece varlığıyla mutlu olmamı sağlayan oğlum Ali Korhan TURA'ya ve ailem kadar yakın dostlarıma en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

## KISALTMALAR

| | | |
|---|---|---|
| **ABD** | **:** | Amerika Birleşik Devletleri |
| **ALCAM** | **:** | Aktive Lökosit Adezyon Molekülü |
| **BAFF** | **:** | B cell activating factor of the TNF family |
| **BOS** | **:** | Beyin Omurilik Sıvısı |
| **Breg** | **:** | Regulatory B |
| **CD** | **:** | Cluster of differentiation |
| **CXCL** | **:** | Chemokine (C-X-C motif) ligand |
| **DAE** | **:** | Deneysel Alerjik Ensefalomyelit |
| **DHODH** | **:** | Dihidroorotat dehidrogenaz |
| **DMF** | **:** | Dimetilfumarat |
| **EBV** | **:** | Ebstein-Barr virüs |
| **EDSS** | **:** | Expanded Disability Status Scale (Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği) |
| **ELISA** | **:** | Enzyme-linked immunosorbent assay |
| **FDA** | **:** | Food and Drug Administration |
| **GA** | **:** | Glatiramer Asetat |
| **Gd** | **:** | Gadolinum |
| **HTLV-1** | **:** | İnsan T-hücre Lenfotrofik Virüs-1 |
| **ICAM** | **:** | İntersellüler Adezyon Molekülü |
| **IFN** | **:** | İnterferon |
| **Ig** | **:** | İmmunglobulin |
| **IM** | **:** | İntramuskuler |
| **IL** | **:** | İnterlökin |
| **INO** | **:** | İnternükleer Oftalmopleji |
| **IU** | **:** | İnternasyonel Ünite |
| **IVIG** | **:** | İntravenöz İmmünglobulin |
| **KBB** | **:** | Kan Beyin Bariyeri |
| **KİS** | **:** | Klinik İzole Sendrom |
| **MAGNIMS** | **:** | Magnetic Resonance Imaging in MS |
| **MBP** | **:** | Myelin Basik Protein |
| **MHC** | **:** | Major Histokompabilite Kompleksi |

**MMP** : Matriks Metalloproteinazları
**MRG** : Magnetik Rezonans Görüntüleme
**MS** : Multiple Skleroz
**MOG** : Myelin Oligodendrosit Glikoprotein
**NK** : Naturel Killer (Doğal Öldürücü Hücre)
**OD** : Oligodendrosit
**OKB** : Oligoklonal Band
**PBS** : Phosphate Buffered Saline
**PKMH** : Periferik Kan Mononükleer Hücre
**PML** : Progresif Multifokal Lökoensefalopati
**PPMS** : Primer Progresif Multiple Skleroz
**RİS** : Radyolojik İzole Sendrom
**RPMS** : Relapsing Progresif Multiple Skleroz
**RRMS** : Relapsing Remitting Multiple Skleroz
**SC** : Subkutan
**SEP** : Somatosensory Evoked Potential (Duyusal Uyandırılmış Potansiyeller)
**S1P1** : Sfingozin-1-Fosfat Reseptör-1
**SPMS** : Sekonder Progresif Multiple Skleroz
**SSS** : Santral Sinir Sistemi
**SSRI** : Selektif Serotonin Gerialım İnhibitörü
**TGF-β** : Transforming Growth Faktör Beta
**Th-1** : T helper tip 1
**Th-2** : T helper tip 2
**Th-17** : T helper tip 17
**TNF-α** : Tümör Nekrosis Faktör Alfa
**Treg** : Regülatör T hücre
**UP** : Uyandırılmış Potansiyeller
**VCAM** : Vasküler adezyon molekülü
**VE-kaderin** : Vasküler Endotelyal kaderin
**VEP** : Visual Evoked Potentials (Görsel Uyarılmış Potansiyeller)
**ZO-1** : Zonula Okludens-1

## TABLOLAR VE ŞEKİLLER LİSTESİ

Tablo 1. MS: Prognostik faktörler ..... 21
Tablo 2. Poser kriterlerine göre MS klasifikasyonu (1983)..... 22
Tablo 3. Düzenlenmiş McDonald Kriterleri (2005) ..... 23
Tablo 4. 2010 revize McDonald kriterler ..... 24
Tablo 5. MS'de MRG kriterleri (Barkoff, Tintore) (mekanda dağılım)..... 25
Tablo 6. MRG Takip kriterleri (zamanda dağılım)..... 25
Tablo 7. McDonald 2010+2016 MAGNIMS (mekanda dağılım) ..... 26
Tablo 8. McDonald 2010+ 2016 MAGNIMS (zamanda dağılım) ..... 26
Tablo 9.MS' de ayırıcı tanı..... 28
Tablo 10. Çalışmada yer alan donörlerin dağılımı ve demografik-klinik özellikleri ..... 36
Tablo 11. Çalışmaya dahil edilen KİS olgularından 2 yıllık takip sonucunda KİS olarak kalan ve RRMS'ye dönüşen olguların klinik ve demografik özellikleri. ..... 37

Şekil 1. MS lezyonlarının histopatolojik değerlendirilmeleri ile tanımlanmış olan immünopatolojik mekanizmalar ..... 10
Şekil 2.B hücrelerinin gelişimi, antijenle etkinleşmesi ve multipl skleroz olgularının beyin dokularında saptanan B hücre tipleri ..... 14
Şekil 3. Relapsing Remitting Multiple Skleroz ..... 19
Şekil 4. Primer progresif multiple skleroz ..... 19
Şekil 5. Sekonder progresif multiple skleroz ..... 19
Şekil 6. Relapsing progresif multiple skleroz ..... 20
Şekil 7. Benign multiple skleroz ..... 20
Şekil 8. Periferik kan B lenfositlerinin hücre yüzey belirteçlerine göre sınıflandırılması. ..... 39
Şekil 9. Periferik kan T, B ve NK hücrelerinin akım sitometresinde analizi. ..... 39
Şekil 10. Periferik kan B hücreleri ve alt gruplarının akım sitometresinde analizi. ..... 40
Şekil 11. MS, KİS ve sağlıklı kontrol gruplarının periferik kan hücre alt grup yüzdelerinin karşılaştırılması. ..... 43
Şekil 12. RRMS ve SPMS gruplarının periferik kan hücre alt grup yüzdelerinin karşılaştırılması. ..... 44
Şekil 13. KİS ve bu grup içinde RRMS'ye dönüşen grupların periferik kan hücre alt grup yüzdelerinin karşılaştırılması. ..... 45

# GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl skleroz (MS) santral sinir sisteminin (SSS) kronik, inflamatuvar, demiyelinizan ve nörodejeneratif bir hastalığıdır.

Santral sinir sisteminde meydana gelen doku hasarı sonucu bu organda bulunan immün hücreler aktive olurlar. Mikroglialar; kostimülatör moleküller, sitokinler ve kemokinler salarak monositlerin hasarlı dokuda toplanmasını ve inflamatuar mikroçevrenin gelişimini sağlarlar. SSS enfeksiyonları ya da otoimmün atak gibi durumlarda T hücreler kan beyin bariyerinin yıkımına yol açan ve beyin parenkimi içine çok sayıda aktive lökosit girişini sağlayan inflamatuar kaskadı başlatabilirler.

Multiple Skleroz immünpatogenezinde hücresel otoimmünitenin en önemli olası nedensel mekanizma olduğu düşünülse de, yakın zaman önce yapılmış çalışmalar humoral immünitenin de önemli rol oynadığını göstermektedir. B hücrelerinin MS patogenezinde önemli bir rol oynadığını düşündüren en önemli bulgu, hem kronik MS plaklarında hem de akut MS lezyonlarında plazma hücrelerinin, miyeline spesifik antikorların ve muhtemelen bu antikorlar tarafından etkinleştirilmiş kompleman faktörlerinin yıkım ürünlerinin varlığıdır.

B hücrelerinin MS patogenezinde aktif rol oynadığını gösteren diğer bulgular; intratekal Ig üretimi ve sadece BOS'da bulunan oligoklonal bantların varlığı, antikorları temizleyen plazmaferez ve B lenfositlerini hedefleyen rituksimab gibi monoklonal antikor tedavilerinin MS bulgularını iyileştirmesi ve MS BOS'larının B hücre, plazmablast ve IgM düzeyleri ile klinik progresyon ve kontrast tutan lezyon sayısı arasında korelasyon olmasıdır.

Bu çalışmada MS hastalığının etyopatogenezinde B lenfositlerin nasıl bir rol oynadığı ortaya konarak olası yeni biyobelirteçlerin belirlenmesi hedeflenmiştir. MS'in farklı klinik evrelerinde (KİS, RRMS, SPMS) olguların serum örneklerinde farklı B lenfosit alt gruplarının düzeylerini akım sitometrisi ile ölçmek ve bu şekilde klinik progresyonla B lenfosit popülasyon değişikliği arasındaki olası ilişkiyi ortaya koymak amaçlanmıştır. Bu çalışma ile MS hastalığının etyopatogenezinde B lenfositlerinin rol oynayıp oynamadığı ortaya konacak ve daha sonraki çalışmalarda olası yeni biyobelirteçlerin ortaya çıkarılmasında ve yeni tedavi hedeflerinin belirlenmesinde katkı sağlayacaktır.

# GENEL BİLGİLER

## MULTİPLE SKLEROZ HASTALIĞI

### TANIM

Multipl skleroz (MS); inflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize, etiyolojisi belirsiz, sıklıkla genç yetişkinlerde görülen otoimmün bir santral sinir sistemi (SSS) hastalığıdır. SSS'nin beyaz cevherinde miyelinin multifokal yıkımı ile karakterize olan MS hastalığında, ileri evrelerde kronik lezyonlarda astrogliyal skar dokusu gelişmesi sonucunda akson kaybının da gelişmesiyle, nörolojik sekellerle sonuçlanır (1).

### TARİHÇE

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 . 1868'de ise Jean-Martin Charcot, MS hastalığının klasik tarifini, klinik ve patolojik bulgu ve tablolarını yazmıştır (2).

### EPİDEMİYOLOJİ

Multipl skleroz genç erişkinlerde sık görülmekte ve başlangıcı genellikle 20–40 yaş arası olarak bildirilmektedir. Ancak nadir olarak daha erken ve geç başlangıçlı bildirilmiş vakalar da vardır (3).

Kadın/erkek oranı 1.77/1.00 dir. Beyaz ırkta sıklığı, sarı ve siyah ırka göre daha fazladır (4).

Hastalığın görülme sıklığı coğrafyaya göre değişiklik gösterir. Kurtzke, çok sayıdaki epidemiyolojik çalışma sonuçlarını toplayarak prevelans oranlarına göre; yüksek, orta ve düşük prevelans oranları gösteren coğrafi bölgeleri tarif etmiştir. Buna göre prevelans oranı 30/100.000'den büyük olan yüksek riskli, 5-29/100. 000 arasıda olan orta riskli, 5/100.000'den az olan da düşük riskli coğrafi bölge alanını oluşturmaktadır (5). Prevelans oranları 1/100.000 ile 200/100.000 arasında değişmektedir. Coğrafi açıdan bakıldığında kutuplar dışında; prevalansın ekvatordan uzaklaşıldıkça orantılı olarak arttığı, ılıman ve soğuk iklim kuşağında daha sık görüldüğü gözlenmektedir. Ancak son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda ekvatora yakın düşük risk bölgelerinde de yüksek prevalans ve insidans oranları

tespit edilmiştir (6). Ülkemiz yüksek-orta risk grubunda olup prevalans 101.4/100.000 olarak bildirilmiştir (7).

## ETİYOLOJİ

Multipl sklerozun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Hastalığın, genetik yatkınlığı olan kişilerde, bazı viral enfeksiyonlar başta olmak üzere çevresel faktörlerin katkısıyla, SSS'de gelişen otoimmün yanıt sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir (8, 9).

### Çevresel Faktörler

Dört çevresel faktörün MS ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır: Ebstein-Barr virusu, D vitamin, ultraviyole maruziyeti ve sigara içilmesi (10, 11).

**Ebstein barr virus (EBV):** ABD (Amerika Birleşik Devletleri) askeri personeli ile bir çalışma yapılmıştır. MS olan hastalarda hastalık başlangıcından 5 ya da daha fazla yıl önce artmış EBV antikor titreleri bulunmuştur (12).

**D vitamini, güneşe maruz kalma:** Vitamin D suplementasyonu, günde yaklaşık 400 IU (internasyonel ünite), MS riskini 2 kat azaltır (13). MS'de vitamin D hakkında üç prospektif çalışma tamamlanmıştır (14-16). Çalışmalarda serum 25-hidroksivitamin D düzeylerinde artış ile MS'te aktivitede azalma arasındaki oran anlamlı bulunmuştur.

**Sigara içme ve MS riski:** Sigara içilmesi hiç sigara içmeyen bireylere kıyasla MS riskini 1.8 kat artırır (17, 18). Sigara içenlerde hiç sigara içmeyenlere göre sekonder progresyon riski 3.6 kat fazladır. Bu da bu hastaların uzun dönemde kötüleşme riskini artırır (18).

**Genetik:** Hastaların akrabalarında MS riskinin artması, yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. MS' in tek yumurta ikizlerinde görülme oranı %25.9, çift yumurta ikizlerinde %2.3 ve ikiz olmayan kardeşlerde %1.9 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmalar da MS' de genetik önemi vurgulamaktadır (19).

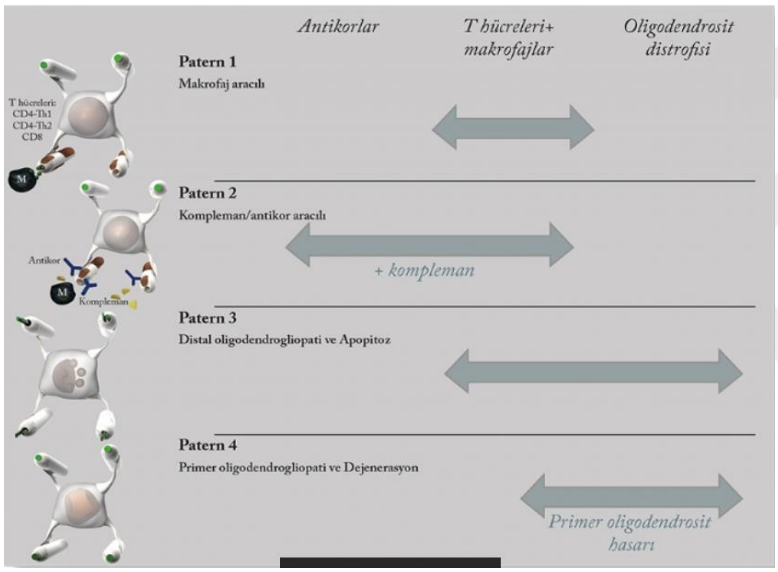
## HİSTOPATOLOJİ

Multipl sklerozda lezyonların histopatolojisi; fokal inflamasyon, demiyelinizasyon, oligodendrosit (OD) kaybı, remiyelinizasyon ve reaktif astrogliozdur. Aksonlar görece korunmuş ve sinir hücre gövdesi sağlamdır.

Aktif MS lezyonlarının ayrıntılı incelenmesi bu hastalıkta lezyon paterni ve lezyon oluşum mekanizmaları arasında büyük farklılıklar olduğunu göstermiştir. Lassmann (2002) 150 den çok aktif MS lezyonunun patolojisini analiz ederek bu konuda yanıtlanmamış pek

çok soruyu yanıtlamıştır (20). Her ne kadar aktif MS lezyonları, T hücre ve makrofaj egemenlikli inflamatuar reaksiyon gösteriyorsa da, demiyelinizasyon, miyelin protein ekspresyonu, yayılım ve plak büyüklüğü, OD zedelenme örneği ve aktif kompleman depolanması açısından farklılıklar gösterir.

Biyopsi ve otopsi materyalinden gelen bilgiler multipl skleroz lezyonlarının heterojenitesini vurgulamıştır. Araştırıcılar 4 farklı tipte patolojik patern tanımlamışlardır (21) ve aşağıdaki şekilde gösterilmiştir (22) (Şekil 1).




**Şekil 1. MS lezyonlarının histopatolojik değerlendirilmeleri ile tanımlanmış olan immünopatolojik mekanizmalar**

**Açıklamalı [u1]:** Nereden aldığını açık yazmalısın

## İMMUNOPATOGENEZ

Deneysel olarak oluşturulan alerjik ensefalomyelit (DAE) modellerinde; MS için önde gelen hedef otoimmun yapı myelin olduğundan MBP (miyelin bazik protein) kullanılmış ve bu proteine karşı oluşan humoral ve T hücre yanıtları tespit edilmiş; sağlıklı ve MS'li her iki grupta da yanıt oluştuğu görülmüştür. Ancak RRMS (relapsing-remitting multipl skleroz) hastalarında yanıtların daha yüksek oranda bulunması ve beyin omurilik sıvısı (BOS)'da MBP'ye karşı özgül B ve olası T hücrelerinin varlığı otoimmün yanıtın varlığını desteklemektedir (23).

### MS Patogenezinde T Hücrelerin Rolü

Multipl skleroz SSS'nin inflamatuar bir hastalığıdır. Akut fazı hem beyaz hem de gri cevher inflamasyonu ile karakterizedir. Otoimmün T hücreleri, immün sistemin hastalığı başlatan ve devam ettiren en önemli elemanları olmasına rağmen, makrofajlar, antikorlar ve bazı immün mediyatörler de miyelin, oligodendrosit ve akson kaybına katkıda bulunmaktadır.

T helper lenfositleri CD4, supressor ve sitotoksik T lenfositleri ise CD8 yüzey antijenlerini taşır. CD3 antijenleri ise hem helper, hem de sitotoksik T lenfositlerinde bulunur.

CD4+ T helper-1(Th-1) hücrelerin proinflamatuar etkileri vardır ve CD4+ T helper-2 (Th-2) hücreleri de bu etkiyi artırırlar. Ancak güncel gelişmeler MS immunopatogenezinde başka T hücre alt gruplarının, B hücreler, mikroglia ve monositlerin de rol aldığını göstermektedir. Örneğin ; T hücre alt gruplarından T helper-17 (Th-17) kan –beyin bariyer bozukluğunun ve nöroinflamasyonun en önemli efektör hücrelerinden biridir (24).

Aktif demiyelinizan lezyonlarda saptanan inflamatuar hücrelerin %10'u T hücre, kalanları infiltre mononukleer hücre ve mikroglia/makrofajlardır. CD4+ T hücreler aktif lezyonlarda belirgindir, kronik lezyonlarda görülmez. Lezyondaki T hücre repertuarı hastalık aktivitesine bağlı olarak değişebilir (25-28).

CD8+ T hücreler de MS patogenezinde rol oynarlar. Deneysel otoimmün ensefalomiyelit modellerinde, bu hücrelerin hastalığın şiddeti ve patolojisi üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (29). CD8+ T hücreleri MS lezyonlarında gözlenen aksonal hasardan direkt olarak sorumlu olabilirler. Aktive CD8 ve CD4 T hücrelerinin in vitro olarak aksonlar boyunca dizildikleri ve nöronal hücre ölümüne neden oldukları gösterilmiştir (30).

**Multiple Skleroz'da Kan Beyin Bariyeri**

Akut MS lezyonlarında kan-beyin bariyeri (KBB)'nin bütünlüğünün bozulduğu in vivo olarak MRG (manyetik rezonans görüntüleme) gadolinum tutulumu ile, postmortem çalışmalarda ise fokal mikrovasküler sızıntı ile kanıtlanmıştır (31).

MS hastalarında okludin, VE-kaderin (vasküler endotelyal kaderin), ZO-1(zonula okludens-1) gibi endoteliyal bağlantı hücrelerinin kaybı veya yer değişikliği saptanmıştır (32, 33). Natalizumab adlı ilaç, alfa4 (α4) integrini hedeflemektedir. Bu tedavi sonrasında lökosit göçünün ve gadolinum tutan lezyon sayısının azalması, lökositlerin KBB geçirgenliği üzerine etkisini kanıtlamıştır (34). Otoimmüniteye neden olan lenfosit ve monositlerin SSS'e girişini sağlayan ICAM-1 (intersellüler adezyon molekül), VCAM-1 (vasküler adezyon molekül), E-selektin ve yeni tanımlanan ALCAM (aktive lökosit adezyon molekülü) gibi adezyon moleküllerinin de MS hastalarında arttığı bilinmektedir (35-37).

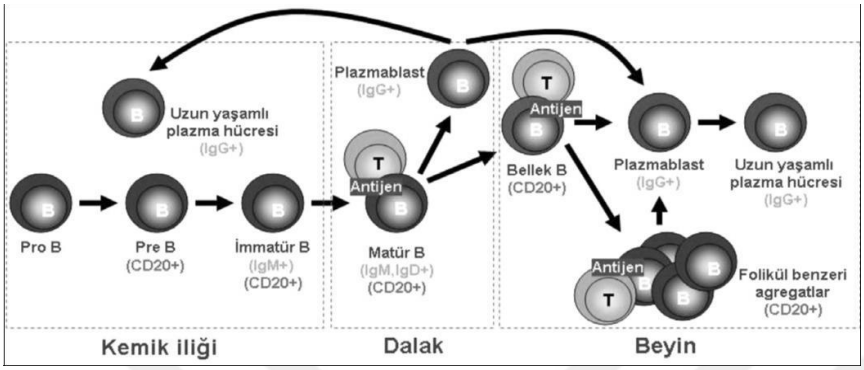
**MS Patogenezinde B Hücrelerin Rolü**

Multipl skleroz (MS) olgularında intratekal immünglobülin (Ig) üretiminin olduğunu düşündüren ilk bulgular 1940'lı yıllarda saptanmıştır(38). Ancak MS patogenezi ile ilgili çalışmalarda daha çok T lenfositlerinin patojenik özelliklerine yer verilmiştir. Bunun en önemli sebebi de, deney hayvanlarına sadece miyeline karşı reaktif T hücrelerinin verilmesi ile deneysel otoimmun ensefalomiyelit bulgularının geliştirilebilmesidir (39).

Bununla beraber, MS patogenezinde B lenfositlerinin, plazma hücrelerinin ve antikorların da önemli rol oynadığına ilişkin kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır. MS olgularının beyin-omurilik sıvı (BOS)'larında antikorların yüksek düzeylerde bulunduğu ve bu antikorların agresif ve hızla kötüleşen MS tipleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (40). Bütün bu bulgular MS'in tedavisinde B hücrelerini hedef alan tedavi yöntemlerinin denenmesinin gündeme gelmesine sebep olmuştur.

B lenfositler, kemik iliği kök hücrelerinden köken alırlar ve sırasıyla pro- ve pre-B hücrelerine dönüşürler. Pre-B hücreleri bazı yüzey moleküllerini taşımalarına karşın tam olarak olgunlaşamadıkları için immunolojik uyarımları algılama ve bunlara karşı yanıt oluşturma yeteneğine sahip değildir. Bu hücrelerden gelişen immatür B hücreleri başlıca dalak olmak üzere lenfoid dokulara göç ederek IgM ve IgD gibi yeni yüzey molekülleri kazanırlar. IgM+IgD+ matür B hücrelerine dönüşürler. Olgunlaşan lenfositlerin çok azı dolaşıma geçerken geri kalanlar apoptozise uğrar ve makrofajlar tarafından yok edilirler.

Matür B lenfositleri antijenleriyle karşılaştıklarında T hücrelerinin yardımıyla etkinleşerek çoğalırlar. Plazmablastların uyarılması ile bazı B hücreleri ilk antijenik uyarımdan sonra hemen plazma hücresi olamazlar; tam tersine aktivitelerini azaltıp, küçülerek tekrar B lenfosit olurlar. Uzun ömürlü olan ve dolaşıma da geçerek sürekli sirküle olan bu tip lenfositlere bellek hücreleri denir. Bellek B lenfositleri diğer B hücrelerinden daha düşük bir aktivasyon eşiğine sahiptirler ve SSS gibi dokularda da plazmablast ve plazma hücrelerine dönüşebilirler. B lenfositleri yüzey antijeni olarak CD19'u taşırlar (21, 40-47) .Aşağıdaki şekilde ayrıntılı gösterilmiştir (47) ( Şekil 2).




**Şekil 2.B hücrelerinin gelişimi, antijenle etkinleşmesi ve multipl skleroz olgularının beyin dokularında saptanan B hücre tipleri**

**Açıklamalı [u2]:** Nereden aldığını açık yazmalısın

B hücreleri farklı mekanizmalar ile patojenik antikorlar üretebilirler. Bunlardan ilki, kronik antijen aktivasyonu ile lenfoid dokularda antikor üreten plazmablast ve plazma hücresi üretimini tetiklemesidir. İkincisi, bellek B hücreleri antijenle karşılaştıkça plazma hücrelerine dönüşerek antikor üretmeye başlamasıdır (21, 42, 44, 47-49).

B hücrelerinin MS patogenezindeki etkileri ancak yakın zamanda çalışılmaya başlanmıştır. B hücre reseptörlerinde mutasyonların gözlendiği dominant B hücre klonları BOS'ta ve MS lezyonlarında saptanmıştır, bu da antijenin yönlendirdiği bir sürece işaret etmektedir(50-52). Aynı B hücre klonotipleri, hastalık seyri sırasında da BOS'ta gösterilmiştir, bu bulgu B hücrelerinin BOS'a periyodik olarak girdikleri ya da SSS içinde yerleştiklerini düşündürmektedir (53).

Multiple Skleroz plaklarında bulunan B hücreleri daha çok plazma hücresi morfolojisindedir ve saptanan antikorlar başlıca IgG izotipindedir (54). MS hastalarının BOS' larında saptanan oligoklonal bantların SSS'de bulunan bu plazma hücrelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (55). Serum ve BOS IgG konsantrasyonları ile hesaplanan IgG indeksinin ise MS olgularının büyük çoğunluğunda yüksek saptanması, kan-beyin bariyerinin bozulması ve intratekal IgG üretiminin artmasıyla ilişkilidir (56). Bununla birlikte hem yüksek IgG indeksi, hem de BOS oligoklonal bantları MS olgularına özgü bulgular değildir ve SSS'nin pek çok inflamatuar hastalığında saptanabilir (57).

Oligoklonal bantlar, MS olgularının BOS örneklerinde yıllarca kalmaktadır. Bu da Ig'lerin SSS'de bulunan uzun yaşam süreli plazma hücreleri tarafından üretildiğini ve MS SSS'de buna uygun ortamın bulunduğunu göstermektedir (58). Uzun yaşamlı plazma

hücrelerinin gelişmesini sağlayan faktörler, CXCL12 (Chemokine (C-X-C motif) ligand 12), IL-6, TNF-α, α4β1 integrin ve BAFF ("B-cell-activating factor of the TNF family")'dır (48, 49). Ayrıca oligoklonal bantların radyoterapiden sonra kaybolmaması da plazma hücrelerinin radyasyona dirençli olmaları sebebiyle üretiminde plazma hücrelerin etkin olduğunu desteklemektedir (59).

Multiple Skleroz olgularının BOS örneklerinde gösterilen diğer antikorlar ise miyelin bazik proteini (MBP) ve miyelin oligodendrosit glikoproteini (MOG) karşı oluşturulan antikorlardır. Ayrıca, bazı T hücre alt gruplarının (CD4 Th2 hücreleri) MBP ve MOG tarafından aktive olarak B hücrelerini, oligoklonal bant sentezini, membran atak kompleksini ve sitokin sentezini aktivite ettikleri de gösterilmiştir. Bu antikorların iyi seyirli olgularda daha çok rastlandığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (60, 61). Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise bu antikorların BOS örneklerinden daha çok doğrudan SSS dokularında bulunduğu gösterilmiştir (61, 62).

Multiple Skleroz kronik faza doğru ilerledikçe B hücrelerinin sayısı giderek artar ve T hücrelerininkine yaklaşır (63). BOS B hücre sayıları yüksek olan olgularda daha hızlı klinik progresyon ve daha fazla sayıda kontrast tutan aktif lezyon sayısı bulunduğu bildirilmiştir (64).

Antikorların dolaşımdan temizlenmesi amacıyla yapılan İntravenöz immünglobulin (IVIG) ve plazmaferezin MS bulgularında düzelmeye yol açması, hümoral immünitenin MS patogenezinde rol oynadığını gösteren önemli bulgulardandır (65). Son yıllarda B hücrelerini hedefleyen tedavi yöntemleri ile MS hastalarında başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Natural Killer (NK) hücreleri, virüslerle enfekte olmuş hücrelere ve bazı tümör hücrelerine bağlanıp, serbestlediği sitotoksinler aracılığı ile onları öldüren lenfositlerdir. Bu hücreler kemik iliğinde ve dalakta bulunur. Sitotoksik aktiviteleri antikora bağımlı değildir. NK hücreleri, yüzey antijenleri itibarıyla CD3 negatif ve CD16/CD56 pozitif'tir.

## KLİNİK BULGULAR VE SEMPTOMLAR

Multipl Skleroz'da inflamasyonun beyin, spinal kord veya optik sinirin herhangi bir yerinde ortaya çıkabilmesi nedeniyle SSS ile ilişkili her türlü semptom görülebilir.

Hastalık ataklarla seyreder. Ataklar genellikle 24 saatten fazla süren yeni bir nörolojik semptomun ortaya çıkması olarak tanımlanır ve bir önceki atakla arasında en az bir ay olması gerekir. Atak belirtileri olan semptomlar saatler, günler içerisinde artar ve tipik olarak da 2-6 hafta sürer ve sonrasında düzelir. Atakların %40'ında kalıcı sekeller ortaya çıkabilir (66, 67).

### Motor Semptomlar

Kortiko-spinal yol tutulumu başlangıçta %32-41 iken kronik dönemdeki hastalarda % 62 'e çıkar. Bacaklar kollardan daha çok etkilenir. Derin tendon refleksleri artmıştır, patolojik refleks görülür. Bazı hastalarda ayak bileği klonusu izlenir. Spastisite sık görülür. Üst ekstremite de güçsüzlük distal kaslara sınırlıdır. Bu omurilikte sinir köklerinin giriş bölgesindeki demiyelinizasyona bağlı olabilir. Kortiko–spinal tutulum en sık omurilikte yan kordonun etkilenmesi ile olur. Ancak kortiko-spinal yol piramid, bazis pontis, serebral pedinkül, internal kapsül ve derin hemisferik ak madde de tutulabilir (68).

### Somatosensoriyal Bulgular

Duyu belirtileri başlangıçta %21-55 iken kronik hastalarda %52-70 oranında görülür. Genellikle hastalar uyuşukluktan bahsederler. En sık yanma, uyuşma, gerilme, karıncalanma, 'lokal anestezi yapılmış' gibi tanımlarlar. Vibrasyon ve pozisyon duyusu kaybolabilir. İğnelenme ve ısı duyu bozukluğu daha az görülür.

En sık Lhermitte bulgusu görülür. Lhermitte belirtisi; boynun ani öne fleksiyonunda omurilikte, kol ve bacaklarda ani elekriklenme, çarpılma hissidir. Miyelinsiz aksonların kısa devre yaparak öfatik geçiş yapması sonucudur. Lhermitte bulgusu MS'e özel değildir. Servikal bölgedeki inflamasyon, disk ve tümör basılarında da görülür (68, 69).

### Görsel Semptomlar

Optik nörit MS'te %14-23 oranında görülür. Genelde görme kaybı tek taraflı olur. Görme keskinliği azalır, görme alanı kayıpları oluşabilir. Göz hareketleri ile göz çevresinde ağrı olur. Total görme kaybı nadiren olur, genelde iyileşir. Fundoskopi normal olabileceği gibi papilla şişmiş, retinada, hemoraji ve eksuda olabilir. Afferent pupil defekti görülebilir. Görsel uyarılmış potansiyeler de P100 latansı uzar. Kronik hastalarda göz dibinde temporal solukluk görülebilir. Görme alanında bilateral homonim hemianopsi, kuadrananopsi tespit edilebilir (68, 69).

**Beyin Sapı Semptomları**

Beyin sapı tutulumunda oküler hareket bozuklukları sık görülür. Nistagmus sıklıkla horizontal düzlemde olup %40-70 oranında görülür. Daha az sıklıkta rotatuvar, üste vurumlu nistagmus, alta vurumlu nistagmus olur. İnternükleer oftalmopleji (İNO) tek veya çift taraflı olabilir. Horizontal ve vertikal bakış paralizileri, bir-buçuk sendromu, okulomotor sinirlerin işlev bozukluğu ve skew deviyasyon görülebilir. Bu tablolar geçici veya sürekli diplopiye yol açar.

Dizartrik konuşma MS'te sık görülür. Konuşmalar patlayıcı tarzda ve sarhoş konuşması gibidir. Nazal konuşma 9. ve 10. kraniyal sinir etkilenmesi ile olur.

Fasiyal paralizi genelde santral tipte olur. Seyrek olmayarak periferik tipte de oluşur. Bu durum fasiyal sinirin beyin sapına girdiği kısımda demiyelinizasyona bağlı olarak gerçekleşmektedir.

Tinnutus olabilir. Vertigo sık görülür. Nadiren inatçı hıçkırık bildirilmiştir. Tat duyusu hafif azalabilir (68, 69)

**Serebellar Bulgular**

Yürüme ataksisi başlangıç semptomu olarak %11 bulunmuştur. Kronik hastalarda gövde ataksisi veya entansiyonel tremor %45-50 oranında rapor edilmiştir. Diğer serebellar bulgular ataksi, dismetri, disdiadokokinezi bulunabilir (68, 69).

**Kognitif ve Psikiyatrik Bulgular**

Depresyon ve bipolar bozukluk sık görülür. İntihar girişimi normal popülasyondan daha fazladır. Kognitif yıkım hastalık başlangıcından itibaren başlar, hastalık ilerledikçe kognitif yıkım artar. Kognitif yıkım genelde beyin atrofisi ile paralel seyreder (68, 69).

**Yorgunluk ve Uyku Bozuklukları**

Yorgunluk en sık görülen belirtilerden biridir. Hastaların %78 sinde görülür. Uyku bozuklukları normal popülasyona göre 3 kat fazladır. Uyku bozuklukları depresyonla ilişkilidir. Nokturnal spazmlar uyku sorunları yapabilir. Nadiren narkolepsi olguları bildirilmiştir (68, 69).

**Mesane, Bağırsak ve Seksüel Bozukluklar**

Hastalık seyrinde miksiyon ve defakasyon bozuklukları %78 oranında görülür. Hastalar sık idrara çıkma, yetiştirememe, idrar kaçırmadan yakınırlar. Detrisitol-eksternal sfinkter dissinerjisi idrar retansiyonu yapar. Seksüel semptomlar yaygındır. Erkeklerde erektil

işlev bozukluğu, ejekülasyon sorunları olabilir. Her iki cinste libido azalabilir, kadınlarda orgazm olamama ve lubrikasyon sorunu olabilir (68, 69).

**Paroksismal Bulgular**

Tonik spazm, distonik postur, paroksismal dizartri, hemifasiyal spazm, trigeminal nevralji görülebilir. Epilepsi %5-8 oranında görülür (68, 69).

**MULTİPLE SKLEROZ TİPLERİ VE SEYİR**

MS seyri değişkendir. Hastaların %80-85 ataklar ve iyileşmelerle gider. Başlangıçta ataklar tamamen iyileşir, veya hafif sekeller kalabilir. Bazen çok sayıda atak geçirmesine rağmen nörolojik muayenesi normal veya hafif sekelli hastalar olabileceği gibi, bir kaç ataktan sonra orta ve ciddi engelli hale gelebilirler. Geri kalan %10-15 hastada atak görülmeden 1 yıl içerisinde ciddi nörolojik tablo ile karşımıza gelebilir. Hastalığın nasıl seyredeceğini önceden kestirmek mümkün değildir.

**Radyolojik İzole Sendrom (RİS)**

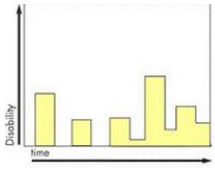
Multiple Skleroz'a ait herhangi bir şikayeti ve bulgusu olmayan, başka nedenlerle çekilen MRG' lerde yüksek oranda MS'i telkin eden lezyonları olan hastalara RİS denmektedir (70). Bu hastaların büyük çoğunluğu baş ağrısı olan hastalardır. Bu hastalar takip edilmelidir. 5 yıl sonunda bu hastalarda MS tanısı konma oranı %30'dur (71).

**Klinik İzole Sendrom (KİS)**

Aslında MS, primer progresif MS hariç, bir veya birkaç sistemi tutan klinik izole sendromla (KİS) başlar. En iyi bilinen KİS'ler optik nörit, beyin sapı/serebellar tutulum ve omurilik parsiyel etkilenmesidir. Her KİS MS'e dönüşmemektedir. Yapılan çalışmalarda BOS ve MRG negatif ise 5 yıl içinde MS'e dönüşüm %30, BOS ve MRG'den biri pozitif ise %50, her ikisi de pozitif ise bu oran %80 'ne çıkmaktadır (72, 73).

**Relapsing Remitting Multipl Skleroz (RRMS)**

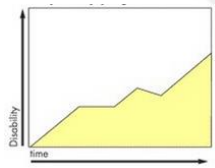
MS hastalarını %80-85 bu tipte başlar. Ataklar halinde seyreder. Beden ısısının normal olduğu, yeni ortaya çıkmış belirti ve bulgular veya daha önce yaşanmış, tamamen veya kısmen iyileşmiş belirti ve bulguların yeniden ortaya çıkması ve en az 24 saatten uzun sürmesi, yaklaşık 1 ay içinde düzelmesi atak olarak kabul edilir. Erken dönem ortalama ilk altı yıl içinde iyileşme olur veya hafif sekeller kalabilir.




**Şekil 3. Relapsing Remitting Multiple Skleroz**

### Primer Progresif MS (PPMS)

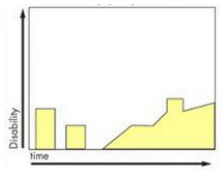
Atak olmaksızın sürekli progresyon izlenir. 1 yıl içinde sinsi başlangıçlı, progresif seyir olur. Tüm MS 'lilerin %15 ini kapsar. Diğer MS tiplerinden çok farklı bir patogenez söz konusudur. Beyinde lezyonlar azdır. Omurilikte atrofi ve miyelopati ön plandadır, genellikle hakim tablo spastik paraparezidir (%83) (68, 69).




**Şekil 4. Primer progresif multiple skleroz**

### Sekonder Progresif MS (SPMS)

Relapsing-remiting MS gibi başlar, 2 veya 3 ataktan sonra progresyon olur. Ataklar bu dönemde azalır. Relapsing remitting MS'li hastaların 25 yıllık takiplerinde hastaların yarısından fazlası sekonder progresif faza geçerler. Bu safhada nörödejenerasyon ön plandadır. Beyin volümü azalır. MRG' de kontrastlanma azalır. Hastalık yükü fazladır. EDSS (expanded disability status scale)'nin 6'ya çıkma süresi ortalama 5-5,5 yıldır (69).




**Şekil 5. Sekonder progresif multiple skleroz**

### Relapsing Progresif MS (RPMS)

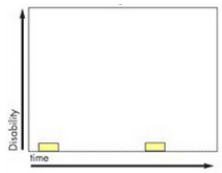
Bu tipte zeminde progresyon olurken üzerine binen ataklar görülür. Tüm MS'lilerin içinde %5-28 kadar görülür. Atak araları asla sık değildir. Ataklar genelde tama yakın düzelmeyi takiben hafif olarak iyileşmelerle devam eder (74).




**Şekil 6. Relapsing progresif multiple skleroz**

### İyi Huylu (Benign) MS

Başlangıçta hafif duyusal ve silik motor belirtiler veya optik nörit ile ortaya çıkıp tamamen iyileşen ve sekel oluşturmadan 10-15 yılda dahi EDSS skoru 3'ün altında olan hastalardır. Relapsing remitting MS'in bir alt grubu olarak ta değerlendirilir. Tüm MS grubunda %10-15 civarında olduğu tahmin edilmektedir (74).




**Şekil 7. Benign multiple skleroz**

### Marburg Tipi MS

Birkaç ay içinde polisemptomatik ve progresif seyirle ileri özürlülük veya ölümle sonuçlanır. Nadir görülen bir tablo olup otopsilerde yaygın akson kaybı görülür (74).

## PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Birçok klinik ve demografik faktörün prognoz üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (75) (Tablo 1).Tablo 1. MS: Prognostik faktörler

**Tablo 1. MS: Prognostik faktörler**

| İYİ PROGNOZ | KÖTÜ PROGNOZ |
|---|---|
| Beyaz ırk | Afro-Amerikan ya da beyaz ırk dışı ırklar |
| Monofokal başlangıç | Multifokal başlangıç |
| Optik nörit ya da izole duysal tutulum ile başlangıç | Motor, serebellar ya da sfinkter tutulumu ile başlangıç |
| İlk 2-5 yıl içinde düşük relaps sayısı | İlk 2-5 yıl içinde yüksek relaps sıklığı |
| İkinci atağa kadar geçen sürenin uzun olması | Ataklar arası sürenin kısa olması |
| Beşinci yılda düşük EDSS | Beşinci yılda yüksek EDSS |
| MRG'de düşük lezyon yoğunluğu | Yüksek MRG yükü. ≥2 kontrast tutan lezyon, ≥9 T2 lezyon varlığı |
| OKB negatifliği | OKB pozitifliği |

## TANI

Tanı için öncelikle MS düşündüren santral sinir sistemi tutulumu ile ilişkili klinik bulguların olması gerekmektedir. Tetkikler tanıyı desteklemek ve ayırıcı tanı için yapılır. MS tanısını desteklemek için kraniyal MRG tetkiki mutlaka, spinal MRG tetkiki gerekli durumlarda yapılır. BOS'ta oligoklonal band (OKB) ve IgG indeksinin belirlenmesi MS tanısı için oldukça önemlidir. Klinik bulgular ve noninvazif incelemeler ile çoğu MS hastasının tanısı konabildiğinden BOS incelemesi her MS tanısı için gerekli değildir. Uygun yöntemle bakılırsa kesin MS hastalarının %90'ında BOS'ta OKB saptanır (76).

İlk kapsamlı tanı kriterleri 1965 yılında Schumacher ve ark. tarafından yayınlandı. 1972 de McAlpine ve arkadaşları, 1976 da Rose ve arkadaşları, muhtemel ve olası multipl skleroz üzerinde tarifler yapmışlardır.

1983 yılında Poser ve arkadaşları tarafından yayınlanan kriterler, 2001'e kadar standart olarak kabul edilmiştir (77) (Tablo 2).

**Tablo 2. Poser kriterlerine göre MS klasifikasyonu (1983)**

| **KESİN MS**<br><br>**Klinik olarak kesin MS** | **OLASI MS**<br><br>**Klinik olarak olası MS** |
|---|---|
| **A1:** İki atak, iki ayrı lezyona ait muayene bulgusu.<br>**A2:** İki atak, bir lezyona ait muayene bulgusu ve başka bir lezyona ait paraklinik bulgu<br><br>**Laboratuvar destekli kesin MS**<br><br>**B1:** İki atak, bir lezyona ait muayene bulgusu veya paraklinik bulgu ve bir BOS bulgusu<br><br>**B2:** Bir atak, iki ayrı lezyona ait muayene bulgusu ve BOS bulgusu<br><br>**B3:** Bir atak, bir lezyona ait muayene bulgusu, bir başka lezyona ait paraklinik bulgu ve BOS Bulgusu | **C1:** İki atak, bir lezyona ait muayene bulgusu.<br><br>**C2:** Bir atak, iki ayrı lezyona ait muayene bulgusu<br><br>**C3:** Bir atak, bir lezyona ait muayene bulgusu ve başka bir lezyona ait paraklinik bulgu<br><br>**Laboratuvar destekli olası MS**<br><br>**D1:** İki atak ve BOS bulgusu |

**Not: Paraklinik bulgu:** MRG veya nörofizyolojik testlerle tespit edilen anormal bulgu

**BOS bulgusu**: Ig G indeksi artışı veya Oligoklonal bant varlığı

2001 yılında McDonald öncülüğünde toplanan uluslararası panelde McDonald kriterleri olarak adlandırılan yeni tanı kriterleri geliştirilip ve yayınlanmıştır (78). Bu tanı kriterlerinde MRG'nin katkısı arttırılarak, uyartılmış potansiyellerden görsel uyartılmış potansiyeller (VEP) ön plana çıkarılmış, progresif MS tanı kriterleri eklenmiştir.

2005'de uluslararası panel Polman öncülüğünde tekrar toplanıp, 4 yılda kriterlerle ilgili kanıta dayalı verileri değerlendirerek yeni bir revizyon yapmıştır (79) (

Tablo 3).

**Tablo 3. Düzenlenmiş McDonald Kriterleri (2005)**

| **Atak Sayısı** | **Objektif lezyon** | **Tanı için ilave bilgiler** |
|---|---|---|
| 2 veya daha fazla | 2 veya daha fazla | İlave test gerekmiyor |
| 2 veya daha fazla | 1 | MRG bulguları ile SSS' de yeni lezyon gelişmesi gerekir ya da MRG'de ≥2 MS ile uyumlu MS lezyonu ve BOS OKB (+) ya da yeni bir klinik atak |
| 1 | 2 veya daha fazla | Tekrarlanan MRG'lerde yeni lezyon gelişmesi ya da 2. klinik atak |
| 1 | 1 | Tekrarlanan MRG'lerde yeni SSS bölgelerinde lezyon gelişimi ya da MRG'de ≥2 MS ile uyumlu MS lezyonu ve BOS OKB (+)<br>Tekrarlanan MRG'lerde yeni lezyon gelişmesi ya da 2. klinik atak |
| 0 (baştan itibaren progresif) | 1 veya daha fazla | Bir yıldan beri hastalık progresyonu ve aşağıdakilerden 3'ün 2'si<br>1. Pozitif beyin MRG (9 adet T2 lezyon ya da ≥4 T2 lezyon), pozitif VEP<br>2. Pozitif spinal kord MRG (≥2 fokal T2 lezyon)<br>3. Pozitif BOS |

McDonald kriterleri 2010 yılında gözden geçirilerek , 2001 ve 2005 McDonald kriterlerinin özgüllüğü korunurken duyarlılığı arttırılmış, zamanda ve mekanda yayılım kriterleri basitleştirilmiştir. KİS iken kesin MS tanısı koyma imkanı kolaylaştırılmış, öyküdeki belirti MS ile uyumlu ve güvenilir ise objektif bulgu olarak kabul edilmiştir (80) (Tablo 4).

**Tablo 4. 2010 revize McDonald kriterler**

| **Atak Sayısı** | **Objektif lezyon** | **Tanı için ilave bilgiler** |
|---|---|---|
| 2 veya daha fazla | 2 veya daha fazla | İlave test gerekmiyor |
| 2 veya daha fazla | 1 | Mekanda dağılım kriterlerini karşılayan MRG bulgusu veya farklı tarafı tutan atağı bekle |
| 1 atak | 2 veya daha fazla | MRG takipleri veya 2. klinik atak |
| 1 atak<br>Monosemptomatik;<br>Klinik izole sendromlar | 1 | Mekanda dağılım veya farklı bölgeyi tutan yeni atak bekle ve zamanda dağılım veya 2. klinik atağı bekle |
| 0 (baştan itibaren progresif) | 1 | 1 yıllık progresyon ve aşağıdakilerden ikisi olmalı<br>1. MS için karakteristik bölgede ≥1 T2 lezyonu<br>2. Spinal kordda ≥2 veya daha fazla T2 lezyonu<br>3. Anormal BOS |

Tanıda görüntüleme olarak beyin ve spinal kordun MRG incelemesi; diğer tanıların dışlanması, lezyonların yerleşimini ve niteliğini göstermesi açısından kolaylık sağlamış ve yaygın olarak günlük kullanıma girmiştir. MS tanısını destekleyen beyin MRG bulgularının zaman ve mekan içerisindeki dağılımlarında Barkhof ve arkadaşları ile Tintore ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar esas alınmıştır (81, 82) (Tablo 5,Tablo 6).

**Tablo 5. MS'de MRG kriterleri (Barkoff, Tintore) (mekanda dağılım)**

| |
|---|
| 4 ana özelliğin 3'ünün bir arada olması gerekir.<br><br>1. Bir adet kontrast tutan lezyon veya T2 ağırlıklı kesitte dokuz adet hiperintens lezyon<br>2. En az bir infratentorial lezyon<br>3. En az bir juksta-kortikal lezyon<br>4. En az üç periventriküler lezyon<br><br>Not: Bir omurilik lezyonu bir beyin lezyonu ile yer değiştirebilir. |

**Tablo 6. MRG Takip kriterleri (zamanda dağılım)**

| |
|---|
| (1) İlk MRG'nin klinik tablonun başlamasından üç ay ya da daha uzun bir süre sonra çekilmiş olması gerekmektedir. Eğer kontrast tutan lezyon tesbit edilmiş ise yeterlidir. Eğer kontrast tutan lezyon yoksa tetkik üç ay sonra tekrar edilir. Sonrasında kontrast tutan lezyon varsa veya T2 ağırlıklı kesitte yeni bir lezyon varsa zamansal dağılım için yeterlidir.<br><br>(2) Eğer ilk MRG klinik olaydan sonra üç ay geçmeden çekilmişse olaydan üç ay veya daha uzun bir süre sonra ikinci MRG çekilir. İkinci MRG'de kontrast tutan lezyon varsa bu anlamlıdır. Eğer ikinci MRG negatifse ikinciden üç ay sonra MRG tekrarlanır, kontrast tutan lezyon varsa veya T2 sekansta yeni bir lezyon varsa zamansal dağılım için yeterlidir. |

Şüphesiz bugün için MS tanısında en önemli parametre klinikten sonra MRG'dir. MS hastalarının %95'inde SSS'de MRG anormalliği mevcuttur. 2015'te MAGNIMS ( Magnetic Resonance Imaging in MS) çalışma grubu MS tanısında beyin ve spinal kord MRG'lerinin kullanımını optimize etmek için bir rehber yayınlamıştır (83, 84) (Tablo 7, Tablo 8).

**Tablo 7. McDonald 2010+2016 MAGNIMS (mekanda dağılım)**

| |
|---|
| 5 lokalizasyondan en az ikisinde; T2 hiperintens ya da kontrast tutan, semptomatik/asemptomatik lezyon olması gerekir.<br><br>1. En az üç periventriküler lezyon<br>2. En az bir jukstakortikal- kortikal lezyon<br>3. En az bir posterior fossada lezyon<br>4. En az bir spinal kordda lezyon<br>5. En az bir optik sinirde lezyon |

**Tablo 8. McDonald 2010+ 2016 MAGNIMS (zamanda dağılım)**

| |
|---|
| 1. İlk MRG' nin zamanından bağımsız izlemde yeni T2 lezyon varlığı<br>2. Eş zamanlı kontrastlanan ve kontrastlanmayan lezyonların varlığı |

Multipl skleroz tanısı düşünülen hastalarda, BOS incelemesi özellikle IgG'ye ait oligoklonal bant (OKB) varlığını gösterdiği için çok önemlidir. Klinik kesin MS hastalarının %90'ında OKB varlığı gösterilmiştir. OKB hastalığın aktivitesi ve progresyon ile ilişkili değildir ve bir kez geliştiğinde kaybolmadan devam eder. OKB IgG artışından daha sensitiftir. IgG indeksi aşağıda yazılı formülle hesaplanır (85).

$$\boldsymbol{IgG\ indeksi} = \frac{\boldsymbol{BOS\ IgG} / \boldsymbol{BOS\ albumin}}{\boldsymbol{Serum\ IgG} / \boldsymbol{Serum\ albumin}} > 0{,}7$$

Uyarılmış potansiyeller (UP) patolojinin yerini duyu yollarında ileti hızını ölçerek saptamaya çalışır. MS'li hastalarda dört tip uyarılmış potansiyel kullanılır. Bunlar; görsel uyarılmış potansiyeller (visual evoked potential: VEP), somatosensorial uyarılmış potansiyeller (SEP), beyinsapı işitsel potansiyeller ve transkranial magnetik stimulasyonla uyarılmış potansiyellerdir. Semptomu olan ancak lezyonu olmayan hastalarda UP ile klinik belirtiye kanıt sağlanır. En çok VEP kullanılır. Kesin MS'li hastalarda %83-97 arasında VEP anormalliği saptanmıştır. MS ya da izole optik nöritli hastalarda, VEP'te P100 dalga latansının uzaması optik sinir etkilenmesinin en önemli göstergesidir (86).

## AYIRICI TANI

Merkezi sinir sisteminin farklı alanlarına ilişkin işlev kaybına yol açan, spontan olarak düzelebilen az sayıda nörolojik hastalık vardır. Bununla birlikte multipl sklerozun çarpıcı heterojenitesi yüzünden özellikle hastalığın ilk aktif yıllarında birçok hastalık multipl skleroza benzeyebilir (23) (Tablo 9).

**Tablo 9.MS' de ayırıcı tanı**

| | |
|---|---|
| **İnflamatuar hastalıklar**<br>Granülomatöz anjiitis<br>Sistemik lupus eritematozus<br>Sjögren hastalığı<br>Behçet hastalığı<br>Poliarteritis nodosa<br>Paraneoplastik ensafalomiyelopatiler<br>Akut disemine ensefalomiyelopati<br>Postinfeksiyöz ensefalomiyelitler | **İnfeksiyöz hastalıklar**<br>Lyme hastalığı<br>İnsan T-hücre lenfotropik virus tip 1 infeksiyonu (HTLV-I)<br>HIV infeksiyonu<br>Progresif multifokal lökoensefalopati<br>Nörosifiliz |
| **Granülomatöz hastalıklar**<br>Sarkoidoz<br>Wegener granülomatozu<br>Lenfomatoid granülomatozis | **Genetik miyelin hastalıkları**<br>Metakromatik lökodistrofi<br>Adrenolökodistrofi |
| **Diğer** | Spinoserebellar bozukluklar<br>Kraniyovertebral anomaliler<br>Vitamin B12 eksikliği |

## TEDAVİ

Multipl skleroz hastalığının bilinen tam iyileştirici ve önleyici bir tedavisi yoktur. Günümüzde uygulanan tedaviler atak sıklığını azaltmaya, ataklardan kaynaklanan özürlülüğü ve ilerleyici kötüleşmeyi engellemeye yöneliktir. Bu amaçlarla yapılan tedavi 3 başlık altında incelenebilir.

### 1. Atak Tedavisi

Akut atak, 24 saatten uzun süren, beyaz cevheri etkileyen bir fokal fonksiyon bozukluğudur. Tipik olarak birkaç gün boyunca progresyon göstermeye devam eder, bir haftadan önce maksimuma ulaşır, daha sonra ortalama 30 günde yavaşça azalır. Akut atak tanısı konmadan önce enfeksiyon, vücut ısısında yükselme gibi diğer nedenler dışlanmalıdır.

Atak tedavisinde kortikosteroid ve daha ender olarak adrenokortikotrofik hormon (ACTH) kullanılır. Her iki ilacın da anti-inflamatuar ve immunsupresif etkileri olup MS de klinik relaps süresini kısaltırlar. Her atak tedavi gerektirmeyebilir. Buna hastanın klinik durumuna göre karar verilir.

Atak tedavisinde doz miktarı ve süresi tartışmalı olmakla birlikte yüksek doz metilprednizolon tedavide etkilidir. Kortikosteroid tedavisine alternatif olarak plazmaferez ve intravenöz immünglobulin de kullanılabilir (87).

### 2. Koruyucu Tedaviler

Atak sıklığını ve şiddetini azaltmak, ilerleyici gidişi önlemek için ise interferon beta (IFNß) 1a ve 1b, glatiramer-asetat (GA), natalizumab, intravenöz immunglobulin G (IVIG) gibi immünomodülatör tedavi ve/veya methotreksat, siklofosfamid, azathiopürin, siklosporin, mitoksantrone gibi immunsüpresif ilaçlar kullanılır.

#### a. Enjekte edilebilen immunmodulator ilaçlar:

İmmunmodulator tedaviler(IMT), hastalık seyrini yavaşlatan ve özürlülüğü geciktiren tedavilerdir. Gerek IFNß'ların gerekse GA'nın en genel kullanım alanı relapsing remitting MS'tir (RRMS). Primer progresif MS'te (PPMS) etkinliği yoktur.

#### İnterferon beta (İFN β)

İFN β antiinflamatuvar sitokinleri (IL-10 ve IL-4) artırarak, proinflamatuvar sitokinleri (IFN γ, TNF α) baskılayarak etki eder (88). İFN β ayrıca; mononükleer fagositler tarafından serbest oksijen radikallerinin üretilmesini bloke eder, MHC sınıf II moleküllerinin

üretimini baskılar (89). CD4+ regülatuar T hücre aktivitesini geliştirdiğine ilişkin kanıtlar da vardır (90).

**IFN-β 1a (Rebif):** Doğal insan IFN-β yapısına benzer. Haftada üç gün subkutan 6 milyon ünite (22 µg) veya 12 milyon ünite (44 µg) uygulanabilir.

**IFN-β 1a (Avonex):** Genetik olarak insan geni ile yapılandırılan glikolize rekombinant peptiddir. Haftada bir gün 30 µg (6 milyon ünite) intramuskuler (IM) olarak uygulanır.

**IFN-β 1b (Betaferon):** ABD'de FDA tarafından onaylanan ilk ilaçtır. Günaşırı 0,25mg (8 milyon ünite) subkutan (SC) olarak uygulanır.

Panitch ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptığı çok merkezli çalışmada IM IFN β-1a 30µg ile SC IFN β-1a 44µg 2 yıl süreyle karşılaştırılmıştır (91). Gerek ataksız hasta oranı gerekse aktif lezyon sayısı açısından SC IFN β-1a grubu IM IFN β-1a grubundan üstün bulunmuştur. Aynı çalışmanın uzatma bölümünde ataksız hasta oranı hala SC IFN β-1a grubunda (%56) IM IFN β-1a grubuna göre (%48) anlamlı biçimde daha yüksek saptanmıştır (92).

**Glatiramer asetat**

Glatiramer Asetat (GA) dört aminoasitten oluşan (L-glutamik asit, L-lisin, L-alanin, L-tirozin) bir polipeptittir. İlacın immünolojik etkisi, antijene spesifik supressor T hücrelerinin indüksiyonu, antijen sunumunun inhibisyonu, Th1'den Th2'ye geçişin sağlanması gibi yollarla olmaktadır (93, 94).

Bir çalışmada 44 µg IFN β-1a SC ile 20 mg GA SC karşılaştırılmıştır. 96 haftanın sonunda iki tedavi kolu arasında fark saptanmamıştır. MRG verileri değerlendirildiğinde lezyon sayısı ve volüm değişikliği açısından fark saptanmamışken IFN β-1a SC kullanan hastalar anlamlı biçimde daha az gadolinum (Gd) tutan lezyona sahiptir, GA kullanan hastalar daha az beyin atrofisine sahip bulunmuştur (95). Bir başka çalışmada ise IFNβ-1b ile GA'yı aylık beyin MRG ile karşılaştırılmıştır. 75 RRMS ve KİS hastası çalışmaya alınmıştır. Çalışmada 3 kat Gd dozu kullanılmıştır. İki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (96).

**b. İmmünsüpresif tedaviler:**

Multipl Skleroz (MS) tedavisinde immünosupresif tedaviler temel olarak sık ve şiddetli ataklarla özürlülük artışına neden olan relapsing remitting (RR) seyir ya da sekonder progresif (SP) seyirli olgularda kullanılmaktadır.

Bu ilaçlar, etkinliği ve güvenirliği kanıtlanmış ancak hastalık seyrini kısmen değiştirebilen güncel immunomodülatör tedavilere rağmen kötü seyreden RR MS ve SP olgularda kurtarma tedavisi olarak gündeme gelen başta Mitoksantron ve Siklofosfamid olmak üzere, MS tedavisinde en uzun süre yer alan ancak son yıllarda kullanımı giderek azalan Azatioprin ve son olarak MS tedavisinde yeri son derece sınırlı olan Metotreksat ve Siklosporin A'dır. Bu tedaviler; hastalarda yan etkiler gözlendiğinde, kullanılan immünsupressif ilacın etkisiz olduğuna karar verildiğinde veya total maksimum doza ulaşıldığında kesilmelidir (97).

**c. Oral tedaviler:**

**Teriflunomid**

Teriflunomid ilk olarak 1985 yılında immünosupresif etkileri keşfedilmiş olan leflunomidin (HWA 486) aktif metabolitidir. İnflamasyonu azaltan leflunomid, uzun yıllardan beri romatoid ve psöriatik artritte kullanılmaktadır. İlaç biyolojik etkisini %95 oranında teriflunomide dönüşerek ortaya çıkarmaktadır. Teriflunomid dihidroorotat dehidrogenazı (DHODH) geri dönüşür şekilde inhibe ederek, primidin sentezini bozmaktadır. Bu sayede temel olarak hücre proliferasyonunu engellemektedir (98).

179 hasta ile 3 yıl süren plasebo kontrollü randomize bir çalışmada, teriflunomidin 7 ve 14 mg/gün dozları plaseboyla karşılaştırılmıştır. MRG'de aktif lezyon sayısında plaseboya göre yarı yarıya düşüş izlenmiştir. Ayrıca hastaların yıllık atak hızı ve özürlülük düzeylerinde artışta azalma gibi klinik bulgularda da, plaseboya göre anlamlı düzeyde farklılıklar olduğu ortaya konmuştur (99).

**Fingolimod**

Fingolimod etkisini S1P1 (sfingozin-1-fosfat reseptör-1) reseptörü üzerinden göstermektedir. S1P1 birçok dokuda eksprese olmakla birlikte, ilaç temel etkisini lenfositler üzerindeki reseptörler üzerinden ortaya çıkarmaktadır. S1P1 reseptör sayısının azalması T hücrelerinin lenfoid dokulardan ayrılıp perifere çıkmasını engellemektedir. (100).

Bir çalışmada, ilacı 2 yıl süreyle 0.5 mg ve 1.25 mg'lık dozları kullanan 1272 hasta plasebo ile karşılaştırılmıştır. İlacın plaseboya göre üstün olduğu, tedavinin yüksek ve düşük

dozları arasında da istatistiksel bir fark olmadığı izlenmiştir. Ancak yüksek doz ilaç alan hasta grubunda yan etkiler daha sık olarak ortaya çıkmaktadır. Tedavi alan gruplardaki yıllık relaps hızları yüksek dozda 0.16 ve düşük dozda 0.18 iken, plasebo grubunda ise 0.40'tır (101). Bir diğer çalışmada ise fingolimodun iki dozu (0.5 ve 1.25 mg) interferon β-1a ile karşılaştırılmıştır. Fingolimodun her iki dozunun interferona göre daha etkili olduğu izlenmiştir (102).

**Dimetilfumarat (DMF)**

Dimetilfumarat'ın etki mekanizması henüz çok açık değildir. 60 yılı aşkın süredir psöriasis tedavisinde kullanılmaktadır. Bağışıklık sistemini baskılayarak etkisini gösterir.

Bir çalışmada, 2 yıl boyunca 1234 hasta 1:1:1 oranında, plasebo veya 240 mg dimetilfumarat tedavisini günde iki veya üç kez alacak şekilde randomize edilmiştir. Çalışmada plasebo alan grupta hastaların %46'sında, düşük doz ilaç alan grubun %27'sinde, yüksek doz ilaç alan grubun ise %26'sında relaps olduğu izlenmiştir. Tedavi alan hastaların kontrast tutan lezyon sayısı ve yeni T2 lezyon yükü gibi radyolojik parametrelerinde de tedavi lehine belirgin farklılıklar vardır (103).

**d. Monoklonal antikorlar :**

**Natalizumab**

Bir monoklonal antikordur. Relapsing remitting MS tedavisinde monoterapi olarak kabul edilmiştir. Bu antikor, lökosit yüzeyindeki alfa4 (α4) integrini hedefler(104). Natalizumab'ın ana hedefi merkezi sinir sisteminde lökosit birikimini engellemektir (105). T hücre reaktivasyonunun ve B-hücre proliferasyonunun bozulması gibi diğer etkileri olabileceği de öne sürülmüştür (106, 107).

Bir çalışmada, tedavi alan hastaların %96'sında kontrast tutan yeni lezyon gözlenmezken, plasebo grubunda bu sayı %68'dir. Bir ve ikinci yıldan sonra nüks sıklığı yaklaşık 2/3 azalmış olup natalizumab hastalık ilerlemesini anlamlı derecede geciktirmiştir (34). Progresif multifokal lökoensefalopati görülmesi nedeniyle daha önce kullanımı durdurulmasına rağmen sonradan tekrar kullanılmaya başlanmıştır (106, 108).

**Alemtuzumab**

Alemtuzumab T ve B lenfositler üzerinde yoğun olarak bulunan CD52 proteinini seçici olarak hedef alan humanize bir monoklonal antikordur. IV alemtuzumab ile yaygın ve kalıcı lenfosit deplesyonu ardından B hücre ve sonunda T hücrelerinde yeniden çoğalma meydana gelir. İmmün hücre dengesinde daha az otoreaktif fenotip lehine kayma meydana gelir. B

lenfositlerinde yeniden çoğalma immün aracılı yan etkilerin temelini oluşturduğu düşünülür. Doğal immünite hücreleri üzerinde geçici minimal etkisi vardır (109).

Bir çalışmada, IFN-β 1a SC ile karşılaştırıldığında 6 ay devam eden özürlülük birikimi %42 anlamlı azalma görülmüştür. Alemtuzumab kullanan grupta MRG aktivitesinde de anlamlı azalma sağlanmıştır. 5 yıllık uzun dönem verileri, alemtuzumab ile yüksek oranda hastada, hastalık aktivitesinin (radyolojik ve klinik) görülmediğini göstermiştir (110).

**Daclizumab**

T hücreleri üzerine etkili bir humanize monoklonal antikordur. IL-2 reseptörünün alfa alt ünitesine (CD25) bağlanarak aktive olmuş T hücrelerinin etkinliğini azaltarak etkisini gösterir (109).

**Rituksimab**

B hücreleri üzerine etkili kimerik bir monoklonal antikordur. B hücreleri üzerinde bulunan CD20 molekülüne karşı reaksiyon göstererek etkisini oluşturur ve B hücrelerinin hem periferal kanda hem beyin omurilik sıvısında selektif olarak miktarını azaltır. Ayrıca çalışmalarda Th17 yanıtını inhibe ederek enflamasyonu baskıladığı gösterilmiştir (109).

Bir çalışmada RRMS hastalarında, hem gadolinyum tutan lezyonlarda, hem de klinik relapslarda kısa süreli izlemde azalma gözlendiği görülmüştür (111). Bir diğer çalışmada ise PPMS'te, yalnızca genç hasta grubunda ve MRG aktivitesi yüksek hastalarda progresyonu geciktirmede ve MRG aktivitesinde etkinlik gösterebileceği bildirilmiştir (112).

**Ocrelizumab**

Ocrelizumab rekombinant olarak elde edilmiş humanize bir monoklonal antikordur. B hücrelerinin CD20 molekülüne bağlanarak apopitozuna dolayısıyla dolaşımdaki B hücrelerin azalmasına yol açarak MS'teki faydalı etkilerini gerçekleştirir.

IFN-β 1a ile karşılaştırıldığı, RRMS hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada IFN-β 1a'ya kıyasla yıllık atak sıklığını %46 oranında azaltmıştır. Yine aynı çalışmanın sonuçları yeni kontrast tutan lezyon sayısında ve yeni gelişen T2 hiperintens lezyon sayısında IFN'ye kıyasla yüksek oranlarda azalma kaydedildiğini göstermiştir (113).

**Ofatumumab**

B hücrelerindeki CD20 molekülünün rituksimab ve ocrelizumabdan farklı bir bölgesine bağlanır ve hızlı bir B hücre yıkımına yol açar. 38 RRMS hastasının dahil edildiği bir çalışmada 24 haftalık izlem sonucunda plaseboya kıyasla aktif lezyon sayısında %99 azalma kaydedilmiştir (114).

**e. Plazmaferez ve intravenöz immünglobulin G (IVIG):**

Hastanın plazmasının çıkarılması ve yerine kolloid kristaloidler gibi diğer sıvıların kullanılması esasına dayanır. Plazmaferez tedavisinde plazmadan antikor, immün kompleks, kriyoglobulin gibi moleküllerin uzaklaştırılması ve hasarın azaltılması hedeflenir.

Steroide yanıtsız olan, akut, ağır santral sinir sistemi demiyelinizan ataklarında plazma değişiminin hastaların %44'ünde klinik olarak belirgin iyileşme sağladığı gösterilmiştir (115).

Natalizumaba bağlı PML (Progresif Multifokal Lökoensefalopati) gelişen hastalarda; natalizumabın hızlı şekilde kesilmesi, beraberinde günaşırı beş gün Plazmaferez tedavisi ve oral mirtazapin (15-45 mg) uygulaması önerilmiştir (116).

IVIG tedavisinin RRMS tedavisinde atak sıklığı ve özürlülük üzerine olumlu etkileri olduğu öne sürülmekle beraber son dönemdeki çalışmalarda anlamlı bir etki gösterilememiştir. Çalışmaların meta-analizinde yıllık atak hızında IVIG tedavisi plasebodan farklı bulunmamıştır (117).

**3.Semptomatik tedavi:**

Multiple Skleroz hastalarında sık izlenen kronik belirtilerin varlığında kullanılan semptomatik tedaviler akut veya uzun vadeli tedavinin bir parçasıdır.

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

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

*Yorgunluk*: Amantadin, metilfenidat, modafinil kullanılabilir.

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

*Nöbetler ve diğer paroksismal semptomlar:* Karbamazepin, valproat ve gabapentin gibi antikonvülzan ajanlar önerilir.

*Konstipasyon*: Diyet tedavisi ve laksatif ajanlar önerilir.

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

*Cinsel işlev bozukluğunda*: sildenafil önerilir.

*Depresyon*: Psikiyatristlerle birlikte tedavi edilmesi gerekir. Anksiyete durumunda benzodiazepinlerle birlikte kombine edilerek antidepresan ajanlar
önerilebilir. SSRI'lar ve amitriptilin kullanılabilir (23).

## GEREÇ VE YÖNTEM

### ÇALIŞMA GRUBU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniğinde takip edilen 12 KİS, 8 RRMS, 11 SPMS olgusu ile 19 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Hastalar 2010 yılında revize edilen McDonald tanı kriterlerine göre seçildi.

Etik Kurul onaylı (28.11.2016 tarihli ve HNEAH-KAEK2016 /KK/110 onaylı) bu çalışmada donörlerin onayları alınarak çalışmaya ait gönüllü olur formu okutuldu ve imzaları alındı.

**Tablo 10. Çalışmada yer alan donörlerin dağılımı ve demografik-klinik özellikleri**

| | **KİS** | **RRMS** | **SPMS** | **Sağlıklı Kontrol** |
|---|---|---|---|---|
| **Toplam (N)** | 12 | 8 | 11 | 19 |
| **Cinsiyet: Kadın/Erkek** | 9/3 | 6/2 | 3/8 | 12/7 |
| **Ortalama Yaş±SD** | 30,7±12 | 38,9±6,9 | 42,4±8,3 | 28,5/6 |
| **Ortalama Hastalık Başlangıç Yaşı±SD** | 28,9±11,5 | 24,6±6,0 | 27,5±9,7 | |
| **Oligoklonal bant (+) hasta sayısı** | 5 | 4 | 8 | |
| **EDSS** | 1,5±0,4 | 2,4±1,0 | 5,0±1,5 | |
| **İlaç kullanımı** | 8 ilaçsız, 4 interferon beta | 2 teriflunomid, 2 interferon beta, 3 interferon beta+fingolimod, 1 glatiramer asetat+fingolimod | 1 interferon beta+natalizumab, 1 interferon beta+fingolimod+natalizumab+teriflinomid, 1interferon beta+dimethyl fumarate+fingolimod, 3 interferon beta+natalizumab+fingolimod, 1 interferon beta+fingolimod, 1 glatiramer asetat+interferon beta+natalizumab+teriflinomid, 1 ilaçsız, 1 interferon beta+natalizumab+fampridine+fingolimod | |

**Tablo 11. Çalışmaya dahil edilen KİS olgularından 2 yıllık takip sonucunda KİS olarak kalan ve RRMS'ye dönüşen olguların klinik ve demografik özellikleri.**

| | KİS kalanlar | RRMS'ye dönüşenler |
|---|---|---|
| **Toplam (N)** | 5 | 7 |
| **Cinsiyet: Kadın/Erkek** | 4/1 | 5/2 |
| **Ortalama Yaş±SD** | 39±13,3 | 25,6±7,1 |
| **Ortalama Hastalık Başlangıç Yaşı±SD** | 37±12,3 | 24±6,9 |
| **Oligoklonal bant (+) hasta sayısı** | 1 | 4 |
| **EDSS** | 1,5±0,5 | 1,5±0,3 |
| **İlaç kullanımı** | ilaçsız | 3 ilaçsız, 4 interferon beta |
| **MR Plak sayısı (kranial) Ortalama ±SD** | 3±1,5 | 13,3±8,5 |

**Periferik Kan Mononüklear Hücrelerinin (PKMH) İzolasyonu**

Olguların tamamından saat 8.00-10.00 arasında kan alındı. Kan örneği alındığı sırada olguların tümü remisyondaydı ve hiçbiri kortikosteroid tedavisi altında değildi. Periferik kan mononüklear hücreleri (PKMH) gradyan yöntemi ile izole edildi. Bu amaçla EDTA'lı tüplere alınan donör kanları (20 ml), steril tüplere aktarıldı ve üzerine eşit hacimde steril fosfatla tamponlanmış tuz çözeltisi (phosphate buffered saline, PBS) eklendi. Bu süspansiyonun 1/3'ü kadar fikol (Histopaque-1077-Biochrome) başka bir tüpe konuldu ve süspansiyon, pipetle fikolün üzerine yayıldı. Tüp 3000 rpm'de 25 dakika oda sıcaklığında santrifüj edildi. Yoğunluklarına göre ayrılan mononükleer hücrelerin bulunduğu arafaz PBS ile yıkanmak üzere 1500 rpm'de 15 dakika +4ºC'de santrifüj edildi. Üst sıvı (süpernatant) uzaklaştırıldı ve pelet PBS ile çözülüp 1250 rpm'de 10 dakika +4ºC'de tekrar santrifüj edildi. Ardından hücreler sayma cihazında sayıldı ve minimum 1 cryo tüpte 10 milyon hücre olacak şekilde, %10 DMSO içeren fetal sığır serumu içinde -80 $^{0}$C derin dondurucuda, akım sitometresinde çalışılıncaya kadar saklandı.

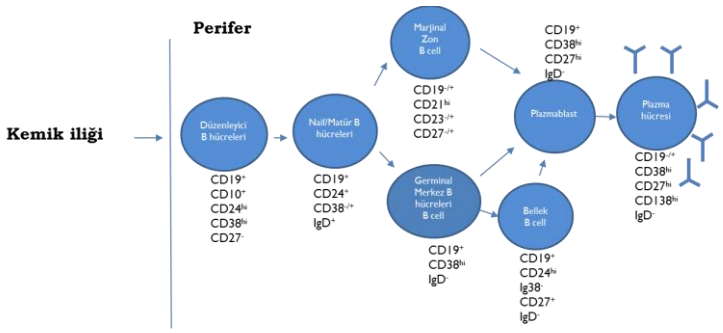
**Akım sitometresi uygulaması**

Çalışma grubu donörlerinden izole edilen periferik kan hücrelerinde, genel hücre grupları (T, NK ve B hücreleri) ile B lenfosit altgrupları (naif, hafıza, plasmablast, plasma, ve

düzenleyici B lenfositleri gibi) akım sitometrisi ile analiz edildi. İzole edilen donmuş hücreler çözüldü ve medyum (RPMI-1640, fetal sığır serumu (%10), penisilin-streptomisin (%10), L-glutamin (%1), sodyum pirüvat (%1), esansiyel olmayan aminoasitler (%1), MEM vitamin (%1) ) ile yıkandıktan sonra tripan mavisi ile hücre canlılık testi yapıldı. Hücreler akım sitometri tüpüne 500,000 ve 1 milyon PKMH olacak şekilde 50µl boyama tamponu (PBS) içinde eklendi ve floresan işaretli monoklonal antikorlarla 30 dakika $+4^0$C'de, karanlıkta inkübe edildi. İlk tüpte anti-insan CD3-FITC, CD16/CD56-PE, CD45-PerCP, CD19-APC (BD Trucount tüp katalog: 340334; BD Trucount mix: 342446BD Multitest™) antikorları kullanılarak genel hücre dağılımları belirlendi (T hücresi, B hücresi ve NK hücresi). Diğer tüpte ise , anti-insan CD19-APC, CD27-FITC, CD24-PerCP, CD38-Alexa Fluor 700, CD138-PE, IgD-APC/Cy7 (Biolegend) antikorları kullanılarak B hücresi alt grupları belirlendi. Kullanılan floresan işaretli bu monoklonal antikorlar, firmaların önerdiği miktarlarda kullanıldı.

İnkübasyonun ardından hücreler PBS ile 1500 rpm'de 5 dak +4°C'de santrifüj yapılarak yıkandı ve üzerine eklenen okuma tamponu (150 µl PBS ve 150 µl %2 paraformaldehid) içinde 6 renkli akım sitometrisi (BD FACSAria II) ile değerlendirildi. Hücre gruplarının belirlenmesi için veri analizlerinde FlowJo analiz programları kullanıldı.

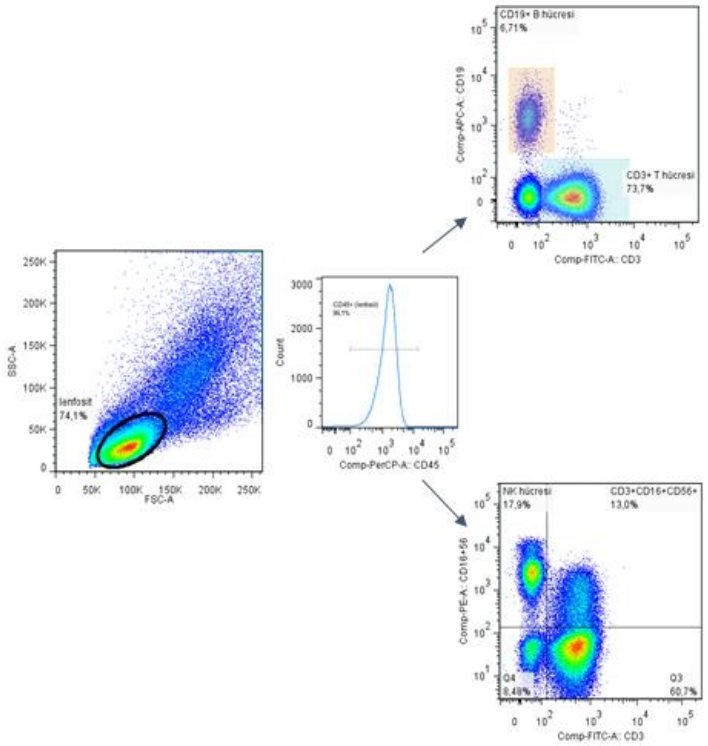
B hücre alt gruplarının yüzey belirteçleri açısından değerlendirilmesi, bu kullanılan antikorların kombine edilmeleri esasına dayanmaktadır. B hücreleri bu çalışmada literatürde yer alan sınıflanma kriterleri Şekil 8 ile değerlendirilmiştir.



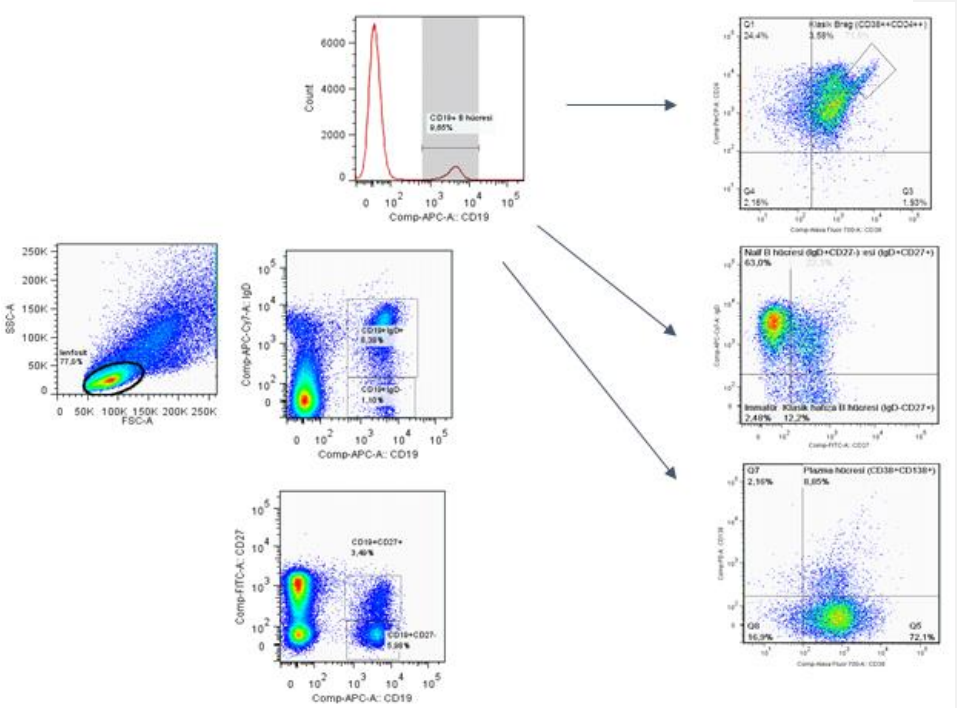

**Şekil 8. Periferik kan B lenfositlerinin hücre yüzey belirteçlerine göre sınıflandırılması.**

**Açıklamalı [u3]:** Nereden aldığını açık yazmalısın

Akım sitometresi değerlendirmeleri sırasında uygulanan kapılama (gating) stratejisi şekil 9 ve şekil 10' da görünmektedir.




**Şekil 9. Periferik kan T, B ve NK hücrelerinin akım sitometresinde analizi.**




**Şekil 10. Periferik kan B hücreleri ve alt gruplarının akım sitometresinde analizi.**

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tablo 10' da ayrıntılı klinik ve demografik özellikleri bulunan KİS, RRMS, SPMS ve sağlıklı kontrol olgularının yaş ve hastalık başlangıç yaşı parametreleri ANOVA testi ile, EDSS skorları Kruskal-Wallis testi ile, cinsiyet ve oligoklonal bant pozitifliği oranları ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Tablo 11'de demografik ve klinik bilgileri verilen KİS alt gruplarının cinsiyet ve oligoklonal bant pozitiflik oranları ki-kare testi ile, ortalama yaş, ortalama hastalık başlangıç yaşı ve MR plak sayısı parametreleri Student t-test ile, EDSS skorları Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Akım sitometrisi sonuçları ikiden fazla grubun olduğu durumlarda ANOVA ve Tukey'in post-hoc testi ile, iki grubun olduğu durumlarda Student t-test ile karşılaştırıldı. $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

# BULGULAR

**Olguların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması**

Çalışmaya dahil edilen KİS, RRMS, SPMS ve sağlıklı kontrol olgularının yaş (p=0.127), hastalık başlangıç yaşı (p=0.654), cinsiyet (p=0.076) ve oligoklonal bant pozitif hasta sayısı parametreleri (p=0.311) arasında anlamlı bir fark saptanmadı. EDSS skorları ise SPMS olgularında KİS ve RRMS olgularına göre anlamlı derecede yüksek olarak saptandı (p<0.001). KİS olgularından sadece dördü immünomodülatör ilaç kullanırken, tüm RRMS ve SPMS olguları immünomodülatör ilaç tedavisi almaktaydı.

KİS olguları ayrıca iki yıllık takip sonucunda RRMS'ye dönüşenler (7 olgu) ve KİS kalanlar (5 olgu) olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki grup karşılaştırıldığında cinsiyet (p>0.999), yaş (p=0.139), oligoklonal bant pozitiflik oranı (p=0.198) ve EDSS (p=0.384) değerleri arasında fark saptanmadı. Hastalık başlangıç yaşı (p=0.037) ve kranyal MR plak sayısı (p=0.003) değerleri ise gruplar arasında anlamlı derecede farklıydı.

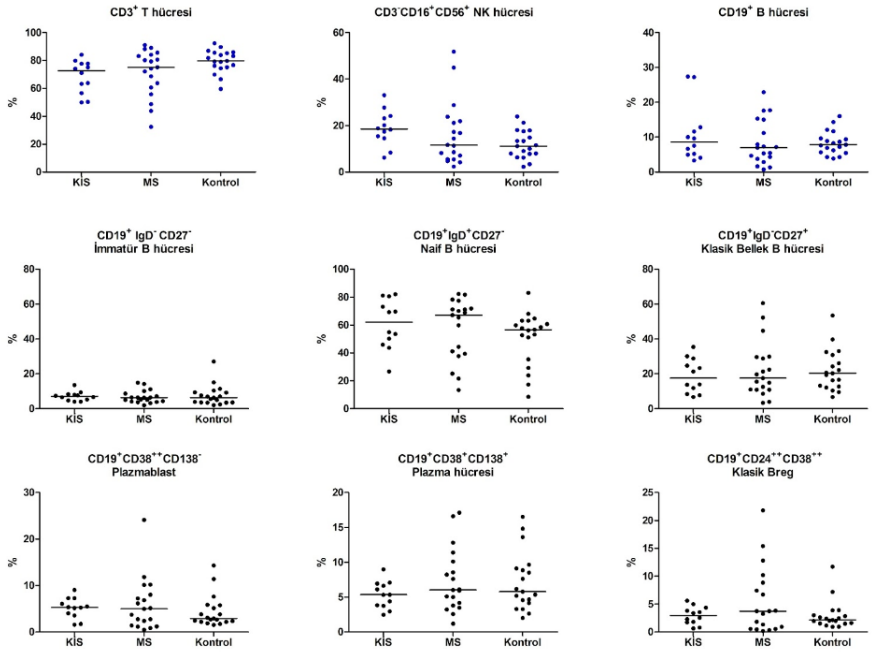
**KİS, MS ve sağlıklı kontrol olgularının periferik kan hücre fenotiplerinin karşılaştırılması**

KİS (12 olgu), MS (19 olgu) ve sağlıklı kontrol (19 olgu) gruplarının temel periferik kan hücre alt gruplarının yüzdeleri karşılaştırıldığında CD3+ T (p=0.246) ve CD19+ B lenfosit (p=0.321) oranlarının gruplar arasında büyük ölçüde benzerlik gösterdiği saptandı. CD3-CD16+CD56+ NK hücrelerinin ise oranları KİS olgularında MS ve sağlıklı kontrol olgularına göre yüksek saptanma eğiliminde olmakla beraber bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=0.144). Sonraki aşamada B lenfosit alt grupları karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma sonucunda immatür (p=0.802), naif (p=0.281), hafıza (p=0.308) ve düzenleyici (Breg) (p=0.135) B hücre alt grupları ile plazmablast (p=0.811) ve plazma hücrelerinin (p=0.356) periferik kan oranları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanamadı (Şekil 11).

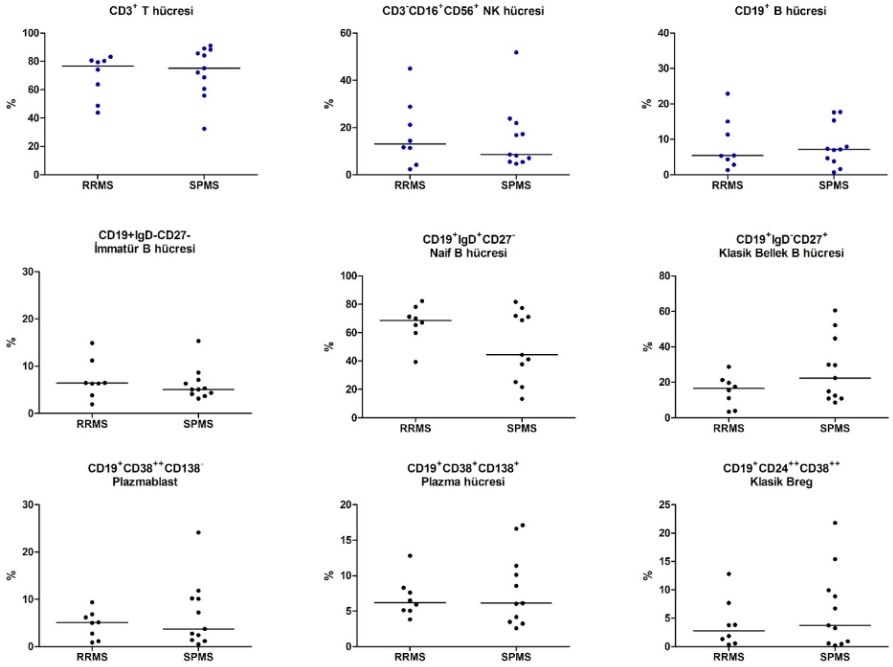
Aynı karşılaştırmalar RRMS ve SPMS olguları arasında yapıldığı zaman bu iki MS alt grubu arasında T lenfosit (p=0.284), B lenfosit (p=0.396), NK hücre (p=0.278), immatür (p=0.324), naif (p=0.185), hafıza (p=0.203), düzenleyici (B reg) (p=0.284) B hücre alt grupları, plazmablast (p=0.366) ve plazma hücresi (p=0.337) periferik kan oranları açısından anlamlı fark olmadığı gözlendi (Şekil 12).

**RRMS geliştiren ve KİS olarak kalan olguların periferik kan hücre fenotiplerinin karşılaştırılması**

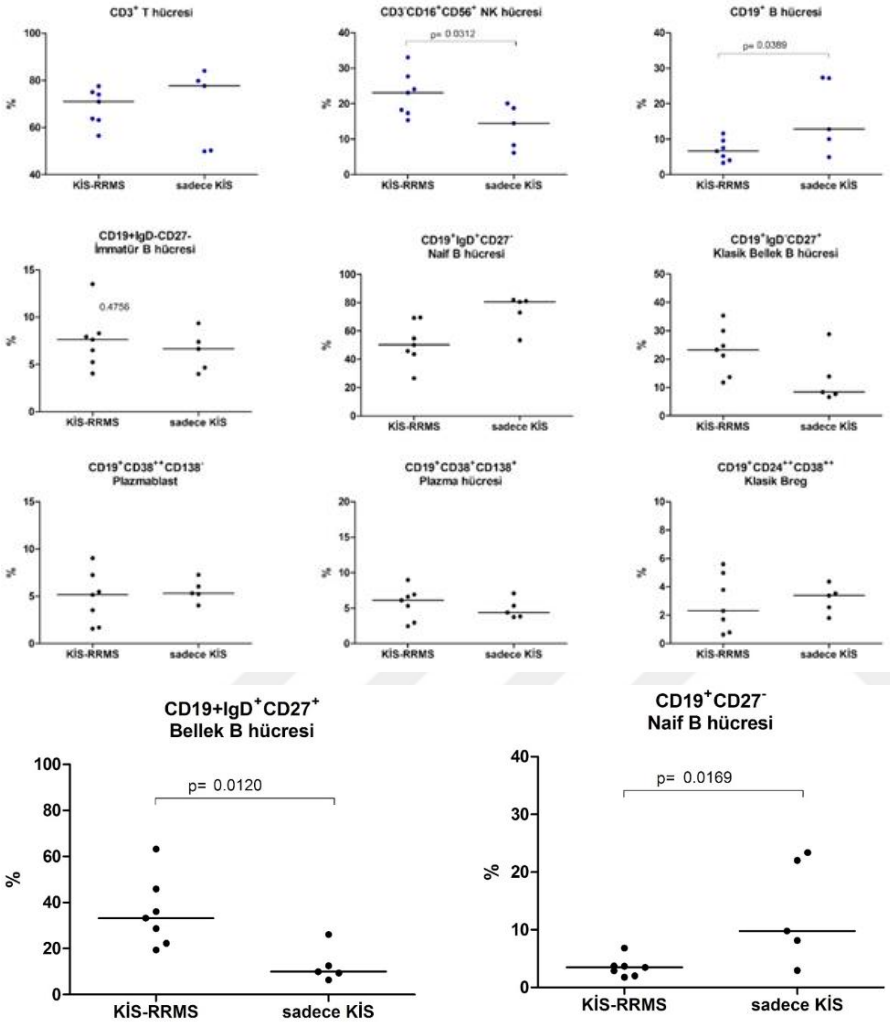
Çalışmaya dahil etme ve kan örneği alınmasını takiben KİS olguları 2 yıl boyunca izlenerek revize McDonalds kriterlerine göre MS tanısını alıp almadıkları gözlendi. İki yıl içinde 12 KİS olgusundan yedisinin RRMS kriterlerini doldurduğu, beşinin ise KİS olarak kaldığı belirlendi. Sadece KİS kalan olgularda B hücresi anlamlı olarak yüksek iken (p=0.038), T hücresi (p=0.363), immatür (p=0.409), naif (p=0.117), düzenleyici (Breg) (p=0.484) B hücre alt grupları, plazmablast (p=0.129) ve plazma hücresi (p=0.315) periferik kan oranları açısından anlamlı fark saptanmadı. NK hücre (p=0.031) ve hafıza B hücresi (p=0.012) oranları ise RRMS'ye dönüşen KİS olgularında KİS olarak kalan olgulara kıyasla anlamlı derecede yüksek olarak saptandı (Şekil 13).




**Şekil 11. MS, KİS ve sağlıklı kontrol gruplarının periferik kan hücre alt grup yüzdelerinin karşılaştırılması.**




**Şekil 12. RRMS ve SPMS gruplarının periferik kan hücre alt grup yüzdelerinin karşılaştırılması.**







**Şekil 13. KİS ve bu grup içinde RRMS'ye dönüşen grupların periferik kan hücre alt grup yüzdelerinin karşılaştırılması.**

# TARTIŞMA

MS patogenezinde B lenfositlerinin, antikor üreten plazma hücrelerinin ve anti-nöronal antikorların önemli rol oynadığına ilişkin kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır. MS hastalarının beyin dokularında B hücreleri içeren tersiyer lenfoid odakların oluştuğunun gösterilmesi ve bu odakların özürlülük ve kognitif yıkım ile olan ilişkilerinin açığa çıkarılması B lenfosit merkezli patogenez modellerinin geliştirilmesine sebep olmuştur. Ayrıca rituksimab gibi B lenfositlerini hedefleyen tedavi yöntemleri ile MS'in klinik bulgularında gerileme olması bu hücre tipinin MS'deki önemini desteklemektedir (118, 119).

Bu çalışmada MS'in farklı evrelerinde (KİS, RRMS ve SPMS) periferik kanda MS'de rol oynadığı bilinen temel immün sistem hücreleri olan T lenfositi, B lenfositi ve NK hücre oranları ile B hücre alt tiplerinin oranları belirlendi. Ayrıca 2 yıllık takip süresi içinde MS'e dönüşen ve dönüşmeyen KİS olguları arasında periferik kan hücre türleri karşılaştırıldı. Bu ölçümlerle MS'in farklı evrelerinde B lenfosit oranlarının değişiminin saptanması ve tanı amaçlı olarak kullanılabilecek B lenfosit tiplerinin belirlenmesi amaçlandı.

Literatürde özellikle KİS olgularında periferik kan B lenfosit düzeylerinin çalışıldığı çok az makale bulunmaktadır. Yakın zaman önce CD19+CD25+ düzenleyici B lenfosit popülasyonunun periferik kan ve beyin-omurilik sıvısında arttığı gösterilmiştir (120). Başka bir çalışmada SSS antijenleri ile reaksiyona giren B lenfositlerin hem KİS hem de RRMS olgularının periferik kanlarında arttığı gösterilmiştir (121). Ayrıca bellek B lenfositlerinin KİS ve MS olgularının beyin-omurilik sıvılarında antijen uyarımıyla gerçekleşen klonal ekspansiyon ile arttığı ve intratekal CXCL13 düzeylerinin de bu B lenfosit artışından sorumlu olabileceği bildirilmiştir (122). Başka bir çalışmada plazmablastların KİS ve MS olgularının beyin-omurilik sıvılarında arttığı ve B lenfosit düzeyleri ile CXCL13, matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9), MR lezyon sayısı ve intratekal IgG ve IgM üretimi arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (123). Ancak KİS-RRMS dönüşümünü öngören bir B lenfosit tipi günümüze kadar tanımlanmamıştır.

Çalışmamızda KİS, RRMS ve SPMS grupları arasında periferik kanda bulunan T lenfosit, NK hücre, B lenfosit ve B lenfosit alt tiplerinin oranları açısından anlamlı bir fark olmadığı saptandı. Ancak MS'e dönüşen KİS olgularının NK hücre ve bellek B lenfosit oranlarının dönüşmeyen KİS'lere oranla anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi. Bu bulgular ön planda B lenfosit alt tip değişikliklerinin hastalığın ilerleyen evrelerinde gerçekleşmediğini, tam tersine MS'in erken döneminde bu değişikliklerin ortaya çıktığını

düşündürmektedir. B lenfosit değişimlerinin özürlülüğün progresyonuna katkısının düşük olması ve bellek B lenfosit oranlarındaki artışın KİS'den MS'e dönüşümde rol alıyor olması mümkündür.

Çalışmamızın diğer ilginç bulguları çeşitli otoimmün hastalıklarda klinik seyirdeki ilerlemeye paralel olarak düzeylerinin azaldığı bilinen düzenleyici B lenfositlerin (Breg) ve plazma hücrelerinin (124-127), MS'in farklı evrelerinde değişmeden kalmasıdır. Aynı şekilde düzenleyici B lenfositlerin MS'e dönüşen KİS olgularında değişiklik göstermemesi, KİS-MS dönüşümünün Breg zaafı veya yetersizliği sonucunda gerçekleşmediğini düşündürmektedir.

Naif B lenfositleri sekonder lenfoid dokularda antijenlerle karşılaşarak bellek B lenfositlerine veya plazmablast ve plazma hücrelerine evrilmektedir. MS'e dönüşen KİS olgularında, bellek B lenfosit oranları artarken, antijenle karşılaşmamış naif B lenfosit oranlarının azalması, lenfoid dokularda CD4+ yardımcı T lenfosit aracılı antijen sunumunun ardından klonal B hücre artışının gerçekleştiğini ve bu B hücrelerinin de santral sinir sisteminde myelin yıkımına katkıda bulunarak aktif MS lezyonu gelişimi ve ataklar sonucunda MS'e dönüşümü kolaylaştırdığını düşündürmektedir. Dikkat çekici bir özellik MS'e dönüşen KİS olgularında oligoklonal bant ve MR lezyon sayılarının fazla olmasıdır. Dolayısıyla alternatif bir olasılık, daha fazla MR lezyonu olan olgularda daha yüksek oranda myelin ve akson yıkımının gerçekleşiyor olması ve bu yıkım sonucunda kana karışan santral sinir sistemi antijenlerinin lenfoid dokularda klonal B lenfosit genişlemesine sebebiyet veriyor olmasıdır. Bazı KİS olgularında gözlenen bellek B lenfosit oran değişimlerinin altında yatan faktörlerin daha ayrıntılı olarak incelenmesine gereksinim vardır. Ayrıca MS'e dönüşen KİS olgularında bellek B lenfositlerinin çoğalmasını sağlayan antijenlerin belirlenmesi MS'in tedavisine katkıda bulunacaktır.

MS'e dönüşen KİS olgularının periferik kan bellek B lenfosit oranları %10'un üzerindeyken, KİS olarak kalan olguların tamamının periferik kan bellek B lenfosit oranları %10'un altındaydı. Bu %10 değerinin KİS'den MS'e dönüşümü öngörmek amacıyla bir biyobelirteç olarak kullanılması mümkündür. Ancak bellek B lenfosit düzeylerinin prognostik bir biyobelirteç olarak kullanılabilmesi için daha fazla KİS olgusuyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın diğer bir ilginç sonucu periferik kan NK hücre oranlarının MS'e dönüşen KİS olgularında KİS olarak kalan olgulara kıyasla daha yüksek düzeyde saptanmasıdır. NK hücrelerinin hem MS'in hayvan modeli DAE'de hem de MS olgularında

inflamasyonu baskılayıcı, T lenfositlerini azaltıcı ve düzenleyici lenfositleri etkinleştirici bir rol oynadığı gösterilmiştir. Fingolimod, natalizumab ve alemtuzumab gibi çeşitli immünmodülatör tedavi ajanları, MS üzerine olan yararlı etkilerini, kısmen NK hücre oranlarını arttırarak veya NK'nın düzenleyici ve anti-inflamatuar etkisini güçlendirerek göstermektedir (128). Bu sebeple MS'e dönüşen KİS olgularında gözlenen NK hücre artışının bu olgularda kompansasyon amaçlı gelişen anti-inflamatuar bir mekanizma olduğu düşünülebilir.

Bazı B lenfosit popülasyonlarındaki göreceli artış ve azalmaların yanında, toplam CD19+ B lenfosit popülasyonunun da MS'e dönüşen KİS olgularında anlamlı düzeyde (p=0.0389) azaldığı gözlendi. KİS olarak kalan olgularda B lenfosit ortalaması sağlıklılarınkine benzer düzeyde iken (yaklaşık %10-15 civarında), MS'e dönüşen KİS olgularında ortalama B lenfosit oranı normalin de altında (%6.8) idi. Bunun da genişlemekte olan bellek B lenfosit oranlarını dengelemek amacıyla gelişmiş kompansasyon amaçlı bir anti-inflamatuar denge mekanizması olması mümkündür.

Çalışmamızın bir limitasyonu olguların büyük kısmında immünomodülatör ilaç kullanımı hikayesi olmasıdır. Bu durum gözlenen değişikliklerin ilaç kullanımı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak tamamı ilaç kullanan MS olguları ile sadece üçte biri ilaç kullanan KİS olguları arasında fark saptanmaması, immünmodülatör ilaç tedavisinin periferik kan B lenfosit alt gruplarını yüksek oranda etkilemediğini düşündürmüştür. Başka bir çalışmada da benzer şekilde immünmodulatör ilaç kullanan ve kullanmayan olgular arasında B hücre alt tipleri açısından bir fark bulunamamıştır (129).

# SONUÇ

Sonuç olarak, çalışmamızda, MS'in klinik seyri sırasında periferik kan B lenfosit oranlarında belirgin bir değişiklik gözlenmezken, MS'e dönüşen KİS olgularında toplam B lenfosit, bellek B lenfosit ve naif B lenfosit popülasyonlarında anlamlı veya anlamlıya yakın değişiklikler saptandı. Bu bulgu bellek B lenfosit oranlarının diğer hücre tiplerinden çok önce MS'in doğal klinik seyrinin erken evrelerinde değişmeye başladığını düşündürmektedir. Bu durumun MS'in henüz klinik olarak sessiz olduğu dönemde, sekonder lenfoid dokularda yerleşmiş naif B lenfositlerin santral sinir sistemi antijenlerine yüksek düzeyde maruz kalmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Naif ve bellek B lenfositlerinin periferik kan düzeylerinin bir MS'e dönüşme biyobelirteci olarak kullanılması mümkündür.

# ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada MS hastalığının etyopatogenezinde B lenfositlerin nasıl bir rol oynadığı ortaya konarak olası yeni biyobelirteçlerin belirlenmesi hedeflenmiştir. MS'in farklı klinik evrelerinde (KİS, RRMS, SPMS) olguların serum örneklerinde farklı B lenfosit alt gruplarının düzeylerini akım sitometrisi ile ölçmek ve bu şekilde klinik progresyonla B lenfosit popülasyon değişikliği arasındaki olası ilişkiyi ortaya koymak amaçlanmıştır. Bu çalışma ile MS hastalığının etyopatogenezinde B lenfositlerinin rol oynayıp oynamadığı ortaya konacak ve daha sonraki çalışmalarda olası yeni biyobelirteçlerin ortaya çıkarılmasında ve yeni tedavi hedeflerinin belirlenmesinde katkı sağlayacaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Araştırmamıza 2010 revize McDonald tanı kriterlerine göre 12 KİS, 8 RRMS, 11 SPMS tanısı almış, 18 kadın ve 13 erkek hasta ve 19 sağlıklı kontrol dahil edildi. Çalışma grubu donörlerinden izole edilen periferik kan hücrelerinde, genel hücre grupları (T, NK ve B hücreleri) ile B lenfosit alt grupları (naif, hafıza, plasmablast, plasma, ve düzenleyici B lenfositleri gibi) hücre yüzey antijenlerine göre sınıflandırılarak akım sitometrisi ile analiz edildi. KİS, MS ve sağlıklı kontrol olgularının periferik kan hücre fenotipleri ve RRMS geliştiren ve KİS olarak kalan olguların periferik kan hücre fenotipleri karşılaştırıldı.

**Bulgular:** KİS (12 olgu), MS (19 olgu) ve sağlıklı kontrol (19 olgu) gruplarının temel periferik kan hücre alt gruplarının yüzdeleri karşılaştırıldığında CD3+ T ve CD19+ B lenfosit oranlarının gruplar arasında büyük ölçüde benzerlik gösterdiği saptandı. B lenfosit alt grupları karşılaştırıldığında ise immatür, naif, hafıza ve düzenleyici (Breg) B hücre alt grupları ile plazmablast ve plazma hücrelerinin periferik kan oranları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanamadı.

Aynı karşılaştırmalar RRMS ve SPMS olguları arasında yapıldığı zaman da anlamlı bir fark saptanmadı.

İki yıl içinde 12 KİS olgusundan yedisinin RRMS kriterlerini doldurduğu, beşinin ise KİS olarak kaldığı belirlendi. Sadece KİS kalan olgularda B hücresi anlamlı olarak yüksek iken , T hücresi , immatür , naif, düzenleyici (Breg) B hücre alt grupları, plazmablast ve plazma hücresi periferik kan oranları açısından anlamlı fark saptanmadı. NK hücre ve hafıza B hücresi oranları ise RRMS'ye dönüşen KİS olgularında KİS olarak kalan olgulara kıyasla anlamlı derecede yüksek olarak saptandı.

**Sonuç:** Çalışmamızda, MS'in klinik seyri sırasında periferik kan B lenfosit oranlarında belirgin bir değişiklik gözlenmezken, MS'e dönüşen KİS olgularında toplam B lenfosit, bellek B lenfosit ve naif B lenfosit popülasyonlarında anlamlı veya anlamlıya yakın değişiklikler saptandı.

Naif ve bellek B lenfositlerinin periferik kan düzeylerinin bir MS'e dönüşme biyobelirteci olarak kullanılması mümkündür.

# KAYNAKLAR


1. Bar-Or, A., et al., Molecular pathogenesis of multiple sclerosis. Journal of neuroimmunology, 1999. 100(1): p. 252-259.
2. Kumral, K. and N. Oktar, Ege Üniversitesi Nöroloji Bilimler Dergisi MS Özel sayısı. Cilt, Temmuz-Aralık 1994. 11: p. 3-4.
3. Azzimondi, G., et al., Multiple sclerosis with very late onset: report of six cases and review of the literature. European neurology, 1994. 34(6): p. 332-336.
4. Weinshenker, B.G., et al., The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. Brain, 1989. 112(1): p. 133-146.
5. Kurtzke, J.F., A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. Acta Neurologica Scandinavica, 1975. 51(2): p. 110-136.
6. Alshubaili, A., et al., Epidemiology of multiple sclerosis in Kuwait: new trends in incidence and prevalence. European neurology, 2005. 53(3): p. 125-131.
7. Türk Börü, Ü., et al., Prevalence of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, Istanbul, Turkey. Neuroepidemiology, 2006. 27(1): p. 17-21.
8. Kieseier, B.C., B. Hemmer, and H.-P. Hartung, Multiple sclerosis–novel insights and new therapeutic strategies. Current opinion in neurology, 2005. 18(3): p. 211-220.
9. Javed, A. and A.T. Reder, Therapeutic role of beta-interferons in multiple sclerosis. Pharmacology & therapeutics, 2006. 110(1): p. 35-56.
10. Ascherio, A. and K.L. Munger, Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. Annals of neurology, 2007. 61(4): p. 288-299.
11. Ascherio, A. and K.L. Munger, Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. Annals of neurology, 2007. 61(6): p. 504-513.
12. Levin, L.I., et al., Temporal relationship between elevation of Epstein-Barr virus antibody titers and initial onset of neurological symptoms in multiple sclerosis. Jama, 2005. 293(20): p. 2496-2500.
13. Munger, K.L., et al., Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. Neurology, 2004. 62(1): p. 60-65.
14. Runia, T.F., et al., Lower serum vitamin D levels are associated with a higher relapse risk in multiple sclerosis. Neurology, 2012. 79(3): p. 261-266.
15. Stewart, N., et al., Interferon-β and serum 25-hydroxyvitamin D interact to modulate relapse risk in MS. Neurology, 2012. 79(3): p. 254-260.
16. Løken-Amsrud, K.I., et al., Vitamin D and disease activity in multiple sclerosis before and during interferon-β treatment. Neurology, 2012. 79(3): p. 267-273.
17. Handel, A.E., et al., Smoking and multiple sclerosis: an updated meta-analysis. PloS one, 2011. 6(1): p. e16149.
18. Hernán, M.A., et al., Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. Brain, 2005. 128(6): p. 1461-1465.
19. Qiu, W., et al., Clinical profile and HLA-DRB1 genotype of late onset multiple sclerosis in Western Australia. Journal of Clinical Neuroscience, 2010. 17(8): p. 1009-1013.
20. Lassmann, H., Mechanisms of demyelination and tissue destruction in multiple sclerosis. Clinical neurology and neurosurgery, 2002. 104(3): p. 168-171.
21. Lucchinetti, C., et al., Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. Annals of neurology, 2000. 47(6): p. 707-717.

22. Altıntaş, A., S. Yazıcı, and A.D. Elmalı, Multiple Skleroz: Patolojik Özellikler, in Temel ve Klinik Nöroimmünoloji, R. Karabudak, Editor. 2013, Ada Yayıncılık: Ankara. p. 213.
23. Eraksoy, M. and G.A. Demir, Merkezi sinir sisteminin miyelin hastalıkları, in Temel ve Klinik Bilimler ders kitapları, Nöroloji, A.E. Öge and B. Baykan, Editors. 2011, Nobel Tıp Kitapevi: İstanbul. p. 603-628.
24. Kebir, H., et al., Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. Nature medicine, 2007. 13(10): p. 1173-1175.
25. Jadidi-Niaragh, F. and A. Mirshafiey, Th17 cell, the new player of neuroinflammatory process in multiple sclerosis. Scandinavian journal of immunology, 2011. 74(1): p. 1-13.
26. Friese, M.A. and L. Fugger, Autoreactive CD8+ T cells in multiple sclerosis: a new target for therapy? Brain, 2005. 128(8): p. 1747-1763.
27. El-behi, M., A. Rostami, and B. Ciric, Current views on the roles of Th1 and Th17 cells in experimental autoimmune encephalomyelitis. Journal of Neuroimmune Pharmacology, 2010. 5(2): p. 189-197.
28. El-Behi, M., et al., The encephalitogenicity of TH17 cells is dependent on IL-1-and IL-23-induced production of the cytokine GM-CSF. Nature immunology, 2011. 12(6): p. 568-575.
29. Crawford, M.P., et al., High prevalence of autoreactive, neuroantigen-specific CD8+ T cells in multiple sclerosis revealed by novel flow cytometric assay. Blood, 2004. 103(11): p. 4222-4231.
30. Giuliani, F., et al., Vulnerability of human neurons to T cell-mediated cytotoxicity. The Journal of Immunology, 2003. 171(1): p. 368-379.
31. Larochelle, C., J.I. Alvarez, and A. Prat, How do immune cells overcome the blood–brain barrier in multiple sclerosis? FEBS letters, 2011. 585(23): p. 3770-3780.
32. Kirk, J., et al., Tight junctional abnormality in multiple sclerosis white matter affects all calibres of vessel and is associated with blood–brain barrier leakage and active demyelination. The Journal of pathology, 2003. 201(2): p. 319-327.
33. Minagar, A. and J.S. Alexander, Blood-brain barrier disruption in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal, 2003. 9(6): p. 540-549.
34. Polman, C.H., et al., A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. New England Journal of Medicine, 2006. 354(9): p. 899-910.
35. Bö, L., et al., Distribution of immunoglobulin superfamily members ICAM-1,-2,-3, and the β2 integrin LFA-1 in multiple sclerosis lesions. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, 1996. 55(10): p. 1060-1072.
36. Washington, R., et al., Expression of immunologically relevant endothelial cell activation antigens on isolated central neurvous system microvessels from patients with multiple sclerosis. Annals of neurology, 1994. 35(1): p. 89-97.
37. Cayrol, R., et al., Activated leukocyte cell adhesion molecule promotes leukocyte trafficking into the central nervous system. Nature immunology, 2008. 9(2): p. 137-145.
38. Kabat, E.A., M. Glusman, and V. Knaub, Quantitative estimation of the albumin and gamma globulin in normal and pathologic cerebrospinal fluid by immunochemical methods. The American journal of medicine, 1948. 4(5): p. 653-662.

39. Zamvil, S.S., et al., T-cell epitope of the autoantigen myelin basic protein that induces encephalomyelitis. Nature, 1986. 324(6094): p. 258-260.
40. Mizoguchi, A. and A.K. Bhan, A case for regulatory B cells. The Journal of Immunology, 2006. 176(2): p. 705-710.
41. Barnett, M.H., et al., Immunoglobulins and complement in postmortem multiple sclerosis tissue. Annals of neurology, 2009. 65(1): p. 32-46.
42. Barnett, M.H. and J.W. Prineas, Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion. Annals of neurology, 2004. 55(4): p. 458-468.
43. Breij, E.C., et al., Homogeneity of active demyelinating lesions in established multiple sclerosis. Annals of neurology, 2008. 63(1): p. 16-25.
44. Serafini, B., et al., Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. Brain pathology, 2004. 14(2): p. 164-174.
45. Aloisi, F. and R. Pujol-Borrell, Lymphoid neogenesis in chronic inflammatory diseases. Nature Reviews Immunology, 2006. 6(3): p. 205-217.
46. Magalhães, R., et al., Morphological and molecular pathology of the B cell response in synovitis of rheumatoid arthritis. Virchows Archiv, 2002. 441(5): p. 415-427.
47. TÜZÜN, E., Multipl Skleroz Patogenezinde B Hücrelerinin Rolü ve B Hücre Karşıtı Monoklonal Antikor Tedavileri. Archives of Neuropsychiatry/Noropsikiatri Arsivi, 2011. 48.
48. Cassese, G., et al., Plasma cell survival is mediated by synergistic effects of cytokines and adhesion-dependent signals. The Journal of Immunology, 2003. 171(4): p. 1684-1690.
49. O'Connor, B.P., et al., BCMA is essential for the survival of long-lived bone marrow plasma cells. Journal of Experimental Medicine, 2004. 199(1): p. 91-98.
50. Qin, Y., et al., Clonal expansion and somatic mutation of VH genes of B cells from the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis. Journal of Neuroimmunology, 1998. 90(1): p. 77.
51. Baranzini, S.E., et al., B cell repertoire diversity and clonal expansion in multiple sclerosis brain lesions. The Journal of Immunology, 1999. 163(9): p. 5133-5144.
52. Dono, M., et al., Accumulation Of Clonally Related B Cells In The Cerebrospinal Fluid Of Multiple Sclerosis Patients. Scandinavian Journal of Immunology, 1999. 50(1): p. 118.
53. Colombo, M., et al., Maintenance of B lymphocyte-related clones in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. European journal of immunology, 2003. 33(12): p. 3433-3438.
54. Esiri, M., Immunoglobulin-containing cells in multiple-sclerosis plaques. The Lancet, 1977. 310(8036): p. 478-480.
55. Prineas, J.W. and R. Wright, Macrophages, lymphocytes, and plasma cells in the perivascular compartment in chronic multiple sclerosis. Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology, 1978. 38(4): p. 409-421.
56. Tourtellotte WW, Parker JA. Multiple sclerosis: correlation between immunoglobulin-G in cerebrospinal fluid and brain. Science 1966; 154:1044-5.
57. Awad, A., et al., Analyses of cerebrospinal fluid in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis. Journal of neuroimmunology, 2010. 219(1): p. 1-7.
58. Thompson, E.J., P. Kaufmann, and P. Rudge, Sequential changes in oligoclonal patterns during the course of multiple sclerosis. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 1983. 46(2): p. 115-118.

59. Tourtellotte, W., et al., Schemes to eradicate the multiple sclerosis central nervous system immune reaction. Neurology, 1976. 26(6 PT 2): p. 59.
60. Xiao, B.-G., C. Linington, and H.d. Link, Antibodies to myelin-oligodendrocyte glycoprotein in cerebrospinal fluid from patients with multiple sclerosis and controls. Journal of neuroimmunology, 1991. 31(2): p. 91-96.
61. Wucherpfennig, K.W., et al., Recognition of the immunodominant myelin basic protein peptide by autoantibodies and HLA-DR2-restricted T cell clones from multiple sclerosis patients. Identity of key contact residues in the B-cell and T-cell epitopes. Journal of Clinical Investigation, 1997. 100(5): p. 1114.
62. O'Connor, K.C., et al., Antibodies from inflamed central nervous system tissue recognize myelin oligodendrocyte glycoprotein. The Journal of Immunology, 2005. 175(3): p. 1974-1982.
63. Ozawa, K., et al., Patterns of oligodendroglia pathology in multiple sclerosis. Brain, 1994. 117(6): p. 1311-1322.
64. Cepok, S., et al., Short-lived plasma blasts are the main B cell effector subset during the course of multiple sclerosis. Brain, 2005. 128(7): p. 1667-1676.
65. Elovaara, I., et al., Intravenous immunoglobulins are a therapeutic option in the treatment of multiple sclerosis relapse. Clinical neuropharmacology, 2011. 34(2): p. 84-89.
66. Hafler, D., Science in Medicine. Multiple Sclerosis. J Clin Invest, 2004. 113: p. 788-794.
67. Lublin, F.D., M. Baier, and G. Cutter, Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. Neurology, 2003. 61(11): p. 1528-1532.
68. Miller, A.E., F.D. Lublin, and P.K. Coyle, Multiple sclerosis in clinical practice. 2003, Martin Dunitz.
69. McDonald, I., The symptoms and signs of multiple sclerosis, in McAlpine's multiple sclerosis, A. Compston, Editor. 2006: Churchill Livingstone Elselvier. . p. 327-333.
70. Okuda, D., et al., Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis The radiologically isolated syndrome. Neurology, 2009. 72(9): p. 800-805.
71. Siva, A., et al., Multiple sclerosis risk in radiologically uncovered asymptomatic possible inflammatory-demyelinating disease. Multiple Sclerosis Journal, 2009. 15(8): p. 918-927.
72. Miller, D., et al., Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. The Lancet Neurology, 2005. 4(5): p. 281-288.
73. Miller, D., et al., Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part 2: non-conventional MRI, recovery processes, and management. The Lancet Neurology, 2005. 4(6): p. 341-348.
74. Turan, Ö.F., Multiple Skleroz: Klinik Özellikler ve Seyir, in Temel ve Klinik Nöroimmünoloji, R. Karabudak, Editor. 2013, Ada yayıncılık: Ankara. p. 223-228.
75. Kantarci, O.H. and B.G. Weinshenker, Prognostic factors in multiple sclerosis. Neurological Disease And Therapy, 2001. 53: p. 449-464.
76. Boz, C., Multiple Skleroz:Tanı Kriterleri, in Temel ve Klinik Nöroimmünoloji, R. Karabudak, Editor. 2013, Ada yayıncılık: Ankara. p. 259-264.
77. Poser, C.M., et al., New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Annals of neurology, 1983. 13(3): p. 227-231.

78. McDonald, W.I., et al., Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Annals of neurology, 2001. 50(1): p. 121-127.
79. Polman, C.H., et al., Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". Annals of neurology, 2005. 58(6): p. 840-846.
80. Polman, C.H., et al., Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Annals of neurology, 2011. 69(2): p. 292-302.
81. Barkhof, F., et al., Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. Brain, 1997. 120(11): p. 2059-2069.
82. Tintoré, M., et al., Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. American Journal of Neuroradiology, 2000. 21(4): p. 702-706.
83. Rovira, À., et al., Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis [mdash] clinical implementation in the diagnostic process. Nature Reviews Neurology, 2015. 11(8): p. 471-482.
84. Filippi, M., et al., MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. The Lancet Neurology, 2016. 15(3): p. 292-303.
85. Tumani, H., Beyin omurilik sıvısı ve beyin bariyerleri, in Temel ve Klinik Nöroimmünoloji, R. Karabudak, Editor. 2013, Ada yayıncılık: Ankara. p. 265-285.
86. Kıylıoğlu, N., Multiple Sklerozda Tanısal Testler:Uyarılmış Potansiyeller, in Temel ve Klinik Nöroimmünoloji, R. Karabudak, Editor. 2013, Ada Yayıncılık: Ankara. p. 287-298.
87. Goodin, D.S., et al., Disease modifying therapies in multiple sclerosis. Neurology, 2002. 58(2): p. 169-178.
88. Rothuizen, L.E., et al., Influence of interferon β-1a dose frequency on PBMC cytokine secretion and biological effect markers. Journal of neuroimmunology, 1999. 99(1): p. 131-141.
89. Dhib-Jalbut, S., Mechanisms of action of interferons and glatiramer acetate in multiple sclerosis. Neurology, 2002. 58(8 suppl 4): p. S3-S9.
90. de Andrés, C., et al., Interferon beta-1a therapy enhances CD4+ regulatory T-cell function: An ex vivo and in vitro longitudinal study in relapsing− remitting multiple sclerosis. Journal of neuroimmunology, 2007. 182(1): p. 204-211.
91. Panitch, H., et al., Randomized, comparative study of interferon β-1a treatment regimens in MS The EVIDENCE Trial. Neurology, 2002. 59(10): p. 1496-1506.
92. Panitch, H., et al., Benefits of high-dose, high-frequency interferon beta-1a in relapsing–remitting multiple sclerosis are sustained to 16 months: final comparative results of the EVIDENCE trial. Journal of the neurological sciences, 2005. 239(1): p. 67-74.
93. Teitelbaum, D., et al., Cross-reactions and specificities of monoclonal antibodies against myelin basic protein and against the synthetic copolymer 1. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1991. 88(21): p. 9528-9532.
94. Neuhaus, O., et al., Mechanisms of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis. Neurology, 2001. 56(6): p. 702-708.
95. Mikol, D.D., et al., Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. The Lancet Neurology, 2008. 7(10): p. 903-914.

96. Cadavid, D., et al., Efficacy of treatment of MS with IFNβ-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. Neurology, 2009. 72(23): p. 1976-1983.
97. Kocaman, A.S., Multiple Skleroz: İmmünosupressif tedaviler, in Temel ve Klinik Nöroimmünoloji, R. Karabudak, Editor. 2013, Ada yayıncılık: Ankara. p. 361-372.
98. Cherwinski, H.M., et al., The immunosuppressant leflunomide inhibits lymphocyte progression through cell cycle by a novel mechanism. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1995. 272(1): p. 460-468.
99. O'Connor, P., et al., Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. New England Journal of Medicine, 2011. 365(14): p. 1293-1303.
100. Kürtüncü, M., Multiple Skleroz: Oral Tedaviler, in Temel ve Klinik Nöroimmünoloji, R. Karabudak, Editor. 2013, Ada yayıncılık: Ankara. p. 385-397.
101. Kappos, L., et al., A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. New England Journal of Medicine, 2010. 362(5): p. 387-401.
102. Cohen, J.A., et al., Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. New England Journal of Medicine, 2010. 362(5): p. 402-415.
103. Gold, R., et al., Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. New England Journal of Medicine, 2012. 367(12): p. 1098-1107.
104. Rice, G.P., H.-P. Hartung, and P.A. Calabresi, Anti-α4 integrin therapy for multiple sclerosis Mechanisms and rationale. Neurology, 2005. 64(8): p. 1336-1342.
105. Steinman, L., Blocking adhesion molecules as therapy for multiple sclerosis: natalizumab. Nature Reviews Drug Discovery, 2005. 4(6): p. 510-518.
106. Niino, M., et al., Natalizumab effects on immune cell responses in multiple sclerosis. Annals of neurology, 2006. 59(5): p. 748-754.
107. Stüve, O., et al., Immune surveillance in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. Annals of neurology, 2006. 59(5): p. 743-747.
108. Kleinschmidt-DeMasters, B. and K.L. Tyler, Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. New England Journal of Medicine, 2005. 353(4): p. 369-374.
109. Özcan, E. and N. Yüceyar, Multiple Skleroz'da Monoklonal Antikorlar, in Multiple Skleroz Tanı ve Tedavi Klavuzu 2016, T.N.D. anonim, Editor. 2016, Galenos Yayınevi: İstanbul. p. 35-45.
110. Cohen, J.A., et al., Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. The Lancet, 2012. 380(9856): p. 1819-1828.
111. Hauser, S.L., et al., B-cell depletion with rituximab in relapsing–remitting multiple sclerosis. New England Journal of Medicine, 2008. 358(7): p. 676-688.
112. Hawker, K., et al., Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. Annals of neurology, 2009. 66(4): p. 460-471.
113. Hauser, S., et al. *Efficacy and safety of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis-results of the interferon-beta-1a-controlled, double-blind, Phase III OPERA I and II studies*. in *Multiple Sclerosis Journal*. 2015. Sage Publications Ltd 1 Olivers Yard, London England.
114. Sorensen, P.S., et al., Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis A phase 2 study. Neurology, 2014. 82(7): p. 573-581.
115. Keegan, M., et al., Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. Neurology, 2002. 58(1): p. 143-146.
116. Vennegoor, A., et al., Indolent course of progressive multifocal leukoencephalopathy during natalizumab treatment in MS. Neurology, 2011. 76(6): p. 574-576.

117. Filippini, G., et al., Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. The Cochrane Library, 2013.
118. Prineas, J.W., Multiple sclerosis: presence of lymphatic capillaries and lymphoid tissue in the brain and spinal cord, in Progress in Multiple Sclerosis Research, H.J.B.P. Ritter, Editor. 1980, Springer. p. 337-339.
119. Magliozzi, R., et al., Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. Brain, 2007. 130(4): p. 1089-1104.
120. de Andrés, C., et al., New regulatory CD19+ CD25+ B-cell subset in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis relapse. Changes after glucocorticoids. Journal of neuroimmunology, 2014. 270(1): p. 37-44.
121. Kuerten, S., et al., Identification of a B cell-dependent subpopulation of multiple sclerosis by measurements of brain-reactive B cells in the blood. Clinical Immunology, 2014. 152(1): p. 20-24.
122. Haas, J., et al., B cells undergo unique compartmentalized redistribution in multiple sclerosis. Journal of autoimmunity, 2011. 37(4): p. 289-299.
123. Kuenz, B., et al., Cerebrospinal fluid B cells correlate with early brain inflammation in multiple sclerosis. PloS one, 2008. 3(7): p. e2559.
124. Mavropoulos, A., et al., IL-10-producing regulatory B cells (B10 cells), IL-17+ T cells and autoantibodies in systemic sclerosis. Clinical Immunology, 2017: p. http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2017.04.013.
125. Heinemann, K., et al., Decreased IL-10+ regulatory B cells (Bregs) in lupus nephritis patients. Scandinavian journal of rheumatology, 2016. 45(4): p. 312-316.
126. Li, W., et al., Significant decrease in peripheral regulatory B cells is an immunopathogenic feature of dermatomyositis. Scientific reports, 2016. 6(27479): p. doi: 10.1038/srep27479.
127. Guptill, J.T., et al., Characterization of B cells in muscle-specific kinase antibody myasthenia gravis. Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation, 2015. 2(2): p. e77.
128. Gross, C.C., et al., Regulatory functions of natural killer cells in multiple sclerosis. Frontiers in immunology, 2016. 7.
129. Habib, J., et al., Blood B cell and regulatory subset content in multiple sclerosis patients. Journal of multiple sclerosis, 2015. 2(2).