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 KLİNİK SEYİR İLE PERİSİT FONKSİYONLARININ İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Tuba TANYEL KİREMİTÇİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Recai TÜRKOĞLU

İSTANBUL
2017

TEŞEKKÜR **2**
ÖZET **3**
KISALTMALAR **5**
TABLOLAR VE ŞEKİLLER LİSTESİ **7**
GENEL BİLGİLER **10**
MULTİPL SKLEROZ HASTALIĞI **10**
TANI **10**
TARİHÇE **10**
EPİDEMİYOLOJİ **10**
ETYOLOJİ **11**
MULTİPL SKLEROZUN İMMÜNOPATOGENEZİ **13**
MULTİPL SKLEROZ PATOGENEZİ **14**
KLİNİK BULGULAR VE SEMPTOMLAR **27**
KLİNİK SEYİR **30**
MULTİPL SKLEROZ TANI KRİTERLERİ **32**
AYIRICI TANI **37**
TEDAVİ **39**
GEREÇ VE YÖNTEM **41**
BULGULAR **44**
TARTIŞMA **46**
SONUÇ **49**

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,

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 Gülbahar ve babam Mahir ve kardeşim Kübra TANYEL'e, her an ve her koşulda yanımda olduğunu hissettiğim sevgili eşim Sercan KİREMİTÇİ'ye ve ailem kadar yakın dostlarıma en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmayla MS hastalığının etyopatogenezinde perisitlerin nasıl bir rol oynadığı ortaya koyarak olası yeni biyobelirteçlerin belirlenmesi, MS'in farklı klinik evrelerinde olguların beyin omurilik sıvısı (BOS) ve serum örneklerinde perisit işlevleri ile ilgili moleküllerin düzeylerini ölçerek ve bu şekilde klinik progresyonla perisit işlev değişikliği arasındaki olası ilişkininin ortaya koyulması hedeflenmiştir. MS'in farklı klinik evrelerinde (KİS, RRMS) ve sağlıklı olguların serum ve BOS örneklerinde perisit fonksiyonları ile ilişkili olabilecek parametrelere ELISA yöntemi ile bakılmış ve bu şekilde multipl skleroz hastalığında klinik seyirle perisit fonskiyonu arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amaçlanmıştır. Bu çalışma ile MS hastalığının etyopatogenezinde perisit kaynaklı moleküllerin 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 18 KİS ve 19 RRMS tanısı almış,22 kadın ve 15 erkek hasta ve 20 sağlıklı kontrol dahil edildi. Çalışma grubu donörlerinden izole edilen serum ve BOS örneklerinde perisit ilişkili parametreler olan NLRP1, NLRP3, ADAM15, TIMP3, PDGFbb ve MMP9 düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü. KİS, RRMS ve sağlıklı kontrol olgularının BOS ve serum örnekleri karşılaştırıldı.

Bulgular: KİS, RRMS ve sağlıklı kontrol olgularının ELISA yöntemi ile gerçekleştirilen ölçümleri sonucunda serum TIMP3 , PDGFbb , ADAM15 , MMP9 , NLRP1 ve NLRP3 değerleri arasında Student t testi ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. BOS örneklerinde yapılan ölçümlerde ise, ANOVA yöntemi ile yapılan değerlendirme sonucunda, KİS ve RRMS olgularının TIMP3, PDGFbb, ADAM15, MMP9 , NLRP1 ve NLRP3 değerlerinin sağlıklı kontrol olgularının değerlerinden anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Tukey'in post hoc testi ile yapılan ikili grup karşılaştırmalarında sağlıklı kontrol ve hasta grupları arasında anlamlı fark saptanırken, KİS ve RRMS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. OKB pozitif ve OKB negatif RRMS olgularının serum TIMP3 , PDGFbb, ADAM15, MMP9, NLRP1 ve NLRP3 değerleri arasında anlamlı fark

saptanmadı. RRMS olgularının BOS örneklerinde yapılan ölçümlerinde ise TIMP3, ADAM15 ve MMP9 değerleri arasında Student t-test ile anlamlı fark saptanmazken, PDGFbb, NLRP1 ve NLRP3 değerlerinin OKB pozitif olgularda anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi.

Sonuç: Bu öncü çalışmada perisit kaynaklı bazı faktörlerin MS olgularının BOS örneklerinde yükseldiğini ve bu eğilimin ilk MS atağı ve belki daha bile öncesinde gerçekleştiğini gösterdik. Bazı perisit faktörlerinin OKB oluşumunda rol oynuyor olabileceği yönünde de kanıtlar sunduk. Bulgularımız perisitlerin MS patogenezinde sınırlı da olsa bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

KISALTMALAR

ADAM-15	**:**	Disintegrin ve metalloproteinaz protein
BAEP	**:**	Beyin sapı işitsel potansiyeller
BOS	**:**	Beyin omurilik sıvısı
CMV	**:**	Citomegalovirüs
DOE	**:**	Deneysel otoimmun ensefalit
EBV	**:**	Ebstein Barr Virüs
ECM	**:**	Ekstresellüler matriks
EDSS	**:**	Expanded disability status scale
ELISA	**:**	Enzyme linked immunosorbent assay
HHV	**:**	Human Herpes Virüs
HSV	**:**	Herpes Simpleks Virüs
Ig	**:**	İmmunglobulin
İNO	**:**	İnternükleer oftalmopleji
KBB	**:**	Kan beyin bariyeri
KIS	**:**	Klinik izole sendrom
MAGNIMS	**:**	Magnetic Resonance Imaging in MS
MHC	**:**	Major Histokompabilite Kompleksi
MLF	**:**	Medial longitudinal fasikül
MMP 9	**:**	Matriksmetalloproteinaz 9
MRG	**:**	Magnetik rezonans görüntüleme
MS	**:**	Multipl skleroz
NK	**:**	Doğal öldürücü hücre
NLRP 1-3	**:**	İnflamozom komplesi 1 ve 3
OD	**:**	Optical density
OKB	**:**	Oligoklonal band
ON	**:**	Optik nörit
PDGF-Beta	**:**	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü-B
PDGFR-β	**:**	PDGF reseptör-β
PPMS	**:**	Primer progresif multipl skleroz

RİS	**:**	Radyolojik izole sendrom
ROS	**:**	Reaktif oksijen ara ürünleri
RPMS	**:**	Relapsing progresif multipl skleroz
RRMS	**:**	Relapsing remitting multipl skleroz
SD	**:**	Standart deviasyon
SEP	**:**	Somatosensorial uyarılmış potansiyeller
SLE	**:**	Sistemik Lupus Eritematozus
SPMS	**:**	Sekonder progresif multipl skleroz
SSS	**:**	Santral sinir sistemi
TGF-β	**:**	Transforming growth faktör-β
TH	**:**	T helper hücre
TIMP 3	**:**	Metalloproteinaz doku inhibitörü 3
TJ	**:**	Tight junction
TNF-α	**:**	Tümör Nekrosis Faktör Alfa
T reg	**:**	Regulator T hücreler
UP	**:**	Uyandırılmış potansiyeller
VEP	**:**	Görsel uyarılmış potansiyeller
VE-kaderin	**:**	Vasküler endotelyal kaderin
VZV	**:**	Varicella Zoster Virüs
ZO	**:**	Zonula okludens

TABLOLAR VE ŞEKİLLER LİSTESİ

Tablo 1:Poser kriterlerine göre MS klasifikasyonu (1983).....33
Tablo 2: Düzenlenmiş McDonald Kriterleri (2005).....34
Tablo 3: Mc Donald Kriterleri (2010).....35
Tablo 4: MS'de MRG kriterleri (Barkoff, Tintore) (alan içinde dağılım) 36
Tablo 5: MRG Takip kriterleri (zamansal dağılım).....36
Tablo 6: Multipl Sklerozun Ayırıcı Tanısı 38
Tablo 7: Klinik izole sendromlu (KIS) hastalar, multipl skleroz (MS) hastaları ve sağlıklı kontrollerin (SK) klinik ve demografik özellikleri 42

Şekil 1: Kan beyin bariyeri yapısı 16
Şekil 2:Başlıca NLR inflamozomların aktivasyonlarının temel mekanizmaları.....25
Şekil 3:NLRP3 inflamozomun aktivasyonu 26

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl skleroz, santral sinir sisteminin ak maddede demiyelinasyon ve akson hasarı ile karakterize, kronik, inflamatuar ve nörodejeneratif bir hastalığıdır.

Santral sinir sisteminde (SSS) 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.

MS lezyonlarının immün histopatolojisi, beyin ve spinal kordda ak maddenin T ve B lenfositlerce fokal infiltrasyonunu göstermektedir. MS'te T lenfositlerin, myeline karşı reaksiyon gösterdikleri ve mikroglia'lar ile makrofajları aktive edip, myelin kılıfı hasarlayarak sinir iletilerini bozdukları anlaşılmaktadır. Santral sinir sistemi içine hücre göçünde rol oynayan belirleyici faktörler anlaşılmaya çalışılmakta, elde edilen verilerden yola çıkılarak yeni tedaviler geliştirilmektedir. Bugünkü bilgilerimiz lökositlerin doku içine geçişinin, farklı adımlarla gerçekleştiğini göstermektedir. Bu adımlarda rol oynayan faktörler sırasıyla; selektinler ve ligandları, kemokinler ve kemokin reseptörleri, integrinler ve hücre adezyon molekülleri, matrix metalloproteinazlar (MMP) ve bunların doku inhibitörleri (TIMP)'dir. Günümüzde santral sinir sistemi (SSS)'nin üç farklı fiziksel bariyer ile korunduğu bilinmektedir. Bunlardan ilki kan-beyin bariyeri (KBB) olup özelleşmiş endoteliyal hücrelerden oluşmaktadır. Perisitler ise kontraktilite yeteneğine sahip hücreler olup, KBB gelişimi ve devamlılığının sağlanması, anjiogenez ve fagositik aktivasyonda görev alırlar.

Kan-beyin bariyeri (KBB), beyni kanda dolaşan zararlı maddelerden ve toksinlerden korurken, serebral hücre fonksiyonları için gerekli besinlerin geçişine izin veren özelleşmiş karmaşık sellüler bir sistemdir. Periferik kapillerin hücre içine veya intersellüler madde geçişine nispeten izin vermesinin aksine KBB, beyin hücrelerine madde geçişini hem fiziksel (tight junction (TJ): sıkı bağlantılar) hem de

metabolik (enzim) bariyeri sayesinde çok sıkı kontrol eder. Böylece terapötiklerin beyne yayılımı belli sınırlarda tutulur. Ayrıca, KBB yıkılımı santral sinir sistemi patolojileri ile ilişkili durumlarda anahtar rol oynadığı düşünülmüştür.

Kan-beyin bariyerini meydana getiren önemli elemanlar kabaca şöyle sıralanabilir: 1. Kapiller damarların endotel hücreleri, 2. Perisitler (adventitia-damar çeperinin dış tabakasındaki hücreler), 3. Astrositler, 4. Bazal membran, 5. Koroid pleksus ve pia-araknoid zarlar.Kan beyin bariyerini meydana getiren önemli elemanlardan biri de perisitlerdir. Bu hücreler mikrovasküler kan akımının düzenlenmesinde önemli role sahip olmak dışında ve endotel hücre çoğalmasını düzenlemek, anjiojenez ve KBB fonksiyonlarının tam sağlanması gibi pek çok fizyolojik süreçte de görev alırlar. Perisit eksiklikleri ve fonksiyon bozukluklarının Alzheimer patogenezi olmak üzere pek çok hastalıkta önemli olduğu gösterilmiştir. Literatürde MS hastalığı ile KBB arasındaki ilişki, KBB'nin bütünlüğünün bozulma sebepleri ve süreçte rol oynayan inflamatuar nedenler irdelenmiştir. Ancak KBB'nin son yıllarda önemi ortaya daha çok çıkan bir bileşeni olan perisit ile ilgili çalışmalar çok azdır. Perisitlerin vasküler geçirgenliğin azaltılmasında ve KBB bütünlüğünün korunmasında önemli rolleri bulunmakta ve bu sebeple MS fizyopatolojisine katkıda bulunabilecekleri düşünülmektedir. Bununla beraber perisit-MS ilişkisi ayrıntılı olarak incelenmemiştir.

Bu çalışmayla MS hastalığının etyopatogenezinde perisitlerin nasıl bir rol oynadığı ortaya koyarak olası yeni biyobelirteçlerin belirlenmesi ,MS'in farklı klinik evrelerinde olguların beyin omurilik sıvısı (BOS) ve serum örneklerinde perisit işlevleri ile ilgili moleküllerin düzeylerini ölçerek ve bu şekilde klinik progresyonla perisit işlev değişikliği arasındaki olası ilişkinin ortaya koyulması hedeflenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.MULTİPL SKLEROZ HASTALIĞI

2.1.1. Tanı

Multipl skleroz (MS), birincil olarak genç erişkinleri etkileyen santral sinir sistemi (SSS)' nin demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyonla seyreden kronik inflamatuar bir hastalığıdır. Ayrıntılı klinik ve patolojik özellikleri yaklaşık 150 yıl önce etiyoloji ve patogenezi bugün için bile net bilinmemektedir.Multipl skleroz hastalığı SSS'nin beyaz cevherinde miyelinin multifokal yıkımı ile karakterize olmakla birlikte ileri evrelerindeki kronik lezyonlarda astrogliyal skar dokusu oluşmasısonucunda akson kaybı gelişmesiyle nörolojik sekellere sebep olur.[1]

2.1.2.Tarihçe

Hastalığın esas klinik ve patolojik özellikleri ilk kez 1868 yılında Jean-Martin Charcot tarafından "la sclérose en plaques" olarak tanımlanmıştır. Babinski, Marburg ve Dawson da MS'in klinik, patolojik ve patofizyolojik özelliklerinin açıklanmasında önemli katkı sağlamışlardır[2].

MS hakkındaki ilk olgu 14. yüzyılın sonlarında Hollanda'da yaşamış bir kadın hastadır. On altı yaşında hastalığa yakalanan bu olguda klinik yürüme güçlüğü şeklinde başlamış, ardından unilateral görme kaybı ve ağrı eklenmiştir[3].

Tablo için günümüzde de kullanılmakta olan "multipl skleroz" isminin kaynağı, Douglas McAlpine, Nigel Compston ve Charles Lumsden tarafından 1955' de yayınlanan "Multiple Sclerosis" isimli kitaptır [2].

2.1.3.Epidemiyoloji

MS semptomları hastaların 2/3'ünde 20-40 yaş arasında başlar. Nadiren 15 yaşından önce ve 50 yaşından sonra da başlayabilmektedir [4].

Kadın/erkek oranı 1.77/1.00 dir. Beyaz ırkta sıklığı, sarı ve siyah ırka göre daha fazladır[5].

2000 yılında Amerika Birleşik Devletleri'ndeki beyaz popülasyon için projekte edilen multipl skleroz (MS) prevalansı 191/100.000 ve insidans hızı 7.3/100.000 risk altındaki kişi yılı idi[6].Sağkalımın uzun olduğu düşünüldüğünde MS prevalansı da artmaktadır.

Avrupa'da MS 2004 yılı hesaplamalarına gore herhangi bir beyin hastalığı olan tüm hastaların %0.003'ünden sorumludur[7].

En selim formlar hariç, MS yaşam boyu süren bir hastalıktır ve önemli sosyoekonomik etkisi vardır[8].

MS coğrafik varyasyon gösteren bir hastalıktır. Dünyanın her yöresinde eşit sıklıkta görülmez. MS için yüksek riskli bölgeler; kuzey ve orta Avrupa, Amerika'nın kuzeyi, Kanada, Avustralya'nın güneyi, Yeni Zelanda ve İsrail'dir. Bu bölgelerdeki prevalans 30/100.000'den fazladır[9]. Orta derecedeki riskli bölgeler; Avrupa'nın güneyi, Güney Amerika, Avustralya'nın kuzeyi, Güney Akdeniz bölgesi ve Güney Afrika (beyazlar) dır. Bu ülkelerdeki prevalans 5-29/100.000'dir. Düşük riskli bölgeler ise; Afrika ve Asya'nın geri kalan kısımları ve Meksika'dır. Prevalans 5/100.000'den daha düşüktür[10]. Ülkemiz yüksek-orta risk grubunda olup prevalans 101.4/100.000 olarak bildirilmiştir [11].

2.1.4.Etyoloji

MS'te etiyoloji karmaşıktır ve birden çok çevresel ve genetik faktörün etkileşiminden kaynaklanır[9].Bu etkileşim muhtemelen birkaç düzeyde gerçekleşmektedir. Henüz belirlenmemiş çevresel tehditlere karşı genetik olarak belirlenmiş duyarlılık; otoimmünite; miyelin ya da akson hasarı; immün aktivasyonda, miyelin ya da akson gelişiminde ve onarım yollarında gen ekspresyonundaki çevresel etkilerin hepsi önemli görünmektedir.

Viruslar

Son yıllarda seroepidemiyolojik ve patolojik kanıtlar erişkinde herpes virus ailesi fertleri ile (HSV, VZV HHV-6, EBV, CMV) karşılaşmanın MS gelişim riskini artırdığını ortaya koymaktadır. Santral sinir sisteminin persistan virus enfeksiyonu ya

da immunopatolojik yanıtın direkt ya da otoimmunite aracılığı ile tetiklenmesi konusunda son yılların en güçlü adayı Epstein-Barr virus (EBV) 'dur[12-14]. Bu hastalarda MS gelişim riski 2-3 kat fazladır. Oysa EBV negatif olgularda MS gelişim riski çok düşüktür[15]. Epidemiyolojik veriler; çocukluk, ergen ya da erişkin EBV enfeksiyonu ve MS arasındaki güçlü ilişkiyi desteklemektedir [16].

Genetik Yatkınlık

Genetik yatkınlık kanıtları, familyal MS örneklerinden gelmektedir. I. derecede akrabalar için yaşam boyu risk % 5, Monozigot ikizlerde MS gelişim riski % 25, Dizigot ikizlerde MS gelişim riski I. derece akrabalar kadardır. İkiz çalışmaları; non-Mendelian geçiş paterninde, immünolojik, nöroprotektiv ve miyelin-ilişkili genler arasında karmaşık ilişkilerin varlığını göstermektedir [17].

Multipl skleroz ve HLA genleri arasındaki eşlik ilk kez Jersild ve ark (1973) tarafından bildirilmiş, bu eşlik daha sonra Sınıf II haplotiplere genişletilmiştir. Kuzey Avrupada MS ile HLA-DRB5*01:01, HLA-DRB1*15:01, HLADQA1*01:02, HLA-DQB1*06:02 ile eşlikler saptanmış [18]ve en güçlü genetik risk HLA-DRB*15:01 allel ile ilişkilendirilmiştir[19].

Çevresel Etmenler

Çevresel etmenlerin başında viruslar, güneş ışığı, D vitamin yetmezliği ve sigara kullanımı gelmektedir.

Güneş Işınları ve D Vitamini

1, 25-dihydroxyvitamin D3 (1, 25 $(OH)_2$ D3), D vitamininin aktif formudur. Ca ve kemik metabolizmasındaki rolü yanında, monosit, makrofaj, dendritik hücreler, T ve B hücrelerde 1, 25 $(OH)_2$ D3 reseptörleri bulunur ve hem doğumsal hem de kazanılmış immunitede rol alır. Immün hücreler vitamin-D aktive edici enzim ekspresse ederek inaktif vitamin D' nin, 1, 25 $(OH)_2$ D3'e dönüşümünü sağlarlar. Özellikle erken yaşamda vitamin D yetmezliği, daha sonra otoimmun hastalıklara eşlik eder ve enfeksiyon riskini artırır. Ancak günümüzde, D vitamininin MS 'e yatkınlık ve prognozdaki rolü ve immunomodulatör etkileri net değildir[20].

Sigara

Sigaranın MS'de bir risk faktörü olup olmadığı konusu uzun zamandır tartışılmaktadır. Sigara içenlerde MS gelişme riski içmeyenlerden yüksek bulunmuş, sigaranın eksaserbasyonu tetiklediği ve klinik izole sendromdan klinik kesin MS'e dönüşümde bir risk faktörü olduğu ancak progresyon üzerine etkisinin net olmadığı bildirilmiştir [21].

2.1.5.Multipl Sklerozun İmmünopatogenezi

Multipl skleroz SSS'nin inflamatuar bir hastalığıdır. Akut fazı hem beyaz hem de gri cevher inflamasyonu ile karakterizedir. Her ne değin SSS'inde inflamasyonunu başlatan temel hücreler CD4+T hücrelerse de, CD8+ T hücreler, gamma/delta T hücreler, B hücreler, antikorlar ve doğumsal immunitede rol alan mikroglia/makrofajlar bu kompleks kaskadın başlatılması ve sürdürülmesinde rol alırlar. Geçerli dogma; CD4+ TH-1 hücreler tarafından salınan sitokinler ve inflamatuar aracı moleküllerin doku zedelenmesinden sorumlu olduğu ve CD4+ TH-2 hücrelerin de bu etkinin modülasyonunda rol aldığı şeklindedir. Ancak güncel gelişmeler MS immunopatogenezinde başka T hücre alt gruplarının (TH-17 hücreler ve CD4+CD25+ regulator T hücreler =Treg, NK hücreler), B hücreler, aktive dendritik hücreler (DH), mikroglia ve monositlerin de rol aldığını göstermektedir[22-26].

Uzun yıllardan bu yana multipl skleroz T hücre aracılı bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Antigen sunan hücre ile aktivasyondan sonra naif CD4+T hücreler, IL-12 varlığında TH-1 hücrelere, IL-4 varlığında TH-2 hücrelere ve IL-6 ya da IL-21 ve TGF-β' ya yanıt olarak da TH-17 hücreye dönüşüm gösterirler.

TGF-β, TH-17 gelişimi için temel sitokindir ancak TH-17 aracılı otoimmunitede IL-23 de mutlak gereklidir[27-29].CD4+ TH-1 lenfositler EAE'in adoptif transferinde kullanılan hücrelerdir ve MS' de başlangıç nöroinflamasyon bu hücreler aracılığı ile başlar. CD8+ T hücreler sitotoksik hücrelerdir. Oligodendroglialar, CD8+T hücreler tarafından tanınan MHC-Sınıf I ekspresse

ederler. CD8+T hücreler spesifik miyelin peptidlerine reaktifdir ve MHC-Sınıf I sınırlı sitotoksisiteyi tetikleyebilirler[30]. Yakın zamanlı çalışmalar, MS immünolojisinde CD4+TH-1 ve CD8+T hücrelerin önemli rolü yanında, TH-17 ve T-regulatör (Treg) hücre ilişkilerin önemine dikkati çekmektedir[29].

2.1.6.Multipl Skleroz Patogenezi

Multipl skleroz patolojisi SSS içinde multifokal demiyelinize plaklarla karakterizedir. Lezyonların patolojik özellikleri[31]:

1- Erken dönemde T hücreler, B hücre ve makrofaj/mikroglia hücrelerinden oluşan inflamatuvar infiltrasyonsonucunda ak madde ve gri maddede demiyelinizasyon oluşumu

2-Hastalığın kronik dönemlerinde oligodendrositlerin kaybı ve belirgin aksonal kayıp

3-Son dönemde ise astrosit proliferasyonu ve yaygın glial lif oluşumu ile giden gliozis gözlenir

Bu bulgulara ilaveten, özellikle hastalığın erken dönemlerinde MS lezyonlarında remiyelinizasyon da gerçekleşebilmektedir.

Van der Valk ve arkadaşlarının yaptığı longitudinal nöroradyolojik çalışmalar ve patolojik incelemeler sonucunda MS'lilerde; "yeni lezyon gelişimi" ve "lezyonların regrese olması" şeklindeki bulguların süreklilik gösterdiği ve hastalık süresinden bağımsız bir süreç olduğunu ortaya koymakla birlikte bu durum, hastalığın başlangıcından uzun yıllar sonrasında bile, erken dönem MS lezyon karakteristikleri taşıyan lezyonların gelişebileceği gösterilmiştir[32].

Gay ve arkadaşları erken dönem MS hastalarının doku örneklerini incelediklerinde, demiyelinize plaklardan uzakta, normal görünen ak madde içinde, hücresel ve hümoral inflamatuvar proçesler içeren parankim alanlarını göstermiş olup bu alanlar perivasküler, subependimal ve subpial parankimal yerleşimde idi. MS

lezyonlarının erken döneminde, lezyon içindeki CD4+ hücrelerin primer rol oynayıp oynamadığını sorgulamaya yol açan veri Lezyonların en önemli özelliklerinden birisinin T hücrelerinin (özellikle CD4+) etkin konumda olmaması idi[33].

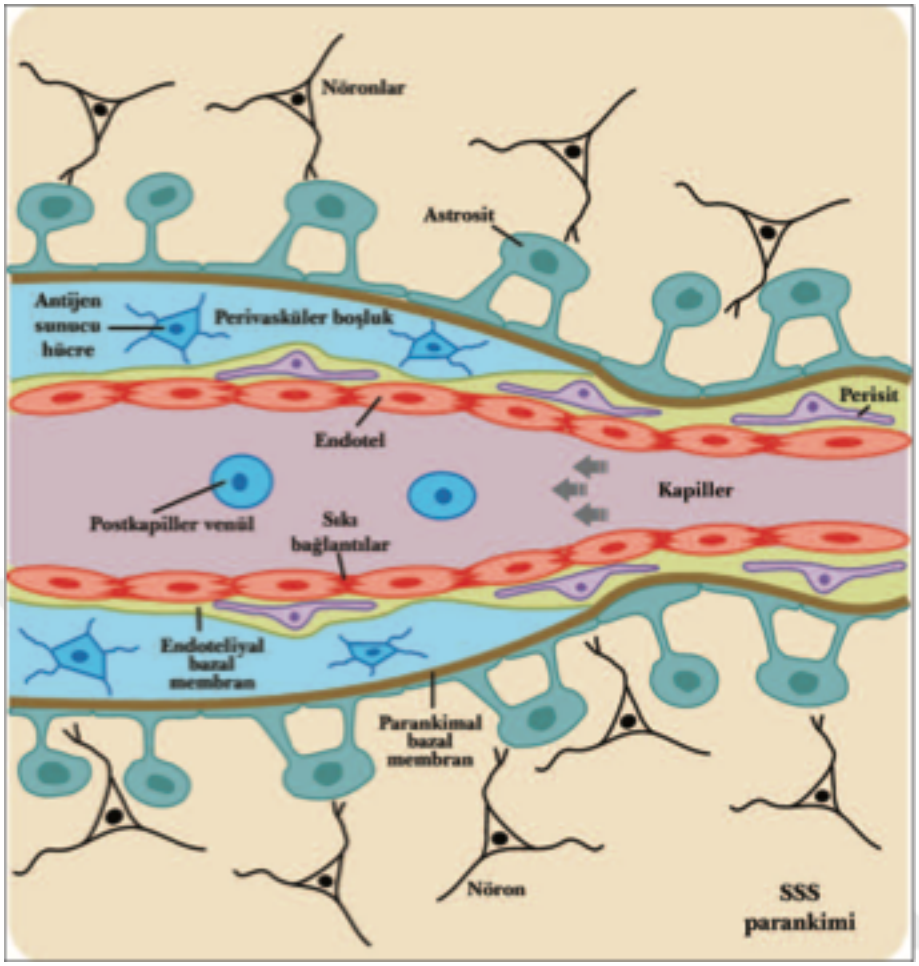
Buna karşılık aynı araştırmada çalışmacılar; T hücreleri, aktive makrofaj, plazma hücresi ve immün komplekslerin Virchow-Robin aralığında belirgin olduğunu, VR aralığının MS'te immün aktivitenin aktif olarak başlatıldığı yer olabileceği öne sürülmüştür[34].

2.1.6.1.Kan Beyin Bariyeri ve Yapısı

Kan beyin bariyeri (KBB) nöral fonksiyonların doğru ve eksiksiz devamlılığı için uygun iyonik konsantrasyona sahip hücre dışı alan sağlayan özelleşmiş kan damarlarından oluşmuştur. Bununla birlikte kan ve nöral doku arasında farklı moleküllerin, iyonların ve hücrelerin yüksek seviyede kontrolünü sağlayan, stabil iyonik ve kimyasal mikroçevre oluşturan bir yapıdır[35, 36].

İnme, beyin ödemi, kafa travması ve multipl skleroz gibi hastalıklarda KBB'nin bütünlüğünde veya görevlerinde bozulmanın rol oynadığı bilinmektedir.

KBB vasküler endotel hücreleri ve bu hücreler arasındaki sıkı kavşak proteinleri, perisit hücreleri ve uzantıları, bu iki hücre grubunun arasında bulunan bazal lamina ve laminayı oluşturan proteinler ile astrosit son ayaklarından oluşmaktadır .



Şekil 1: Kan beyin bariyeri yapısı (Referans [37]'dan esinlenerek çizilmiştir.)

2.1.6.2. Kan Beyin Bariyerini Oluşturan Hücrelerin Temel Özellikleri

SSS kanın dokuya geçişini düzenleyen endoteliyal hücrelerden oluşan bir bariyere sahiptir. Bu endotel hücreleri fenestrasyon içermemeleri ve sıkı bağlantılara sahip olmalarıyladiğer dokulardaki endotel hücrelerinden ayrılmaktadır.

KBB'ni oluşturan endotelial hücreler diğer dokulardaki endotelial hücrelere göre yüksek polaritede olup hücreler arası geçişi (paraselüler) önleyen sıkı bağlantılarla ("tight junction") birbirlerine bağlanmışlardır. Nonspesifik transitoz ("Pinositoz") ve hidrofilik maddelerin paraselüler difüzyonu ise diğer dokulardakine göre oldukça azdır[38].

Glikokaliks örtü endotelin lüminal yüzeyini kaplayan bir karbohidrat kompleksi olup yük ve büyüklüğe göre moleküllerin geçişini düzenlemede görev

almaktadır[39].Tüm bu yapısal ve fonksiyonel değişiklikler sonucunda büyük ve hidrofilik moleküllerin SSS'e geçişi neredeyse tamamen engellenir.

Bazal Lamina

Endotelin iç yüzeyi perisitlerle çevrilmiş olup bu yapı kollajen, laminin ve heparan sülfat gibi hücre dışı matriks moleküllerinden oluşan bir bazal lamina üzerine yerleşmiştir[40].

Bazal lamina 3 tabakadan oluşmaktadır: Birinci tabaka endotel hücreleri, laminin-4 ve laminin- 5; ikinci tabaka astrosit ilişkili ve laminin -1, laminin-2 içeren; üçüncü tabaka ise bu iki tabaka arasında bulunan ve kollajen-4 içeren tabakadır.

Astrositler

Astrositler SSS'de birçok görevi olan özelleşmiş glial hücreler olup nitrik oksit, prostaglandin, araşidonik asit gibi mediyatörler salgılayarak ve yakın temas halinde olduğu kan damarlarını etkileyerek bölgesel kan akımını düzenler. Ayrıca kan damarlarını çevreleyen astrosit ayakları SSS'nin su homeostazını aquaporin-4 adı verilensu kanallarını ifade etmektedir[41].

Perisitler

Bazal lamina ile birarada bulunan bir diğer yapı da perisitler olup; bunların sayısı endotelin bariyer kapasitesi ile orantılıdır[42]. Perisitleren yoğun olarak retina ve beynin mikrodamarlarında bulunmakla beraber birçok organın prekapiller arteriollerinde, kapillerinde ve postkapiller venüllerinde de yer alır[43].

Perisitler KBB gelişimi ve devamlılığının sağlanması, anjiogenez ve fagositik aktivasyonda görev alan kontraktilite yeteneğine sahip hücrelerdir[43].Bölgesel kan akımının prekapiller arteriollerin çapındaki değişiklikler ile düzenlendiği kabul edilse de özellikle retina ve SSS'nin bazı alanlarında komşu hücrelerin lokal metabolik ihtiyaçlarının düzenlenmesi için kapiller akımın denetlenmesinde kapiller perisitlerin de rol oynadığı bilinmektedir[43].

Embriyogenez sırasında henüz astrositler oluşmadan önce perisitlerin varlığında KBB'nin işlevsel olması, KBB'nin görev yapması için perisitlerin yeterli olduğunu gösteren bir bulgudur[44]. Bunlara ek olarak, anjiopoetin-1 salgılayarak endotel hücrelerinin hayatta kalmasını sağlamaktadır[45].

Patolojik durumlarda damar duvarından perisitlerin kopması KBB'deki endotel hücrelerinin kaybına neden olması da yine endotel hücrelerinin devamlılığındaki önemini ortaya koymaktadır. KBB'deki görevlerine ek olarak perisitler aynı zamanda pluripotent hücre gibi davranarak nöron veya glial hücreye dönüşebilirler[43].

2.1.6.3.Multipl Sklerozda Kan Beyin Bariyeri

Demiyelinizasyon, aksonal kayıp ve inflamatuar hücre infiltrasyonunun izlendiği akut MS lezyonlarında KBB'nin bütünlüğünün bozulduğu invivo olarak magnetik rezonans görüntülemelerinde (MRG) gadolinum tutulumu ile, postmortem çalışmalarda ise fokal mikrovasküler sızıntı ile kanıtlanmıştır[46].

MS çalışmalarında en çok kullanılan hayvan modeli olan deneysel otoimmun ensefalit (DOE) modellerinde hastalığın ciddiyeti ile KBB'nin bütünlüğünün bozulması ile doğrudan ilişkili olduğu gözlenmiştir[47]. Birincil veya ikincil hasar veya tamir süreci ile ilişkisi bilinmemekle birlikte okludin, VE-kaderin, ZO-1 gibi endoteliyal bağlantı hücrelerinin kaybı veya yer değişikliği de MS hastalarında tespit edilmiştir[48, 49]. Buna ek olarak MMP-9 serum düzeylerinin MS hastalarında artışının KBB'nin bozulmasına neden olduğu gadolinum kontrastlı MRG çalışmaları ile ortaya konulmuştur[50]. Lökositlerin KBB geçirgenliği üzerine etkisi anti-α4β1 integrin olan natalizumab tedavisi sonrasında lökosit göçünün azalması ve gadolinum tutan lezyon sayısının azalması ile kanıtlanmıştır[51].

Otoimmun hastalıklar, ateroskleroz ve vaskülitik hastalıklarda vasküler enflamasyonun artan oranda ilgi kazanması MS hastalığının etyopatogenezinde de enflamasyon sonrasında perisitlerin fonksiyonlarında değişiklik olabileceğini ve bunun klinik seyir ile ilişkisi olabileceğini akla getirdi. Vasküler enflamasyon

sonucunda perisitten salgılanan moleküllerin BOS ve serumdaki değerleri ölçülerek perisit fonksiyonlarının değerlendirilebileceği düşünüldü. Bu bağlamda MS'in farklı klinik evrelerinde olguların beyin omurilik sıvısı (BOS) ve serum örneklerinde perisit işlevlerini değerlendirmek için perisit ile ilgili moleküllerin düzeylerine bakarak bu şekilde klinik progresyonla perisit işlev değişikliği arasındaki olası ilişkinin ortaya koyabileceği ön görüldü. Değerlendirilmesi düşünülen moleküller; matriks metallopreoinaz-9 (MMP9), Metalloproteinaz inhibitörleri (Tissue inhibitör of metalloproteinase 3- TIMP 3), disintegrin ve metalloproteinaz protein-15(ADAM-15), Trombosit kaynaklı büyüme faktörü-B(Platelet derived growth faktör Beta-PDGF-Beta), İnflamozom komplesi 1 ve 3 (NLRP 1-3)'dür.

Multipl skleroz (MS), bakteriyel menenjit gibi birçok nöroinflamatuar ve nörodejeneratif süreçte, inme de dahil olmak üzere, Kan beyin bariyeri ve ekstresellüler matriks (ECM) bozulması da eşzamanlıdır; bu sayede çözünen moleküller, plazma ve lökositler beyin parankimi içine girebilir[52, 53].

Bu işlemlerin ana aracıları hücre dışı matriks (ECM) moleküllerine karşı yönlendirilen çinkoya bağımlı endopeptidaz olan matriks metalloproteinazlar (MMP)dır[54, 55].

Matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9)

Metaloproteinazlar, çözünür ve hücre yüzeyine sabitlenmiş substratları kırparak ve intramembran proteoliz yaparak işlevini görür[56].Tümü proenzim olarak fibroblastlar, osteoblastlar, kondrositler, endotel hücreleri, makrofajlar, nötrofiller gibi çeşitli bağ dokusu hücrelerinden salgılanırlar.

İnsanlarda bir gen duplikasyonu da dahil olmak üzere 24 matriks metalloproteinaz (MMP) geni vardır ve bu genler 23 farklı MMP proteinini kodlar. Buna ek olarak, 22 ADAM(a disintegrin and metalloproteinase) geni insanlarda tespit edilmiştir[57].

Matriks metalloproteinazlar substrat spesifitesine göre 4 ana grupta sınıflandırılabilir[58].Bunlar;

Kollajenazlar: MMP1, MMP8, MMP13; gelatinazlar: MMP2, MMP9; stromelysinler: MMP3, MMP10, MMP11 ve son zamanlarda bunlara eklenen membran tip metalloproteinaz 1-5'dir.

MMP 9 gelatin ve tip IV bazal membran kollajeni için substrat spesifiktir. Santral sinir sistemine T hücre migrasyonu ve kan beyin bariyerinin bozulması gibi mekanizmalara karışmış gibi gözükmektedir, dolayısıyla multipl sklerozun patolojik kaskadında rol oynadığı düşünülmektedir[59]. MMP'lerin dokulara toksisitesi nedeniyle, proteolitik aktiviteleri, transkripsiyon, aktivasyon ve inhibisyon da dahil olmak üzere çeşitli seviyelerde kontrol edilir.MMP9'un ana inhibitörü metalloproeinaz inhibitörü-1 (Tissue inhibitör of metalloproteinaseTİMP-1)'dir[60].

Karabudak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; atak döneminde olan RRMS'li hastaların serumunda ve kontrol grubunun serumunda MMP9 seviyeleri arasında herhangi bir fark bulamamıştır[61]. Ancak Boz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tedavi öncesi dönemde, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında RRMS'li hastaların serum MMP-9 / TIMP-1 oranının daha yüksek, serum MMP-9 düzeyleri ve serum TIMP-1 seviyelerinin daha düşük olduğu yönündeydi[62].

Metalloproteinaz doku inhibitörü-3 (Tissue inhibitör of metalloproteinase 3-TIMP 3)

Metalloproteinaz inhibitörleri (TIMP)ler, matriks metalloptroinaz (MMP)'ler ile kovalent olmayan 1: 1 kompleksleri oluşturarak aracılı ekstrasellüler matriks (ECM)degradasyonunu sınırlayan sekrete edilen proteinlerdir[63].Kuvaterner yapılarında benzer olduklarını ortaya koyan dört farklı TIMP bilinmektedir[53, 64].

Farklı MMP'lere duyarlılıkları, belirgin yapısal özellikleri ve farklı olarak düzenlenmiş bir ifadeyle ayırt edilebilirler. TIMP-1, TIMP-2 ve TIMP-4 ağırlıklı olarak çözünür proteinler olarak etkimektedir, TIMP-3 ECM'ye kuvvetle bağlanan tek TIMPtir[65, 66]. TIMP-3 ekstrasellüler matriksten transforme olmuş hücrelerin ayrılmasını kolaylaştırır ve morfolojik değişiklikleri başlatır.TIMP-3 ve bir dereceye kadar TIMP-1 ADAM ailesinin üyelerini inhibe eder[67]. Temel inflamatuvar sitokin TNFa'nın aktivatörü ADAM-17, TIMP-3 için önemli bir hedeftir[68].

Leco ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TIMP-1 ve 3ün çıkarılması, yalnızca TIMP-3'ün ortadan kaldırılması için değişmiş bir fenotip ortaya

koyduğundan, in vivo MMP aktivitesinin önemli bir düzenleyicisi olduğundan şüphelenilmektedir[69].

Makrofajların yanı sıra diğer immün ve immün olmayan hücreler, otoimmün hastalıklarda MMP'lerin ve TIMP'lerin kaynağı olarak işlev görür.

Disintegrin ve metalloproteinaz protein-15 (ADAM-15)

Proteolitik ve adesiv görevleri olan disintegrin ve metalloproteinaz (ADAM) proteinlerin keşfi onların inflamatuvar proseslerle ilişkili olabileceği sorusunu akla getirmiştir.Daha ilginç olarak ADAM15 proteininde bulunan RGD(ARG-GLY-ASP) integrin bağlama sekansı ADAM15 in hücre hücre etkileşimiyle olan ilişkisine dikkat çekmektedir.Tüm bunlar ADAM15 in inflamatuvar hastalıklarda rolu olabileceğini akla getirmiştir. İlk yapılan çalışmalara göre ADAM15 in vaskuler endotel hücrelerden salgılanması; ADAM15 in ateroskleroz gibi vasküler hastalıklarda rolu olabileceğini düşündürmüştür.Yapılan diğer çalışmalar ; romatoid artrit ve intestinal inflatauar hastalıklarda ADAM15 in bir mediatör olabileceğine dikkat çekmektedir.ADAM15 in bu hastalıklardaki rolu farklı olmakla birlikte hücre hücre etkileşimi, hücre ECM etkileşimi ve dökülme aktivitesinden kaynaklanmaktadır. Tüm bu gelişmeler ADAM15 in inflamasyon mekanizmalarında etkili olduğunu ve yine inflamatuar hastalıklarda terapotik bir hedef olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür[70].

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü-B(Platelet derived growth faktör Beta-PDGF-Beta)

Pıhtılaşmış kandan elde edilen serumun kültür ortamlarında fibroblast ve diğer bağ doku hücrelerinin çoğalmalarını sağlayan bir madde içerdiği uzun zamandan beri bilinmektedir.Daha sonraki yıllarda bu maddenin trombositler tarafından üretildiği ve alfa granüller içinde depladığıdamar yaralanmalarını takiben de bölgeye agrege olan trombositlerden salgıladığı anlaşılmıştır.Bu madde trombositlerden izole edilerek trombosit kaynaklı büyüme faktörü (platelet derived growth factor: PDGF) adını almıştır [71].

PDGF'ün mitojenik etkisine beta reseptörleri aracılık etmektedir. PDGF reseptörleri hücre zarında yer alırlar ve glikoprotein yapısındadırlar.

PDGF'ün etkili olduğu hücrelerin belli başlıları; arteriyel düz kas hücrelerifibroblastlar glia hücreleri arteriyel ve kapiller endodel hücreleri belki de bazı lökositlerdir.PDGF, santral sinir sisteminin gelişimi ve zedelenmiş bölgelerin iyileşmesi süreçleri içinde de rol almakta, glial hücrelerin çoğalma ve farklılaşmalarını sağlamaktadır.Astrositlerden salınan PDGF , blastik hücrelerden astrosit ve oligodendrositlere dönüşümlerine aracılık etmektedir.

Perisitler ile endotel hücreleri arasındaki çapraz ve fonksiyonel bağlantı, platelet kaynaklı büyüme faktörü B (PDGF-B), transforming growth faktör-β (TGF-β), Notch, sfingozin-1 fosfat ve anjiyopoietin sinyalizasyonunu içeren fakat bunlarla sınırlı olmayan çeşitli sinyal iletim kaskadlarının sonucudur[72].

Endotel PDGF-B'yi bir disülfid bağlantılı homodimer olarak salgılar.(PDGF-BB)[73].Salgılamadan sonra, tutma motifi olarak adlandırılan her bir PDGF-B monomerinde pozitif yüklü bir C terminal dizisi, ekstraselüler matriste bulunan negatif yüklü heparin sülfat proteoglikanlar ile elektrostatik etkileşime girerek lokalize PDGF-BB tutulmasına yol açar[74]. Proliferasyon, migrasyon ve bağlanma da dahil olmak üzere, perisit devamlılığı için periendotel PDGF-BB konsantrasyon gradyanı gereklidir[75]. Bağlanma ve migrasyon, tutuluma bağlı olaylar gibi görünürken; perisit proliferasyonu serbestçe yayılabilir PDGF-BB ile indüklenebilir[76]. Bununla birlikte, bağlı ve serbest PDGF-BB'ye diferansiyel biyolojik tepkilere aracılık eden moleküler mekanizmalar bilinmemektedir.

PDGF-B ve PDGF reseptör-β (PDGFR-β), MSS perisitlerin devamlılığı için gereklidir[72, 77].PDGF-B veya PDGFR-B geninin homozigot delesyonu, merkezi sinir sistemi perisitlerinin eksikliğiyle sonuçlanır[78].

İnflamozom komplesi 1 ve 3 (NLRP 1-3)

İnflamozomlar; IL1b ve IL18 gibi proinflamatuar sitokinlerin maturasyonunu düzenleyen, temel görevi kaspaz-1'in aktivasyonu olan multioligomerik subünitlerdir[79].

İnflamazom kompleksi, sıklıkla NLR (Sitoplazmik nucleotide-binding oligome- rization domain (NOD)-benzeri, lösinden zengin tekrarlar (LRR) içeren reseptörler)ailesinin üyelerinden bir patern tanıma reseptörü, bir adaptör protein ve kaspaz-1'in aktif formundan meydana gelir. Ligandı ile bağlanan NLR oligomerize olur ve protein-bölge etkileşimleriyle adaptör proteinine bağlanır. Böylece pro-kaspaz-1'i biyolojik olarak aktif kaspaz-1'e dönüştürür. Aktif kaspaz-1 ise IL-1b, IL-18 ve IL-33 sitokinlerinin öncül formlarını proteolitik olarak keser ve matür formlarına dönüştürür[79].

İnflamazom kompleksleri, bulundurdukları patern tanıma reseptörü (PRR) yapısına göre adlandırılır ve işlev görürler. Dört farklı sınıf altında 20'den fazla NLR gösterilmiş olsa da halen tanımlanmış dört farklı inflamazom kompleksi bulunmaktadır[80].

- NLRP1 (NOD-, LRR- ve pyrin domain- containing 1) inflamazom
- NLRP3 (NOD-, LRR- ve pyrin domain- containing 3) inflamazom
- NLRC4 (NOD-, LRR- ve CARD domain- containing 4) inflamazom
- AIM2 (Absent in melanoma 2) inflamazom.

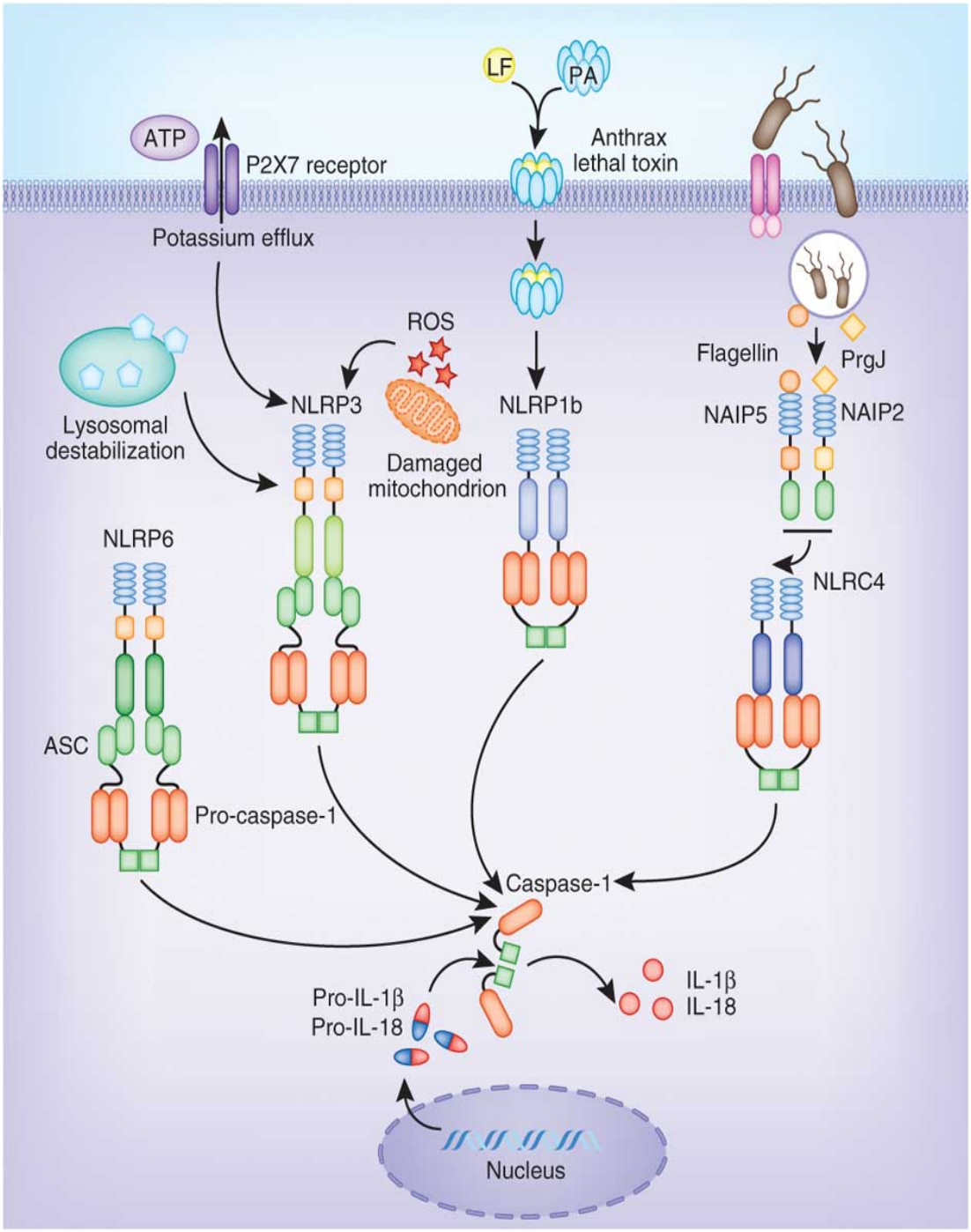
Bu inflamazom komplekslerinden yalnızca AIM2 ve NLRP3 inflamazomun mikrobiyal olmayan molekülleri tanıyabildikleri gösterilmiştir[81]. Bakterilere ve DNA virüslerine karşı immün yanıtlarda önemli olduğu bilinen AIM2 inflamazomun steril inflamasyonda, özellikle de hastaların periferik dolaşımlarında yüksek düzeylerde dsDNA tespit edilmiş sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi otoimmün hastalıklarda rolü olduğu düşünülmektedir[82]

NLRP3 aracılı IL-1 üretimi iki farklı sinyale ihtiyaç duyar. Pro-IL-1'nın

hücre içindeki miktarı oldukça az olduğundan, öncelikle bu öncül formun ve NLRP3'ün infkesiyon veya steril enflamasyon varlığında üretilmesi gerekir[83]. NLRP3 inflamazomun aktivasyonu, ve sonrasında kaspaz-1 aktivasyonu ve pro-IL- 1 kesimi için gerekli ikinci sinyal ise NLRP3'ü özgül olarak aktive edebilen uyaranlar tarafından sağlanır. Por oluşumu ve hücre dışına K^+ çıkışını algılayarak aktive olan NLRP3'ün uyaranları üç farklı grupta ele alınır[84].

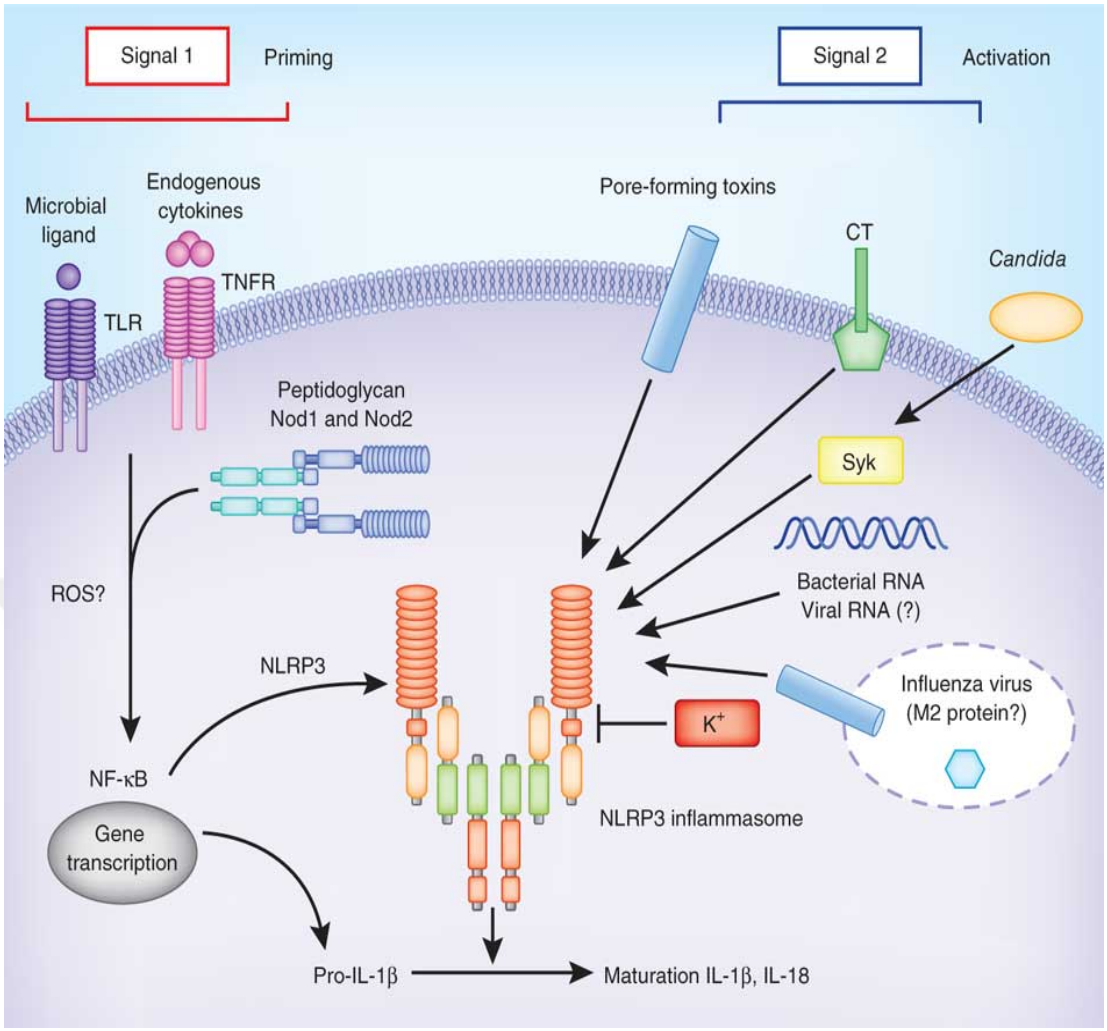
- Hücre hasarının belirteçleri
- Hücre membranına hasar veren mikrobiyal toksinler
- Fagosite edilen steril çözünmez kristaller

NLRP3'ün steril aktivasyonuna üç farklı yolağın aracılık ettiği düşünülmektedir: ATP, lizozomal hasar ve reaktif oksijen ara-ürünleri (ROS) aracılı aktivasyon.



Şekil 2: Başlıca NLR inflamozomların aktivasyonlarının temel mekanizmaları (Referans[85]'den alıntıdır).

NLRP3 farklı uyaranlar tarafından ortaya çıkan üç sık hücresel olay tarafından aktive edilir:Potasyumun hücre dışına çıkışı, ROS oluşumu, fagolizozom stabilitesinin bozulması ve endojen mediatörlerin sitozole salgılanması.NLRP1 anthrax letal toksini ile aktive edilir[86].



Şekil 3: NLRP3 inflamozomun aktivasyonu (Referans [79]'den alıntıdır.)

Kaspaz-1'in NLRP3 aracılı aktivasyonu için iki sinyal gerekir.Birinci sinyal pro-IL-1b, pro-IL-18 ve NLRP3 miktarlarını artırmak için gerekirken ikinci sinyal NLRP3 inflamozomu aktive eder.NLRP3'e doğrudan ligand bağlanmasını gösteren herhangi bir kanıt yoktur.Por oluşturan toksinler potasyum iyonlarının hücre dışına çıkışını panneksin-1 ve P2X7 reseptörleri aracılığıyla başlatırlar.İyonların hücre dışına çıkışı, henüz tanımlanmamış bir mekanizma yoluyla NLRP3 inflamozomunun demetlenmesini sağlar. Lizozomal hasar, katepsin B gibi lizozomal enzimlerin sitozole sızarak NLRP3 aktivasyonunu başlatmasına neden olur[87].

İnflammazomlar, multipl sklerozda artan oranda ilgi kazanmaktadır ve bu deneysel otoimmün ensefalomiyelit hayvan modelinde gösterilmiştir. Deneysel otoimmün ensefalomiyelit hayvan modelinde, Nlrp3-eksikliği olan farelerin hastalık şiddetinde azalma ve periferik lenfoid dokularda ve omurilikte Th1 ve Th17

hücrelerinin azaldığı görüldü[88].

Benzer şekilde, cuprizone ile indüklenen bir demiyelinizasyon modelinde, Nlrp3 geni ekspresyonu önemli derecede upregüle edildi ve Nlrp3 eksik fareler gecikmiş demiyelinizasyon ve oligodendrosit kaybı gösterdiği görülmüştür[89].

2.1.7. Klinik 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 [90, 91]. 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 [92].

Duyusal Semptomlar

Multipl skleroz hastalarında en çok tanımlanan semptomlar duyusal belirtilerdir. Bu belirtiler; bedenin herhangi bir bölgesinde karıncalanma, batma, yanma, iğnelenme, hissizlik, küntleşme şeklinde tariflenen rahatsızlık hissini içerir. Bu yakınmalara karşılık gelen objektif duyusal bulgular muayenede saptanmayabilir ve günlerce, haftalarce ya da aylarca devam edebilir.

Kalıcı duyu kusuru ise; çoğunlukla alt ekstremite distallerinde derin duyu kusuru şeklinde olur. Alt ekstremitelerin distallerinde vibrasyon duyusunda azalma, hastalığın erken evrelerinde tek bulgu olabilir.

Lhermitte belirtisi, başın öne fleksiyonu ile birlikte elektriklenme hissi, ağrı, iğnelenme şeklinde tanımlanır ve MS'te oldukça sıktır[10, 93].

Motor Semptomlar

Dizabilite kortikospinal, kortikobulber traktların tutulumu, serebellar ve duyusal yollardaki patolojilerin birlikteliği ile ortaya çıkar. En sık rastlanan motor belirti ekstremitelerde kuvvet kaybıdır. Hastalarda paraparezi/pleji, hemiparezi/pleji,

kuadriparezi/pleji, spastisite, ağrılı spazm ve kramplar, klonus, huzursuz bacak sendromu ve düşük ayak görülebilir[94].

Görsel Semptomlar

MS hastalarında optik nörit, diplopi, nistagmus, oküler dismetri, internükleer oftalmopleji (İNO), afferent pupil defekti görülebilir.

Optik nörit (ON), MS'te başlangıç belirtileri arasında sık görülebilen belirtilerden biri olup; bir gözde ani görme kaybı ve ağrı ile birlikte genellikle tek taraflı başlar. Bu durum etkilenen gözde total görme kaybına dek ilerleyebilir. Görme korunduğunda monookuler bulanıklaşma, santral veya parasantral skotom ve renkli görme bozukluğu olur [94, 95] .

Nistagmus en sık görülen göz hareket bozukluğu olup beyin sapı ve serebellar tutulumu düşündürür. Göz hareket kısıtlılığı ve diplopi III, IV ve VI. kraniyal sinirlerin etkilenmesine bağlı olarak gelişir. MS seyrinde görülen en karakteristik bulgulardan biri olan İNO, ipsilateral medial longitudinal fasikül (MLF) lezyonunda addüksiyon kısıtlılığı ve abdüksiyondaki gözde nistagmus görülmesidir. Bilateral İNO özellikle gençlerde MS için tipik bir bulgudur[96, 97].

Serebellar semptomlar

Gövde ataksisi, ekstremite ataksisi, ardı sıra hareketlerde bozulma, tremor, dizartri, nistagmus, titubasyon MS'te sık görülen serebellar semptomlardandır ve yaşam kalitesini bozarlar.

Spinal kord belirtileri

MS tanısı alan hastaların çoğunda spinal kord tutulumuna bağlı bulgulara rastlanır. Her iki alt ekstremitede artmış tonusla birlikte spastik paraparezi, artmış tendon refleksleri ve iki taraflı plantar ekstansör cevap, mesaneye ait fonksiyon bozuklukları sık rastlanılan bulgulardır.

Otonomik bulgular

Hastalarda büyük oranda mesane, barsak fonksiyonlarının etkilendiği bildirilmektedir [2, 98, 99]. Detrusor hiperrefleksi, hipokontraktilitesi ve sfinkter

dissinerjisine bağlı yetişememe, sık idrar yapma, damlama şeklinde üriner fonksiyon bozukluğu meydana gelir ve genellikle kalıcıdır [100].

Barsak fonksiyon bozukluğu ise sıklıkla konstipasyon olarak karşımıza çıkar. Üriner disfonksiyona kıyasla daha nadir olup hastaların yarısında görülmektedir.

Cinsel işlev bozukluğu yaygındır. Erkeklerde libido azalması ve erektil disfonksiyon, kadınlarda vajinal kuruluk ve libido azalması şeklinde ortaya çıkar[101].

Paroksismal semptomlar

Hastalığın seyrinde fasiyal spazmlar, blefarospazm, trigeminal nevralji, Lhermitte bulgusu, akinezi, tonik spazmlar, dizartri, ataksi, nistagmus, yüzde miyokimi, narkolepsi, epileptik nöbetler, sensorimotor nöbetler, Uthoff fenomeni gibi paroksismal bulgular olabilir [102, 103].

Yorgunluk (fatigue)

Hastaların %84'ünde önemli bir yakınma olarak belirtilmektedir. Yorgunluk, primer olarak hastalığın kendisine bağlı santral nedenli olabileceği gibi depresyon, noktüri ve spazmlara bağlı uyku düzensizliği gibi sekonder nedenlere bağlı olarak da gelişebilmektedir. Yorgunluk sıcakta, nemli ortamlarda ve öğleden sonra daha da kötüleşir[95].

Kognitif Bozukluklar

MS hastalarının %60'ında değişik düzeyde kognitif bozulma görülebilir. Sıklıkla bellek bozulması, dikkatsizlik, kavramları özetlemede ve soyutlamada güçlük görülür [104].

Hastalığın süresi, gidişi, fiziksel özürlülük, depresyon, tedavide kullanılan ilaçların olası etkileri, MRG' deki lezyon yükü ve lokalizasyonu mental değişikliklerden sorumlu olabilir. Vakaların yaklaşık %50'sinde görülen demansiyel semptomlar progresif formlarda daha belirgindir [105].

Duygudurum Bozuklukları

Duygudurum bozuklukları, MS'de normal populasyondan daha sık görülür. Anksiyete ve depresyon öncü tablolardır, kortikobulber liflerin kesilmesi nedeniyle anlamsız ağlama, daha nadir olarak da gülme atakları görülebilir [2, 98].

Depresyon ve anksiyete en sık görülen psikiyatrik tablo olmasına karşın psikoz, öfori gibi belirtiler eşlik edebilir. Nöropsikiyatrik belirtiler ile demiyelinizan plakların lokalizasyonu ve sayısı arasında pozitif korelasyon tanımlanmaktadı.[106, 107]

2.1.8. Klinik Seyir

Multipl skleroz (MS)'in doğal gidişi oldukça geniş bir yelpazededir. Yine de 3-4 ana kategoride incelenmesi genel olarak kabul görmüştür.

Klinik izole sendrom (KIS)

İzole optik nöropati, medulla spinalis tutulumu, beyin sapı sendromu, daha az sıklıkla hemisferik tutulum şeklinde klinik bulgu vererek ortaya çıkan, MR'da MS'i düşündürten semptomatik ya da asemptomatik (sessiz) lezyonların gözlendiği, merkezi sinir sisteminin enflamatuvar-demiyelinizan doğada etkilendiği ilk nörolojik tablo KİS olarak adlandırılmaktadır[8].

Radyolojik İzole Sendrom (RİS)

Rastlantısal olarak saptanan aşağıdaki özelliklerde SSS beyaz cevher lezyonların görülmesi ve bu lezyonları açıklayacak nörolojik bulguların olmaması radyolojik izole sendrom olarak tanımlanır.Bu lezyonlar;

- Korpus kallozumu tutan ya da tutmayan ovoid, iyi sınırlı, homojen görünümlü lezyon,
- SSS' de yayılım açısından Barkhoff kriterlerini karşılayan ve >3 mm T2 hiperintens lezyon,
- SSS beyaz cevherde vasküler patolojiye uymayan lezyonlardır [8]

Relapsing Remitting MS (RRMS)

Atak ve yatışma dönemleriyle giden MS olgularını kapsar. Ataklardan kalan sekellerin birikimi ile özürlülük ilerleyebilir ancak ataklar haricinde özürlülükte süregen bir ilerleme söz konusu değildir[108]. Ataklar ateşin olmadığı bir dönemde 24 saati aşan, sıklıkla günler, haftalar süren ve tam ya da kısmi iyileşme ile sonuçlanan akut ya da subakut başlangıçlı bir ya da birden fazla nörolojik işlev kaybının görüldüğü epizodlardır[109-112].

Sekonder Progresif MS (SPMS)

İkincil ilerleme gösteren MS kliniği, RRMS olgularının çoğunun geçiş gösterdiği bu fazda özürlülük ataklardan bağımsız bir biçimde de ilerleme göstermektedir[108]. Relapslar, minör remisyonlar ve platolar bazen gözlenebilir[109-112].

Primer Progresif MS (PPMS)

Başlangıçtan itibaren özürlülüğün ilerleyici seyir gösterdiği MS olgularını kapsar. Bazen platolar ya da geçici hafif iyileşme dönemleri görülebilir[109-112].

Relapsing progresif multipl skleroz (RPMS)

Gerek sekonder progresif MS zemininde, gerekse başlangıçtan itibaren progresif seyir gösteren olguların az bir kısmında, süperimpoze ataklar gözlenebilir, bu olgular progresif relapsing (ya da relapsing progresif) olarak isimlendirilebilmekle birlikte, bu tür gidiş aslında son iki temel profilin deviasyonu olarak da değerlendirilebilmektedir[113-115].Ancak A.B.D. Ulusal Multipl Skleroz Derneği bunu da ayrı bir form olarak kabul etmiştir[116].

Progresif tabir edilen olgulardaki nörolojik defisitlerde ilerleme durumu kalıcıdır ve bu ilerleme 6, hatta McDonald kriterlerine göre 1 yıllık süreci kapsamalıdır[115].

Benign multipl skleroz

Hastaların %20'sinde iyi huylu gidiş söz konusudur. Bu tabloda ilk belirtiler başladıktan 10 yıl sonra hastalarda tam iş gücü mevcut olup bağımsız hareket edebilmektedirler. Bu hastalar MS nedeni ile kısıtlanmazlar. Yalnızca hafif belirtiler ile tüm hayatlarını geçirebilirler. Ortalama ilk beş yılı iyi huylu geçiren hastalarda sonraki yıllar için iyi gidiş beklentisi yüksek orandadır.

Tanımlamalar değişken olup, ilk 10 yıl içerisinde EDSS skoru 3 ve altında olan vakalar için bu terim kullanılmaktadır[8].

2.1.9. Multipl Skleroz Tanı Kriterleri

MS tanısı öncelikle klinik bir tanıdır, öyküye ve muayeneye dayanmaktadır. Tanı için;

- Tıbbi öykü
- Nörolojik muayene
- Görüntüleme/MRG
- BOS tetkiki
- Uyarılmış potansiyeller, VEP yapılabilmektedir.

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 oligoklanal 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. Tanıyı desteklemek için görsel uyarılmış potansiyeller tetkiki yapılarak optik sinir işlevleri hakkında bilgi edinilir. Gerekli durumlarda beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyeller tetkiki ve somatosensoriyal uyarılmış potansiyel tetkikleri de yapılır[117]MS tanısı için 1950'lerden beri tanı kriterleri oluşturulmuştur[118, 119].

Tablo 1: Poser kriterlerine göre MS klasifikasyonu (1983)[120]

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

***Paraklinik bulgu:** MRG veya nörofizyolojik testlerle tespit edilen anormal bulgu
****BOS bulgusu**: Ig G indeksi artışı veya Oligoklonal bant varlığı

2001'de McDonald ve ark. tarafından Poser kriterlerinin MRG ile desteklenmesi sonucu McDonald kriterleri ortaya konmuştur [121]. Ancak Mc Donald kriterlerinin de özellikle primer progresif multipl skleroz (PPMS) tanısında bazı tanı güçlüklerine yol açması nedeniyle 2005 yılında gözden geçirilerek tekrar yayınlanmıştır [122]. Kesin PPMS tanısı için BOS, MRG ve VEP (visuel evoked potansiyel) anormallikleri ve bunlarla beraber en az bir yıl içinde klinik progresyonun olması veya zaman içinde MRG görüntülemesinde lezyonların dağılımının gösterilmesi gereklidir [123].

Tablo 2: 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 veya iki veya daha fazla MRG bulgusu ile pozitif BOS bulguları veya farklı tarafı tutan atağı bekle
1 atak	2 veya daha fazla	MRG takipleri veya ikinci klinik atak
1 atak monosemptomatik; klinik izole sendromlar	1	MRG bulguları veya iki veya daha fazla MRG bulgusu ile pozitif BOS bulguları ve MRG takipleri veya ikinci klinik atak
0 başlangıçtan itibaren progresyon	1	Pozitif BOS ve MRG bulguları, 1. Beyinde 9 veya daha fazla T2 lezyonu veya 2. omurilikte 2 veya daha fazla lezyon veya 3. beyinde 4-8 + omurilikte 1 lezyon veya 4.Anormal VEP bulgusu ile birlikte 4-8 beyin lezyonu veya beyinde 4 den az lezyon+omurilikte 1 lezyon ve MRG kontrolü ve 1 yıl progres

Son tanı kriterleri 2010 yılında revize edilmiş olup McDonald 2010 kriterleri olarak bilinmektedir [124].

Tablo 3: Mc Donald Kriterleri (2010)

Atak sayısı	**Objektif lezyon**	**Tanı için ilave bilgiler**
2 veya daha fazla	2 veya daha fazla	İlave test gerekmiyor
2 veya daha fazla	1	Alanda yayılım kriterlerini karşılayan MR bulgusu veya farklı tarafı tutan atağı bekle
1 atak	2 veya daha fazla	MRG takipleri veya ikinci klinik atak
1 atak monosemptomatik; klinik izole sendromlar	1	Alanda yayılım veya farklı bölgeyi tutan yeni atak bekle ve zamanda yayılım veya ikinci klinik atağı bekle
0 başlangıçtan itibaren progresyon	1	1 yıllık progresyon ve aşağıdakilerden ikisi olmalı -MS için karakteristik bölgede 1 ya da daha fazla T2 lezyonu -Spinal kord'da 2 veya daha fazla T2 lezyonu -Anormal BOS

Tanı kriterleri MS'in yerde ve zamanda yayılımını gösterme temeline dayanmaktadır. Yerde yayılım multifokaliteyi, örneğin optik sinir tutulumunun ve piramidal tutulumun olmasını; zamanda yayılım ise zaman içinde atakların oluşunu veya progresyonu, örneğin 6 haftada düzelen optik nöropatisi olan bir hastada 2 yıl sonra 2 hafta süren sol yüzde uyuşma olmasını tanımlamaktadır.

MS tanısını destekleyen beyin MRG bulgularının zaman ve mekan içerisindeki dağılımlarında Barkhof ve arkadaşları ile Tintore ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar esas alınmıştır[125, 126]. MS tanısı için yerde ve zamanda yayılımı kriterleri klinik olarak karşılanmıyor ise MRG ile göstermek gerekmektedir[117].

Tablo 4: MS'de MRG kriterleri (Barkoff, Tintore) (alan içinde dağılım)

4 ana özelligin 3'ünün bir arada olması gerekir.
1. Bir adet kontrast tutan lezyon veya T2 ağırlıklı kesitte dokuz adet hiperintens lezyon
2. En az bir infratentorial lezyon
3. En az bir juksta-kortikal lezyon
4. En az üç periventriküler lezyon
Not: Bir omurilik lezyonu bir beyin lezyonu ile yer değiştirebilir (55) .

Tablo 5: MRG Takip kriterleri (zamansal 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.
(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.

MS şüphesi taşıyan hastalara beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde IgG oligoklonal bant (OKB), IgG indeksi, beyaz küre sayımının yapılması önerilmektedir. OKB kesin tanı almış olguların %85-90'ında gösterilmiştir. Laboratuar destekli MS tanısı da IgG oligoklonal bant varlığına dayanmaktadır [120]. OKB hastalığın aktivitesi ve progresyon ile ilişkili değildir ve bir kez geliştiğinde kaybolmadan devam eder. OKB IgG artışından daha sensitiftir [125, 127]. MS' de IgG indeksinde (>0,7) ve IgG sentez hızında (>3.3mg/24saat) artışlar olur. Ig G indeksi aşağıda yazılı formülle hesaplanır [127].

BOS IgG / BOS albumin

IgG indeksi= ---------- > 0,7

Serum IgG / serum albumin

Uyarılmış potansiyeller (UP) patolojinin yerini, duyu yollarında ileti hızını ölçerek saptamaya çalışır. Görsel uyarılmış potansiyeller (visual evoked potential: VEP), somatosensorial uyarılmış potansiyeller (SEP), beyinsapı işitsel potansiyeller (BAEP) ve transkranial magnetik stimulasyonla uyarılmış potansiyeller MS'li hastalarda kullanılan uyarılmış potansiyellerdir. Bunlar arasında 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 [128].

2.1.10.Ayırıcı Tanı

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 (Tablo 6) [129].

Tablo 6: Multipl Sklerozun Ayırıcı Tanısı

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

2.1.11.Tedavi

Atak Tedavisi

Mc Donald MS tanı kriterlerinde atak 'MS hastalığında inflamatuar ve demyelinizan nedenlerden kaynaklanan, yeni nörolojik bulguların saptandığı, kötüleşme dönemi' olarak tanımlanır[121].Atak belirtileri en az 24 saat sürmeli ve vücut sıcaklığında artışa neden olarak klinik kötüleşmeye yol açacak enfeksiyon gibi psödoatak nedenleri dışlanmalıdır. Paroksismal belirtiler (tonik spazmlar ya da trigeminal nevralji gibi) 24 saatten uzun süreli epizotlar şeklinde ortaya çıktıklarında atak akla gelmelidir[130]. Atakların çoğunluğu büyük oranda düzelme eğiliminde olmasına rağmen, özellikle hastalığın erken evrelerinde gözlenen yetersiz iyileşme geri dönüşsüz nöro- lojik tutulumun ve özürlülüğün belirleyicisi olabilir[92, 116, 131].

MS ataklarında glukokortikoid tedavisi MS tedavi stratejilerinin belirlenmesi amacı ile oluşturulmuş Kuzey Amerika ve Avrupa Nöroloji Federasyonu (EFNS) tarafından ilk seçenek tedavi olarak önerilmektedir[132-134].Diğer tedaviler plazmaferez ve IVIG(İntra venöz immunglobulin)'dir[134].

Koruyucu Tedaviler

İmmunmodulatuvar tedaviler (IMT)

İmmunmodulatuvar tedaviler (IMT) hastalık seyrini yavaşlatan, özürlülüğü geciktiren tedavilerdir.Sınıf I çalışmalarla RRMS'de atak sıklığını ve MR'da yeni lezyonların gelişimini azaltması nedeniyle, interferon beta ve glatiramer asetat, hastalık seyrini değiştirici ilk basamak tedavi olarak kabul edilmiştir.[135]

Monoklonal antikorlar

Natalizumabnötrofiller dışında tüm lökositlerin yüzeylerinde bulunan integrin VLA-4 adezyon kompleksini bloke ederek etki gösteren;alemtuzumabT ve B lenfositler üzerinde yoğun olarak bulunan CD52 proteinini seçici olarak hedef alan; daclizumabIL-2 reseptörünün alfa alt ünitesine CD25 proteinine bağlanarak aktive olmuş T hücrelerinin etkinliğini azaltan; rituksimab, okrelizumab ve ofatimumab ise

B hücreleri üzerinde bulunan CD20 molekülüne karşı reaksiyon göstererek etkisini oluşturanmonoklonal antikorlardır[51, 136, 137].

İmmunsupresif tedaviler

SiklofosfamidDNA'ya bağlanarak mitoz ve hücre replikasyonunu engelleyen; metotreksat folat analogu dihidro folat redüktaz inhibitör görevi yapan; azatioprinpürin antagonisti olarak işlevini yerine getiren; mitoksantronDNA sarmallarını kırarak DNA tamirini inhibe ederek fonksiyon gösteren multipl sklerozda kullanılan immunsupresif tedavilerdir[138].

Oral Tedaviler

Fingolimod lenfositlerde bulunan sfingozin reseptörlerine bağlanarak işlev gören; teriflunomid ise dihidrorotat enzimini geri dönüşümlü olarak inhibe ederek etki gösteren multipl skleroz tedavisinde kullanılan oral tedavilerdir.[139]

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Grubu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniğinde takip edilen 18 KİS, 19 RRMS ve 20 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.18 KİS, 19 RRMS ve 20 sağlıklı kontrol serum ve BOS kullanıldı. KİS ve MS grubu olgularının hastalık başlangıç yaşı, geçirmiş olduğu atak sayısı, serum/BOS örneği alındığı sırada yapılan kranyal MR incelemesinde saptanan lezyon sayısı, oligoklonal band pozitifliği ve EDSS skorları kaydedildi. Sağlıklı BOS'lar başağrısı yakınması ile gelen, nörolojik ve sistemik muayenesi normal olan, kranyal MR, tam kan sayımı ve geniş biyokimya incelemelerinde özellik olmayan, BOS hücre, glikoz, protein değerleri normal olan ve non-steroid anti-inflamatuar tedavi ile başağrısı geçip tekrarlamayan olgulardan alındı (Tablo 7).

Tablo 7: Klinik izole sendromlu (KIS) hastalar, multipl skleroz (MS) hastaları ve sağlıklı kontrollerin (SK) klinik ve demografik özellikleri

	KIS (n=18)	**MS (n=19)**	**SK (n=20)**	**p değeri**
Cinsiyet: Kadın/Erkek	10/8	12/7	11/9	0.850*
Ortalama yaş±SD	26.4 ± 7.9	29.9 ± 7.1	28.6 ± 6.3	0.512**
Ortalama hastalık süresi±SD	-	5.9 ± 1.3	-	-
Atak sayısı	1.0 ± 0.0	6.4 ± 3.1	-	Uygulanamaz
MR görüntülemede lezyon sayısı	1.8 ± 1.0	7.1 ± 1.9	-	<0.001***
Oligoklonal bant (+) hasta sayısı (patern 2 veya 3)	10	13	-	0.640*
EDSS skoru	1.7 ± 0.7	3.1 ± 1.0	-	<0.001†

EDSS, expanded disability status scale, SD, standart deviasyon. Sayısal değerler ortalama ±standart deviasyon şeklinde ifade edilmiştir.

*, ki-kare testi; **, ANOVA; ***, Student t-testi; †, Mann-Whitney U testi.

Olguların tamamından saat 8.00-10.00 arasında serum ve BOS örneği alındı. BOS örneği alındığı sırada olguların tümü remisyondaydı ve hiçbiri kortikosteroid tedavisi altında değildi. KİS olgularının örnekleri ilk ataklarından kısa süre sonra, steroid tedavisinin tamamlanıp remisyona girdiği dönemde toplandı. Örnekler alikotlandı ve -80C derin dondurucuda test edilene kadar saklandı. Serum veBOS örneklerinde perisit ilişkili parametreler olan NLRP1, NLRP3, ADAM15, TIMP3, PDGFbb ve MMP9 düzeyleri ölçüldü. Bu ölçümler ELISA yöntemi ile üretici firmanın talimatları doğrultusunda yapıldı (Abcam, Cambridge, İngiltere) ve her örnek için ("optical density") OD değerleri elde edildi. Standart protein solüsyonları

ile oluşturulan standart eğrisinden yararlanılarak OD değerleri konstantrasyon değerlerine pg/ml olarak çevrildi.

İstatistik

Çalışmaya dahil edilen olguların demografik ve klinik özellikleri ki-kare, Student t-testi, ANOVA ve Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Serum ve BOS'da ölçülen perisit kaynaklı moleküllerin düzeyleri ise ANOVA veya t testi ile karşılaştırıldı. Korelasyon çalışmaları parametrik ve non-parametrik değerler için sırasıyla Pearson ve Spearman yöntemleri ile gerçekleştirildi. $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Klinik ve demografik özellikler

KİS, MS ve sağlıklı kontrollerin yaş ve cinsiyetleri arasında anlamlı fark saptanmadı. MS olgularının hastalık süresi, atak sayısı, kranyal lezyon sayısı ve EDSS skorları beklendiği üzere KİS olgularınınkinden fazlaydı. KİS ve MS gruplarının OKB pozitiflik oranları arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Serum ve BOS ölçümleri

KİS, RRMS ve sağlıklı kontrol olgularının ELISA yöntemi ile gerçekleştirilen ölçümleri sonucunda serum TIMP3 ($p=0.302$), PDGFbb ($p=0.339$), ADAM15 ($p=0.453$), MMP9 ($p=0.310$), NLRP1 ($p=0.369$) ve NLRP3 ($p=0.241$) değerleri arasında Student t testi ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. BOS örneklerinde yapılan ölçümlerde ise, ANOVA yöntemi ile yapılan değerlendirme sonucunda, KİS ve RRMS olgularının TIMP3 ($p=0.010$), PDGFbb ($p=0.022$), ADAM15 ($p=0.018$), MMP9 ($p=0.039$), NLRP1 ($p=0.031$) ve NLRP3 ($p=0.027$) değerlerinin sağlıklı kontrol olgularının değerlerinden anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Tukey'in post hoc testi ile yapılan ikili grup karşılaştırmalarında sağlıklı kontrol ve hasta grupları arasında anlamlı fark saptanırken (tüm parametreler için $p<0.05$), KİS ve RRMS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tüm parametreler için $p<0.05$).

Korelasyon çalışmaları

KİS ve RRMS olgularının serum ve BOS örneklerinde ölçülen TIMP3, PDGFbb, ADAM15, MMP9, NLRP1 ve NLRP3 düzeyleri ile olguların yaş, hastalık süresi, atak sayısı, MR lezyon sayısı ve EDSS skorları arasında olabilecek olası korelasyonların ortaya çıkarılabilmesi amacıyla Pearson (EDSS dışı parametreler için) ve Spearman (sadece EDSS için) testlerine başvuruldu. Bu değerlendirme sonucunda KİS ve RRMS olgularının perisit kaynaklı moleküllerinin serum ve BOS düzeyleri ile klinik ve demografik özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı (tüm karşılaştırmalar için $p>0.05$).

OKB pozitif ve negatif olguların karşılaştırılması

Perisitlerden salgılanan mediyatörlerin OKB oluşumuna olan etkilerinin araştırılması amacıyla Student t-test ile yapılan istatistiksel incelemede, OKB pozitif ve OKB negatif RRMS olgularının serum TIMP3 (p=0.172), PDGFbb (p=0.173), ADAM15 (p=0.143), MMP9 (p=0.139), NLRP1 (p=0.169) ve NLRP3 (p=0.308) değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. RRMS olgularının BOS örneklerinde yapılan ölçümlerinde ise TIMP3 (p=0.425), ADAM15 (p=0.499) ve MMP9 (p=0.161) değerleri arasında Student t-test ile anlamlı fark saptanmazken, PDGFbb (p=0.025), NLRP1 (p=0.043) ve NLRP3 (p=0.017) değerlerinin OKB pozitif olgularda anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi.

5. TARTIŞMA

Nörovasküler birimin önemli bir bileşeni olan ve endotel hücreleri arasındaki sıkı bağların geçirgenliğini düzenleyen perisitlerin SSS'nin inflamatuar ve infeksiyöz hastalıklarının gelişiminde oynadığı önemli rol gün geçtikçe daha iyi anlaşılmaktadır [140]. Bu kapsamda perisitlerin MS fizyopatolojisinde önemli yeri olduğunu ve perisit işlevlerinin bozulmasının myelin yıkımını kolaylaştırıp, yeniden yapımını zorlaştırdığını gösteren bulgular yayınlanmıştır. Perisit işlevleri azalmış olan "NG2 null" fare soyunda lokal lisolesitin enjeksiyonu ile omurilikte oluşturulan demyelinizan lezyonların yabanıl tip farelere göre daha büyük olduğu ve daha geç iyileştiği gösterilmiştir. Önemli olarak perisit işleyişini güçlendiren prostasiklin inflamatuar demyelinizan lezyonların iyileşmesini hızlandırmakta ve bu lezyonlara bağlı olarak gelişen kas zaafının düzelmesini sağlamaktadır [141, 142].

KBB geçirgenliğinin artması ve bunun sonucu olarak nöronların nörotoksik hümoral ve hücresel mediyatörlerin olumsuz etkisine açık hale gelmesi MS fizyopatolojisinin önemli bir bileşenidir [143]. KBB'nin bütünlüğü astrosit, endotel hücreleri ve perisitlerden oluşan nörovasküler birim tarafından sağlanır [144]. Glial hücrelerin ve endotelyal inflamasyonun KBB yıkımına ve MS patogenezine olan etkileri geniş bir şekilde çalışılmış olmakla birlikte [143], perisitlerin aktif demyelinizan plak oluşumu üzerine olan etkileri ile ilgili bilgilerimiz çok sınırlıdır. Perisit işlev bozukluğu KBB yıkımına sebep olan MMP9 gibi çeşitli inflamatuar mediyatörlerin salınmasına sebep olmaktadır [144]. Diğer yandan perisit kaynaklı PDGFbb-PDGF reseptör sinyal yolağının KBB bütünlüğünün korunmasında önemli yeri olduğu bilinmekte [145] ve MMP9 ve ADAM15 gibi metalloproteinazlarla TIMP3 gibi doku kaynaklı metalloproteinaz baskılayıcılarının etkileşimi perisit işlevlerini ve KBB geçirgenliğini düzenlemektedir [146, 147]. Ayrıca perisit ve endotel hücrelerinde üretilen PDGFbb, MMP9, TIMP3, NLRP1, NLRP3 ve ADAM15 gibi çeşitli mediyatörlerin MS fizyopatolojisinde rol oynadığı ve MS lezyonlarında yüksek düzeyde ifade edildiği gösterilmiştir[148-150]. Perisit işlevlerinin KBB bütünlüğü ve nörovasküler birim işlevlerinde giderek anlaşılmakta olan önemi perisit kaynaklı mediyatörlerin MS için biyobelirteç ve tedavi hedefi olarak kullanılmasını gündeme getirmiştir.

MS ile ilişkisi gösterilmiş perisit kaynaklı proteinlerin KİS ve RRMS olgularındaki serum ve BOS düzeylerinin incelendiği bu çalışmada, KİS, MS ve sağlıklı kontrol olguları arasında serum PDGFbb, MMP9, TIMP3, NLRP1, NLRP3 ve ADAM15 düzeyleri açısından anlamlı farklılık olmadığı gözlendi. Bu bulgu söz konusu perisit proteinlerinin serum düzeylerinin biyobelirteç olarak öneminin olmadığını düşündürdü. Aynı moleküller BOS örneklerinde incelendiğinde ise PDGFbb, MMP9, TIMP3, NLRP1, NLRP3 ve ADAM15 düzeylerinin KİS ve MS olgularında sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek olarak saptandı. Ancak, KİS ve MS olgularının BOS düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu. Sonuçlarımızla uyumlu olarak MS ve KİS olgularının MMP9 düzeyleri arasında fark olmadığı önceki bir çalışmada bildirilmiştir[151]. Bu sonuçlar MS olgularında perisit kökenli proteinlerin intratekal düzeylerinin arttığı yönündeki görüşleri desteklemektedir. KİS ve MS olguları arasında fark saptanmaması ise perisit işlevlerindeki değişikliğin ilk klinik atağın öncesinde gerçekleşmeye başladığını göstermektedir. Bu sebeple çalışmamızda incelediğimiz perisit parametrelerinin KİS-MS dönüşümünü ön görmek amacıyla bir biyobelirteç olarak kullanılması mümkün görünmemektedir.

Ek olarak çalışmamızda incelenen perisit kökenli proteinlerin serum ve BOS düzeyleri ile hastalık süresi, özürlülük düzeyi ve atak sayısı gibi klinik parametreler arasında korelasyon saptanamaması perisit işlevlerinin MS'in klinik seyri üzerine önemli bir etkisi olmadığını düşündürmektedir. Bununla beraber perisit-MS ilişkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için hayvan modellerinin de kullanıldığı ileri işlevsel çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

Çalışmamızın önemli bir sonucu OKB saptanan RRMS olgularının BOS örneklerinde PDGFbb, NLRP1 ve NLRP3 düzeylerinin OKB saptanmayan olgulara göre daha yüksek saptanmasıdır. Bu bulgu perisit kökenli mediyatörlerin henüz bilinmeyen bir mekanizma ile OKB gelişimini kolaylaştırdığını düşündürmektedir. OKB oluşumunun intratekal kompartmanda biriken B lenfositler tarafından üretilen antikorlara bağımlı olduğu düşünülmektedir [152]. Perisitlerden salgılanan çeşitli moleküllerin KBB geçirgenliğini değiştirerek B lenfosit geçişini kolaylaştırmaları ve bu sayede OKB'yi oluşturan IgG moleküllerinin BOS'da birikimini arttırıyor olmaları mümkündür. PDGFbb'nin perisit rejenerasyonu ve KBB bütünlüğü

yönünde çalıştığı ancak PDGFbb'nin yüksek düzeylerinin paradoksal biçimde perisit ölümüne de sebep olabildiği bildirilmiştir [145]. NLRP1 ve 3 temel inflamazom yolak faktörleridir ve bu iki faktörün aktivasyonunun çeşitli proinflamatuar sitokinlerin salgılanmasına yol açtığı bilinmektedir. MS olgularında NLRP1 ve NLRP3 üretimi artmakta ve immünomodulatuar tedaviyle bu iki molekülün ifade düzeyleri azalmaktadır [153, 154] Perisitler tarafından da ifade edildiği bilinen NLRP1 ve NLRP3'ün B lenfositlerinin BOS ve beyin parenkiminde sağkalımını arttıracak sitokinleri de salgıladığı gösterilmiştir [153]. Bu sebeple OKB pozitif hastalarda NLRP1 ve NLRP3 düzeylerinin artmış olması beklenen bir bulgudur.

OKB pozitifliği MS'de sık rastlanan bir bulgu olmakla beraber pek çok MS olgusunda saptanmamaktadır. OKB saptanan ve saptanmayan olguların fizyopatolojik farklılıkları üzerine yapılmış çok az sayıda çalışma vardır. OKB'nin artmış lezyon yükü ve özürlülükle olan ilişkisi iyi bilinmektedir. Sonuçlarımız perisit işlev bozukluğu ve buna bağlı gelişen KBB bozukluğunun OKB oluşumu altında yatan faktörlerden biri olabileceğini düşündürmektedir.

Perisitler tarafından salgılanan ve aralarında çeşitli kemokin, sitokin ve adezyon moleküllerinin de bulunduğu farklı mediyatörler de bulunmaktadır [144]. Ancak bu mediyatörler çok farklı hücre tipleri tarafından salgılandığından düzeyleri spesifik olarak perisit işlevlerini yansıtmamaktadır. Çalışmamızda düzeyleri ölçülen proteinler ise ağırlıklı olarak perisitler tarafından salgılanmakla beraber TIMP ve ADAM moleküllerinin endotel hücreleri tarafından ve NLRP1 ve NLRP3'ün glial hücreler tarafından da salgılandığı bilinmektedir [144]. Sadece perisit işlevlerini gösteren bir hümoral faktör bulunmaması perisit temelli biyobelirteç çalışmalarında önemli bir sorundur. Bu bağlamda perisitlerin işaretlendiği in vivo görüntüleme yöntemlerinin kullanıldığı deney hayvanı çalışmaları daha yol gösterici olabilir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak bu öncü çalışmada perisit kaynaklı bazı faktörlerin MS olgularının BOS örneklerinde yükseldiğini ve bu eğilimin ilk MS atağı ve belki daha bile öncesinde gerçekleştiğini gösterdik. Bazı perisit faktörlerinin OKB oluşumunda rol oynuyor olabileceği yönünde de kanıtlar sunduk. Bulgularımız perisitlerin MS patogenezinde sınırlı da olsa bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Nörovasküler birimin ve endotelyal inflamasyonun MS fizyopatolojisindeki yerinin daha iyi anlaşılabilmesi için spesifik olarak perisit işlevlerini değerlendiren yenilikçi yöntemlere gereksinim bulunmaktadır.

REFERANSLAR:

1. Kumral, K. and N. Oktar, *Ege Üniversitesi Nöroloji Bilimler Dergisi MS Özel sayısı.* Cilt. **11**: p. 3-4.
2. Ropper AH, B.R., *Multiple Sclerosis and Allied Demyelinative Diseases.* , in *Adams and Victor's Principles of Neurology.*, M. Hill, Editor. 2005. p. 771-796.
3. Compston, A., H. Lassmann, and I. McDonald, *The story of multiple sclerosis.* McAlpine's Multiple Sclerosis. 3rd ed. London: Churchill Livingstone, 1998.
4. SA., S., *Demyelinating Diseases*, in *Merritt's Texbook of Neurology*. 2005. p. 941-961.
5. Weinshenker, B.G., et al., *The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study.* Brain, 1989. **112**(1): p. 133-146.
6. Mayr, W., et al., *Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Olmsted County, Minnesota, 1985–2000.* Neurology, 2003. **61**(10): p. 1373-1377.
7. Rotstein, Z., et al., *Perspectives in multiple sclerosis health care: Special focus on the costs of multiple sclerosis.* Autoimmunity reviews, 2006. **5**(8): p. 511-516.
8. Karabudak, R., N. Işık, and A. Siva, *Multiple Sklerozda Tanı ve Tedavi Kılavuzu.* Ankara: Bilimsel Tıp yayınevi, 2009: p. 20095-20.
9. Oksenberg, J.R. and L.F. Barcellos, *The complex genetic aetiology of multiple sclerosis.* Journal of neurovirology, 2000. **6**(2): p. S10.
10. Kurtzke, J., N. Delasnerie-Lauprêtre, and M. Wallin, *Multiple sclerosis in North African migrants to France.* Acta neurologica scandinavica, 1998. **98**(5): p. 302-309.
11. Boru, U.T., et al., *Prevalence of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, Istanbul, Turkey.* Neuroepidemiology, 2006. **27**(1): p. 17-21.
12. Aloisi, F., et al., *Detection of Epstein–Barr virus and B-cell follicles in the multiple sclerosis brain: what you find depends on how and where you look.* Brain, 2010: p. awq223.

13. Ascherio, A. and K.L. Munger, *Epstein–Barr virus infection and multiple sclerosis: a review.* Journal of Neuroimmune Pharmacology, 2010. **5**(3): p. 271-277.
14. Lünemann, J.D., et al., *Elevated Epstein–Barr virus-encoded nuclear antigen-1 immune responses predict conversion to multiple sclerosis.* Annals of neurology, 2010. **67**(2): p. 159-169.
15. Bagert, B.A., *Epstein-Barr virus in multiple sclerosis.* Current neurology and neuroscience reports, 2009. **9**(5): p. 405-410.
16. Handel, A.E., et al., *An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis.* PloS one, 2010. **5**(9): p. e12496.
17. Ebers, G.C. and D. Dyment. *Genetics of multiple sclerosis*. in *Seminars in neurology*. 1998. © 1998 by Thieme Medical Publishers, Inc.
18. Fogdell, A., et al., *The multiple sclerosis-and narcolepsy-associated HLA class II haplotype includes the DRB5* 0101 allele.* HLA, 1995. **46**(4): p. 333-336.
19. Chao, M.J., et al., *HLA class I alleles tag HLA-DRB1* 1501 haplotypes for differential risk in multiple sclerosis susceptibility.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 2008. **105**(35): p. 13069-13074.
20. Weiner, H.L. and J.M. Stankiewicz, *Multiple sclerosis: Diagnosis and therapy*. 2012: John Wiley & Sons.
21. D'hooghe, M., et al., *Modifiable factors influencing relapses and disability in multiple sclerosis.* Multiple sclerosis, 2010.
22. 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.
23. Chen, Y., et al., *Anti–IL-23 therapy inhibits multiple inflammatory pathways and ameliorates autoimmune encephalomyelitis.* The Journal of clinical investigation, 2006. **116**(5): p. 1317-1326.
24. 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.
25. Röhn, T.A., et al., *Vaccination against IL-17 suppresses autoimmune arthritis and encephalomyelitis.* European journal of immunology, 2006. **36**(11): p. 2857-2867.
26. Touil, T., et al., *Pathophysiology of interleukin-23 in experimental autoimmune encephalomyelitis.* Drug News Perspect, 2006. **19**(2): p. 77-83.
27. Langrish, C.L., et al., *IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation.* Journal of Experimental Medicine, 2005. **201**(2): p. 233-240.
28. McGeachy, M.J. and D.J. Cua, *Th17 cell differentiation: the long and winding road.* Immunity, 2008. **28**(4): p. 445-453.
29. 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.
30. 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.

31. Stadelmann, C. and W. Brück, *Lessons from the neuropathology of atypical forms of multiple sclerosis.* Neurological Sciences, 2004. **25**: p. s319-s322.
32. van der Valk, P. and S. Amor, *Preactive lesions in multiple sclerosis.* Current opinion in neurology, 2009. **22**(3): p. 207-213.
33. ALTINTAŞ, A., *Multipl Sklerozun İmmunopatogenezi ve Patolojisi.* Turkiye Klinikleri Journal of Neurology Special Topics, 2009. **2**(2): p. 1-8.
34. Gay, F.W., *Early cellular events in multiple sclerosis: intimations of an extrinsic myelinolytic antigen.* Clinical neurology and neurosurgery, 2006. **108**(3): p. 234-240.
35. Daneman, R., *The blood–brain barrier in health and disease.* Annals of neurology, 2012. **72**(5): p. 648-672.
36. Gloor, S.M., et al., *Molecular and cellular permeability control at the blood–brain barrier.* Brain Research Reviews, 2001. **36**(2): p. 258-264.
37. Engelhardt, B. and R.M. Ransohoff, *Capture, crawl, cross: the T cell code to breach the blood–brain barriers.* Trends in immunology, 2012. **33**(12): p. 579-589.
38. Brightman, M.W. and Y. Kadota, *Nonpermeable and permeable vessels of the brain.* NIDA research monograph, 1993. **120**: p. 87-87.
39. VanTeeffelen, J.W., et al., *Endothelial glycocalyx: sweet shield of blood vessels.* Trends in cardiovascular medicine, 2007. **17**(3): p. 101-105.
40. Tilling, T., et al., *Expression and adhesive properties of basement membrane proteins in cerebral capillary endothelial cell cultures.* Cell and tissue research, 2002. **310**(1): p. 19-29.
41. Haj-Yasein, N.N., et al., *Glial-conditional deletion of aquaporin-4 (Aqp4) reduces blood–brain water uptake and confers barrier function on perivascular astrocyte endfeet.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 2011. **108**(43): p. 17815-17820.
42. Weiss, N., et al., *The blood-brain barrier in brain homeostasis and neurological diseases.* Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes, 2009. **1788**(4): p. 842-857.
43. Dalkara, T., Y. Gursoy-Ozdemir, and M. Yemisci, *Brain microvascular pericytes in health and disease.* Acta neuropathologica, 2011. **122**(1): p. 1.
44. Daneman, R., et al., *Pericytes are required for blood-brain barrier integrity during embryogenesis.* Nature, 2010. **468**(7323): p. 562-566.
45. Sato, Y., *Activation of Latent TGF-β at the Vascular Wall: Roles of Endothelial Cells and Smooth Muscle Cells (研究).*神戸大学医学部神緑会学術誌, 1995. **11**: p. 151-159.
46. 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.
47. Fabis, M.J., et al., *Loss of blood–brain barrier integrity in the spinal cord is common to experimental allergic encephalomyelitis in knockout mouse models.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 2007. **104**(13): p. 5656-5661.

48. 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.
49. Minagar, A., et al., *Serum from patients with multiple sclerosis downregulates occludin and VE-cadherin expression in cultured endothelial cells.* Multiple Sclerosis Journal, 2003. **9**(3): p. 235-238.
50. Waubant, E., *Biomarkers indicative of blood-brain barrier disruption in multiple sclerosis.* Disease markers, 2006. **22**(4): p. 235-244.
51. 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.
52. Haorah, J., et al., *Oxidative stress activates protein tyrosine kinase and matrix metalloproteinases leading to blood–brain barrier dysfunction.* Journal of neurochemistry, 2007. **101**(2): p. 566-576.
53. Leppert, D., et al., *Matrix metalloproteinases: multifunctional effectors of inflammation in multiple sclerosis and bacterial meningitis.* Brain research reviews, 2001. **36**(2): p. 249-257.
54. Lohmann, C., et al., *Tyrosine phosphatase inhibition induces loss of blood–brain barrier integrity by matrix metalloproteinase-dependent and-independent pathways.* Brain research, 2004. **995**(2): p. 184-196.
55. Sternlicht, M.D. and Z. Werb, *How matrix metalloproteinases regulate cell behavior.* Annual review of cell and developmental biology, 2001. **17**(1): p. 463-516.
56. Klein, T. and R. Bischoff, *Active metalloproteases of the A Disintegrin and Metalloprotease (ADAM) family: biological function and structure.* Journal of proteome research, 2010. **10**(1): p. 17-33.
57. Visse, R. and H. Nagase, *Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases.* Circulation research, 2003. **92**(8): p. 827-839.
58. Evans, J.D., et al., *Role of matrix metalloproteinases and their inhibitors in pancreatic cancer.* Digestion, 1997. **58**(6): p. 520-528.
59. Opdenakker, G., I. Nelissen, and J. Van Damme, *Functional roles and therapeutic targeting of gelatinase B and chemokines in multiple sclerosis.* The Lancet Neurology, 2003. **2**(12): p. 747-756.
60. Hartung, H.-P. and B.C. Kieseier, *The role of matrix metalloproteinases in autoimmune damage to the central and peripheral nervous system.* Journal of neuroimmunology, 2000. **107**(2): p. 140-147.
61. Karabudak, R., et al., *Effect of interferon ß-1a on serum matrix metalloproteinase—9 (MMP-9) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase (TIMP-1) in relapsing remitting multiple sclerosis patients.* Journal of neurology, 2004. **251**(3): p. 279-283.
62. Boz, C., et al., *Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase (TIMP-1) in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis treated with interferon beta.* Clinical neurology and neurosurgery, 2006. **108**(2): p. 124-128.

63. Hartmann, C., et al., *TIMP-3: a novel target for glucocorticoid signaling at the blood–brain barrier.* Biochemical and biophysical research communications, 2009. **390**(2): p. 182-186.
64. Nagase, H., R. Visse, and G. Murphy, *Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs.* Cardiovascular research, 2006. **69**(3): p. 562-573.
65. Yu, W.-H., et al., *TIMP-3 binds to sulfated glycosaminoglycans of the extracellular matrix.* Journal of Biological Chemistry, 2000. **275**(40): p. 31226-31232.
66. Fassina, G., et al., *Tissue inhibitors of metalloproteases: regulation and biological activities.* Clinical and Experimental Metastasis, 2000. **18**(2): p. 111-120.
67. Baker, A.H., D.R. Edwards, and G. Murphy, *Metalloproteinase inhibitors: biological actions and therapeutic opportunities.* Journal of cell science, 2002. **115**(19): p. 3719-3727.
68. Amour, A., et al., *TNF-α converting enzyme (TACE) is inhibited by TIMP-3.* FEBS letters, 1998. **435**(1): p. 39-44.
69. Leco, K.J., et al., *Spontaneous air space enlargement in the lungs of mice lacking tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP-3).* The Journal of clinical investigation, 2001. **108**(6): p. 817-829.
70. Charrier-Hisamuddin, L., C.L. Laboisse, and D. Merlin, *ADAM-15: a metalloprotease that mediates inflammation.* The FASEB Journal, 2008. **22**(3): p. 641-653.
71. Williams, L., *Signal transduction by the platelet-derived growth factor receptor involves association of the receptor with cytoplasmic molecules.* Clinical research, 1989. **37**(4): p. 564.
72. Gaengel, K., et al., *Endothelial-mural cell signaling in vascular development and angiogenesis.* Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2009. **29**(5): p. 630-638.
73. Lindblom, P., et al., *Endothelial PDGF-B retention is required for proper investment of pericytes in the microvessel wall.* Genes & development, 2003. **17**(15): p. 1835-1840.
74. Enge, M., et al., *Endothelium-specific platelet-derived growth factor-B ablation mimics diabetic retinopathy.* The EMBO journal, 2002. **21**(16): p. 4307-4316.
75. Andrae, J., R. Gallini, and C. Betsholtz, *Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine.* Genes & development, 2008. **22**(10): p. 1276-1312.
76. Abramsson, A., P. Lindblom, and C. Betsholtz, *Endothelial and nonendothelial sources of PDGF-B regulate pericyte recruitment and influence vascular pattern formation in tumors.* The Journal of clinical investigation, 2003. **112**(8): p. 1142-1151.
77. Tallquist, M.D., W.J. French, and P. Soriano, *Additive effects of PDGF receptor β signaling pathways in vascular smooth muscle cell development.* PLoS Biol, 2003. **1**(2): p. e52.

78. Soriano, P., *Abnormal kidney development and hematological disorders in PDGF beta-receptor mutant mice.* Genes & development, 1994. **8**(16): p. 1888-1896.
79. Schroder, K. and J. Tschopp, *The inflammasomes.* Cell, 2010. **140**(6): p. 821-832.
80. Khare, S., et al., *Inflammasomes and their activation.* Critical Reviews™ in Immunology, 2010. **30**(5).
81. Hornung, V., et al., *AIM2 recognizes cytosolic dsDNA and forms a caspase-1-activating inflammasome with ASC.* Nature, 2009. **458**(7237): p. 514-518.
82. Lenert, P., *Nucleic acid sensing receptors in systemic lupus erythematosus: development of novel DNA-and/or RNA-like analogues for treating lupus.* Clinical & Experimental Immunology, 2010. **161**(2): p. 208-222.
83. Franchi, L., T. Eigenbrod, and G. Núñez, *Cutting edge: TNF-α mediates sensitization to ATP and silica via the NLRP3 inflammasome in the absence of microbial stimulation.* The Journal of Immunology, 2009. **183**(2): p. 792-796.
84. Eisenbarth, S.C. and R.A. Flavell, *Innate instruction of adaptive immunity revisited: the inflammasome.* EMBO molecular medicine, 2009. **1**(2): p. 92-98.
85. Tschopp, J. and K. Schroder, *NLRP3 inflammasome activation: The convergence of multiple signalling pathways on ROS production?* Nature reviews. Immunology, 2010. **10**(3): p. 210.
86. Rathinam, V.A., S.K. Vanaja, and K.A. Fitzgerald, *Regulation of inflammasome signaling.* Nature immunology, 2012. **13**(4): p. 333-342.
87. Franchi, L., R. Muñoz-Planillo, and G. Núñez, *Sensing and reacting to microbes through the inflammasomes.* Nature immunology, 2012. **13**(4): p. 325-332.
88. Gris, D., et al., *NLRP3 plays a critical role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis by mediating Th1 and Th17 responses.* The Journal of Immunology, 2010. **185**(2): p. 974-981.
89. Jha, S., et al., *The inflammasome sensor, NLRP3, regulates CNS inflammation and demyelination via caspase-1 and interleukin-18.* Journal of Neuroscience, 2010. **30**(47): p. 15811-15820.
90. Hafler, D.A., *The Journal of Clinical Investigation*, in *Multiple Sclerosis*. 2004. p. 788-794.
91. Compston, A. and A. Coles, *Multiple sclerosis.* Lancet, 2008. **372**(9648): p. 1502-17.
92. Lublin, F.D., M. Baier, and G. Cutter, *Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis.* Neurology, 2003. **61**(11): p. 1528-32.
93. B, M., *The symptoms and sings of multiple sclerosis*, in *McAlpine's Multiple Sclerosis*, C.C. Compston A, Lassmann H, McDonald IR. Churchill Livingstone Elselvier, Editor. 2006. p. 183-269.
94. AE, M., *Clinical features*, in *Cook SD, ed.Handbook of multipl sclerosis*, M. Dekker, Editor. 2001: New York. p. 67,96,231-232.
95. Schapiro, R.T., *Managing symptoms of multiple sclerosis.* Neurologic Clinics, 2005. **23**(1): p. 177-187.

96. JM, R., *Ocular problems in early stages of multiple sclerosis*, in *Bull Soc Belge Ophtalmol*. 2009. p. 65-68.
97. Keane, J.R., *Internuclear ophthalmoplegia: unusual causes in 114 of 410 patients.* Archives of neurology, 2005. **62**(5): p. 714-717.
98. Gilroy, J., *Basic Neurology Çeviri ed: Rana Karabudak. 3. baskı.* Ankara: Güneş Yayınevi, 2002: p. 199-219.
99. Burina, A. and O. Sinanović, *Bladder, bowel and sexual dysfunction in patient with mulitple sclerosis.* Medicinski arhiv, 2005. **60**(3): p. 182-184.
100. Onal, B., et al., *Voiding dysfunction due to multiple sclerosis: a large scale retrospective analysis.* International braz j urol, 2009. **35**(3): p. 326-333.
101. Stenager, E., E. Stenager, and K. Jensen, *Sexual function in multiple sclerosis. A 5-year follow-up study.* The Italian Journal of Neurological Sciences, 1996. **17**(1): p. 67-69.
102. T, B., *Autoimmunity*, in *Multiple Sclerosis*. 2004. p. 312-324.
103. Matthews, W., *Paroxysmal symptoms in multiple sclerosis.* Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 1975. **38**(6): p. 617-623.
104. Ruchkin, D.S., et al., *Event-related brain potential evidence for a verbal working memory deficit in multiple sclerosis.* Brain, 1994. **117**(2): p. 289-305.
105. Gadea, M., et al., *Spectroscopic axonal damage of the right locus coeruleus relates to selective attention impairment in early stage relapsing-remitting multiple sclerosis.* Brain, 2004. **127**(1): p. 89-98.
106. Berg, D., et al., *Lesion pattern in patients with multiple sclerosis and depression.* Multiple Sclerosis Journal, 2000. **6**(3): p. 156-162.
107. Tapos, D. and L. Sivaswamy, *Mood disorder as the presenting manifestation of demyelination.* Case reports in neurology, 2013. **5**(2): p. 104-109.
108. BİR, L.S., *Multipl Skleroz: Doğal Seyir ve Prognoz.* Turkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics, 2009. **2**(2): p. 30.
109. Blumhardt, L.D. and X. Lin, *Dictionary of multiple sclerosis*. 2004: AAN Enterprises.
110. Deshpande, R., M. Kremenchutzky, and G.P. Rice, *The natural history of multiple sclerosis.* Advances in neurology, 2006. **14**: p. 1-16.
111. Confavreux, C. and S. Vukusic, *Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept.* Brain, 2006. **129**(3): p. 606-616.
112. O'connor, P. and C.M.S.W. Group, *Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis An overview.* Neurology, 2002. **59**(6 suppl 3): p. S1-S33.
113. Cottrell, D., et al., *The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study.* Brain, 1999. **122**(4): p. 625-639.
114. Andersson, P., et al., *Multiple sclerosis that is progressive from the time of onset: clinical characteristics and progression of disability.* Archives of neurology, 1999. **56**(9): p. 1138-1142.
115. Weinshenker, B.G., *Progressive forms of MS: classification streamlined or consensus overturned?* The Lancet, 2000. **355**(9199): p. 162.
116. Lublin, F.D. and S.C. Reingold, *Defining the clinical course of multiple sclerosis results of an international survey.* Neurology, 1996. **46**(4): p. 907-911.

117. BOZ, C., *MULTİPL SKLEROZ TANI KRİTERLERİ*, in *TEMEL VE KLİNİK NÖROİMMUNOLOJİ*, 1, Editor. 2013.
118. Charcot, J.M., *Lectures on the Diseases of the Nervous System*. Vol. 3. 1889: New Sydenham Society.
119. Pearce, J., *Historical descriptions of multiple sclerosis.* European neurology, 2005. **54**(1): p. 49-53.
120. Poser, C.M., et al., *New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols.* Annals of neurology, 1983. **13**(3): p. 227-231.
121. 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.
122. 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.
123. Leary, S., B. Porter, and A. Thompson, *Multiple sclerosis: diagnosis and the management of acute relapses.* Postgraduate Medical Journal, 2005. **81**(955): p. 302-308.
124. 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.
125. Barkhof, F., et al., *Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis.* Brain: a journal of neurology, 1997. **120**(11): p. 2059-2069.
126. 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.
127. PK, C., *Multiple Sclerosis Biomarkers*, in *Handbook of Multiple Sclerosis*, T.a.F.G. Cook SD, Editor. 2006. p. 223-236.
128. Hennerici, M., D. Wenzel, and H. Freund, *The comparison of small-size rectangle and checkerboard stimulation for the evaluation of delayed visual evoked responses in patients suspected of multiple sclerosis.* Brain: a journal of neurology, 1977. **100**: p. 119-136.
129. Eraksoy, M. and G. Akman-Demir, *Merkezi sinir sisteminin miyelin hastalıkları.* A. Emre ÖGE (editör). İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. Nöroloji. İstanbul: Nobel Kitabevi, 2004: p. 505-535.
130. Aysun, Ü. and E. Ufuk, *Multipl Sklerozda Atak Tedavisi.* Turkiye Klinikleri Journal of Neurology Special Topics, 2009. **2**(2): p. 75-80.
131. Confavreux, C., et al., *Relapses and progression of disability in multiple sclerosis.* New England Journal of Medicine, 2000. **343**(20): p. 1430-1438.
132. Goodin, D.S., et al., *Disease modifying therapies in multiple sclerosis.* Neurology, 2002. **58**(2): p. 169-178.
133. Rieckmann, P. and K. Toyka, *Escalating immunotherapy of multiple sclerosis.* Journal of neurology, 2004. **251**(11): p. 1329-1339.
134. Sellebjerg, F., et al., *EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses.* European Journal of Neurology, 2005. **12**(12): p. 939-946.

135. Uludüz, D., S. Saip, and A. Siva, *Multipl skleroz'da uzun süreli koruyucu tedaviler.* Noropsikiyatri Arsivi, 2008. **1**(45): p. 26-36.
136. Fox, E.J., et al., *Alemtuzumab improves neurological functional systems in treatment-naive relapsing-remitting multiple sclerosis patients.* Journal of the Neurological Sciences, 2016. **363**: p. 188-194.
137. Kappos, L., et al., *Daclizumab HYP versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis.* New England Journal of Medicine, 2015. **373**(15): p. 1418-1428.
138. DEMİRKAYA, Ş., *Multipl Sklerozda İmmünosupresif Tedaviler.* Turkiye Klinikleri Journal of Neurology Special Topics, 2009. **2**(2): p. 97-105.
139. YÜCEYAR, A.N., *Multiple Sklerozda Yeni Tedavi Seçenekleri.* Turkiye Klinikleri Journal of Neurology Special Topics, 2009. **2**(2): p. 106-114.
140. Ortiz, G.G., et al., *Role of the blood–brain barrier in multiple sclerosis.* Archives of medical research, 2014. **45**(8): p. 687-697.
141. Muramatsu, R., et al., *Prostacyclin prevents pericyte loss and demyelination induced by lysophosphatidylcholine in the central nervous system.* Journal of Biological Chemistry, 2015. **290**(18): p. 11515-11525.
142. Kucharova, K., et al., *Reduced inflammation accompanies diminished myelin damage and repair in the NG2 null mouse spinal cord.* Journal of neuroinflammation, 2011. **8**(1): p. 158.
143. Minagar, A. and J.S. Alexander, *Blood-brain barrier disruption in multiple sclerosis.* Multiple Sclerosis Journal, 2003. **9**(6): p. 540-549.
144. Hill, J., et al., *Emerging roles of pericytes in the regulation of the neurovascular unit in health and disease.* Journal of Neuroimmune Pharmacology, 2014. **9**(5): p. 591-605.
145. Niu, F., et al., *HIV Tat 101-mediated loss of pericytes at the blood-brain barrier involves PDGF-BB.* Therapeutic targets for neurological diseases, 2015. **2**(1).
146. Shukla, V., et al., *Circulating levels of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases during Japanese encephalitis virus infection.* VirusDisease, 2016. **27**(1): p. 63-76.
147. Candelario-Jalil, E., Y. Yang, and G. Rosenberg, *Diverse roles of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in neuroinflammation and cerebral ischemia.* Neuroscience, 2009. **158**(3): p. 983-994.
148. Fainardi, E., et al., *Cerebrospinal fluid and serum levels and intrathecal production of active matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) as markers of disease activity in patients with multiple sclerosis.* Multiple Sclerosis Journal, 2006. **12**(3): p. 294-301.
149. Gold, S.M., et al., *Immune modulation and increased neurotrophic factor production in multiple sclerosis patients treated with testosterone.* Journal of neuroinflammation, 2008. **5**(1): p. 32.
150. Haddock, G., et al., *Expression of ADAMTS-1,-4,-5 and TIMP-3 in normal and multiple sclerosis CNS white matter.* Multiple Sclerosis Journal, 2006. **12**(4): p. 386-396.

151. Ljubisavljevic, S., et al., *The role of matrix metalloproteinase 3 and 9 in the pathogenesis of acute neuroinflammation. Implications for disease modifying therapy.* Journal of Molecular Neuroscience, 2015. **56**(4): p. 840-847.
152. von Büdingen, H.-C., et al., *Clonally expanded plasma cells in the cerebrospinal fluid of patients with central nervous system autoimmune demyelination produce "oligoclonal bands".* Journal of neuroimmunology, 2010. **218**(1): p. 134-139.
153. Nyúl-Tóth, Á., et al., *Expression of pattern recognition receptors and activation of the non-canonical inflammasome pathway in brain pericytes.* Brain, Behavior, and Immunity, 2017.
154. Noroozi, S., et al., *The effects of IFN-β 1a on the expression of inflammasomes and apoptosis-associated speck-like proteins in multiple sclerosis patients.* Molecular neurobiology, 2017. **54**(4): p. 3031-3037.