

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

MULTİPL SKLEROZ VE KLİNİK İZOLE SENDROMDA
GLUTEN İNTOLERANSI VE İLİŞKİLİ ANTİKORLARIN
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. ZEYNEP ÜNLÜTÜRK

DANIŞMAN
PROF.DR. LEVENT SİNAN BİR

DENİZLİ - 2020

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

MULTİPL SKLEROZ VE KLİNİK İZOLE SENDROMDA
GLUTEN İNTOLERANSI VE İLİŞKİLİ ANTİKORLARIN
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. ZEYNEP ÜNLÜTÜRK

DANIŞMAN

PROF.DR. LEVENT SİNAN BİR

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 24.07.2018 tarih ve 60116787-020/50511 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ - 2020

Prof. Dr. LEVENT SİNAN BİR danışmanlığında **Dr. ZEYNEP ÜNLÜTÜRK** tarafından yapılan “MULTİPL SKLEROZ VE KLİNİK İZOLE SENDROMDA GLUTEN İNTOLERANSI VE İLİŞKİLİ ANTİKORLARIN ARAŞTIRILMASI” başlıklı tez çalışması 07/05/2020 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim/Bilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

PROF DR LEVENT SİNAN BİR

ÜYE

PROF DR ÇAĞATAY HİLMİ ÖNCEL

ÜYE

PROF DR NEFATİ KIYLIOĞLU

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.
gün.../ay.../yıl.

Prof. Dr. OSMAN ÇİFTÇİ
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince ve tezimin her aşamasında bana zaman, bilgi ve desteğini titizlikle sunan değerli tez hocam Prof. Dr. Levent Sinan Bir'e; Eğitimimde emeği geçen, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Çağatay Hilmi Öncel ve Prof. Dr. Göksemin Demir'e;

İlgi ve desteklerini her zaman hissettiğim, bilgi ve hekimliklerini örnek aldığım sevgili hocalarım Prof. Dr. Çağdaş Erdoğan ve Doç. Dr. Eylem Değirmenci'ye;

Güleryüzünü, zamanını, bilgisini esirgemeyen sevgili hocam Dr. Öğr. Üyesi Selma Tekin'e;

Tez kanlarımın çalışılmasında yardımcı olan Mikrobiyoloji laboratuvarından İbrahim Bey'e, sonuçları birlikte yorumladığım değerli hocam Prof. Dr. Melek Demir'e;

Acı ve tatlı anılarımı paylaştığım, tez sürecimde destek olan, beraber çalışmaktan onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma;

Asistanlık eğitimim süresince bana yardımcı olan ve beraber çalışmaktan keyif aldığım EMG hemşiremiz Semra Ergen'e, EEG laboratuvarı çalışanlarımız Fatma ve Birgül Abla'ya, sevgili Nöroloji servisi ve Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesi hemşirelerine, sekreterlerimiz Ebru Kozluca, Ümran Aydoğan, Feride Kocabatmaz ve Derya Kundak'a, tüm nöroloji çalışanlarına;

Tezimin istatistiklerinde yardımcı olan Dr. Öğr. Üyesi Hande Şenol'a;

Hayatımın tüm aşamalarında sınırsız sevgi ve desteklerini hissettiğim canım anne ve babama;

Tez fikrimin oluşmasında etkisi büyük olan, sabır, dostluk ve desteğini her zaman hissettiğim arkadaşım Ayşe Tuğçe Zor'a, kardeşim İrem Gamze Ünlütürk'e ve dostlukları güç ve güven veren tüm arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Zeynep Ünlütürk

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
ŞEKİL ve RESİM DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ	IX
ÖZET	X
İNGİLİZCE ÖZET	XI
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	4
MULTİPLSKLEROZ.....	4
Tanım ve Tarihçe.....	4
Tanı.....	11
Tedavi	16
GLUTEN İNTOLERANSI.....	21
Tanım ve Tarihçe.....	21
Tanı.....	30
Tedavi	30
GEREÇ VE YÖNTEM	32
BULGULAR	37
TARTIŞMA	51
SONUÇLAR	58
KAYNAKLAR	59

EKLER

EK-1 Multipl Skleroz'da Özürlülük Durum Ölçeği (Expanded Disability Status Scale 'EDSS')

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1.....MS'te basamak tedavisi

Şekil 2.....Gluten duyarlılığı patogenezi

Şekil 3..... Antikorların genel pozitif negatiflik oranları

Şekil 4..... Antikor pozitifliklerinin alt gruplara göre dağılımı

Şekil 5..... Eşlik eden otoimmün hastalıkların alt gruplara göre dağılımı

Şekil 6..... Romatolojik marker pozitifliğinin alt gruplara göre dağılımı

Şekil 7..... İmmunmodülatörlerin alt gruplara göre dağılımı

RESİM DİZİNİ

Resim1..... Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS)

Resim 2..... Anti Gliadin, Anti Endomisyum negatif kontrol görüntüleri.

Resim 3..... Hastalara ait Anti Gliadin, Anti Endomisyum pozitif kontrol görüntüleri.

**Resim 4..... Hastalara ait Anti Gliadin pozitif
örnek görüntüleri**

**Resim 5..... Hastalara ait Anti
Dokutransglutaminaz Ig A örnekleri**

TABLO DİZİNİ

Tablo 1.MS'de başlangıç klinik bulgular ve sıklıkları

**Tablo 2.2017 Revize Mc Donald Tanı kriterleri
(Thompson ve ark.)**

Tablo 3.MS'te Ayırıcı tanı

Tablo 4.Çölyak Hastalığı Klinik Spektrumu

**Tablo 5.Çölyak Hastalığı Tanı ve İzleminde
Kullanılan Serolojik Testler**

**Tablo 6.GİS Yakınması-Antikor ilişkisi Anti Gliadin
Ig A**

**Tablo 7.GİS Yakınması-Antikor ilişkisi Anti Gliadin
Ig G**

**Tablo 8.GİS Yakınması-Antikor ilişkisi Anti
Endomisyum Ig A**

**Tablo 9.GİS Yakınması-Antikor ilişkisi Anti
Endomisyum Ig G**

ÖZET

Multipl Skleroz, merkezi sinir sisteminin nörodejeneratif yönü olan yineleyici ve/veya ilerleyici, inflamatuvar, otoimmün, demiyelinizan hastalığıdır. Multipl Skleroz ve otoimmünite ile ilgili bir çok çalışma yapılmış özellikle ileri evre hastaların tedavisinde immunsupresan ajanlar tercih edilmeye başlanmıştır. Çölyak Hastalığı glutenin indüklediği immün yanıtla bağlı gelişen otoimmün bir hastalıktır.

Bu çalışmada otoimmün hastalıkların bir arada görülme fenomeninden yola çıkılarak; Multipl Skleroz hastalarında Çölyak Hastalığı ilk ilişkili olabilecek klinik bulguları taramak, Çölyak Hastalığı ile ilintili otoantikor varlık sıklığını tespit etmek, sonuca göre klinik-laboratuvar ilişkisi kurmak, anlamlı sonuç söz konusu olursa saptanan gluten ilişkili antikorların MS’de nonspesifik antikor yüksekliği ile mi ilişkili, yoksa MS ve Çölyak Hastalığı birlikteliği lehine mi olduğunu değerlendirmek amaçlanmıştır. Daha önce araştırılmamış klinik izole sendromlu hastalarda gluten intoleransı ve ilişkili antikor sıklığı da bu çalışma ile değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dahil olan 152 hastaya venöz kandan İFA yöntemi ile Anti Gliadin, Anti Endomisyum Ig A ve Ig G; ELİSA yöntemi ile Anti Dokutransglutaminaz Ig A ve Ig G çalışıldı. Hastalar özürülük durumlarına, ataksilerinin olup olmamasına, eşlik eden otoimmün hastalıklarının olup olamamasına, kullandıkları immunmodülatör tedaviye ve Sistemik antikor pozitifliklerine göre analiz edildi. Çalışmaya dahil edilen KİS, MS ve kontrol gruplarında, çalışmada değerlendirilen gluten ile ilişkili antikorlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi.

Bu çalışmada elde edilen verilerle Multipl Skleroz- Gluten İntoleransı birlikteliği, sık gözlenen otoimmün hastalıkların birliktelik fenomenine net olarak dahil edilememekle birlikte, daha büyük hasta grupları ile, İFA’da tutulum kuvvetinin de inceleneceği çalışmaların yapılmasının faydalı olabileceğini vurgulamaktadır.

SUMMARY

Multiple Sclerosis is a recurrent/progressive, inflammatory, autoimmune, demyelinating disease that has neurodegenerative aspect of the central nervous system. Many studies on Multiple Sclerosis and autoimmunity have been carried out, especially in the treatment of progressive stage patients, immunosuppressant agents have started to be preferred. Celiac Disease is an autoimmune disease due to the gluten-induced immune response.

In this study, starting from the phenomenon of “autoimmune diseases can be seen together”, it is aimed; to investigate the clinical findings that may be related to Celiac Disease and to determine the frequency of autoantibody presence related to Celiac Disease in Multiple Sclerosis patients; to establish clinical-laboratory relationship according to the result, if the significant result has obtained, to understand if these antibodies associated with high nonspecific antibody response in MS. It is aimed to evaluate whether MS and Celiac Disease are in favor of association. In addition, gluten intolerance and associated antibody frequency in patients with clinical isolated syndrome, which have not been previously investigated, were also evaluated with this study.

In 152 patients included in the study, Anti Gliadin, Anti Endomysium Ig A and Ig G were studied by IFA method; Anti Doku Transglutaminase Ig A and Ig G were studied by ELISA method from venous blood. The patients were analyzed according to their disability status, ataxia, additional accompanying autoimmune diseases, immunomodulatory therapy and systemic antibody positivity. No statistically significant difference was obtained in the clinical isolated syndrome, MS and control groups included in the study in terms of gluten-related antibodies evaluated in the study.

Although the combination of Multiple Sclerosis-Gluten Intolerance cannot be explicitly incorporated into the “autoimmune diseases can be seen together” phenomenon with the data obtained in this study, it may be useful to conduct studies involving larger patient groups to examine the participation force in IFA.

GİRİŞ ve AMAÇ

Multipl skleroz (MS), merkezi sinir sisteminin nörodejeneratif yönü olan yineleyici ve/veya ilerleyici, inflamatuvar, demiyelinizan hastalığıdır ve 20-40 yaşları arasında, travmadan sonra ikinci sırada gelen önemli bir özür lülük nedenidir (1). Bazı klinik tablolar MS için nitelleyici olmakla birlikte, sıklıkla klinik kuşku yu doğrulamak ve diğer olasılıkları dışlamak için yardımcı araştırma yöntemlerinden yararlanmak gerekir (2).

Multipl skleroz plaklarının oluşumunda önemli olabilecek birçok mekanizma ileri sürülmüştür; otoimmunit e, genetik yatkınlık, infeksiyon ve diğer çevresel nedenler, rastlantısal demiyelinizasyon bunlardan bazılarıdır (3). İmmun sistem hastalığının oluşumunda önemli bir role sahip olmasına rağmen spesifik oluşum mekanizması ve hedef antijen halen net olarak bilinmemektedir (2).

Çölyak Hastalığı (ÇH), genetik yatkınlığı olan kişilerde buğday gliadini başta olmak üzere belli tahıl proteinlerinin alınmasıyla tetiklenen immunolojik reaksiyon sonucu oluşur, bu immunolojik reaksiyon CD4 + “gluten-duyarlı” T hücrelerinin, Th1/Th0 tipi bir inflamatuvar cevabı aktive etmesiyle başlamaktadır (4).

Çölyak Hastalığı çocukluk yaş grubunda tipik prezentasyon, atipik prezentasyon ve sessiz hastalık olmak üzere üç farklı şekilde ortaya çıkabilmektedir: Klasik gastrointestinal bulgularla seyreden ve nispeten daha küçük yaşlarda ortaya çıkan formu tipik prezentasyon olarak isimlendirilirken nörolojik bulgular dahil olmak üzere gastrointestinal sistem dışı bulgularla ortaya çıkan formu atipik prezentasyon olarak isimlendirilir (5). Hastalığın herhangi bir şikayet ve bulgu olmaksızın sadece Çölyak Hastalığı bakımından risk grubunda bulunan bireylerin incelenmesi sonucu saptanması durumunda sessiz hastalık terimi kullanılmaktadır (6).

Nörolojik bulgular çoğunlukla subklinik seyirli olmasına karşın epilepsi, serebellar ataksi, vestibüler disfonksiyon, yürüme bozukluğu (serebellar ataksi ya da derin duyu ve vestibüler disfonksiyona bağlı), periferik nöropati, myelopati, myopati, bazal ganglia tutulumuna bağlı ekstrapiramidal semptomlar, tremor, baş ağrısı, oftalmopleji, demiyelinizan hastalık, optik nörit, nörodejeneratif tablolar, myoklonuslar, ataksi, beyin sapı ensefaliti, myastenik sendromlar, myozit ve sensorinöral işitme azlığı şeklinde semptomatik hale gelebilmektedir (7). Ayrıca görüntüleme yöntemleriyle oksipital kalsifikasyonlar, hipokampal skleroz, beyin atrofisi ve beyaz cevher lezyonları saptanabilmektedir; bunların gelişiminde bir çok faktör suçlanmasına karşın nöropatogenezden en çok otoimmünitenin sorumlu olduğu düşünülmektedir (8).

Otoimmün hastalıklar çoğunlukla multisistemik gibi gözükse de tek bir organı da etkileyebilir (9). Multipl Skleroz, Nöromiyelitis Optika ve transvers miyelit gibi inflamatuvar/nörodejeneratif hastalıklarda etkilenen organ santral sinir sistemi olup bu etkilenim T ve B hücre aracılı immünite, kompleman sisteminin aktivasyonu ve immunoglobulin üretimi ile olmaktadır (10,11). Otoimmün hastalıklarda tamamıyla etkilenen bu immün yanıt herhangi bir otoimmün hastalığı olan hastada diğer bir otoimmün hastalığın ortaya çıkma riskini arttırmaktadır (10,11).

Öte yandan immünolojik kaskadın bozulmasına bağlı; klinik anlam ifade etmeyen, sistemik otoimmün hastalığa yol açmayan otoantikörler, MS'de kanda yüksek oranda saptanabilmektedir; bu otoantikörlerin pozitifliği klinik olarak anlam ifade etmeyen nonspesifik belirteç olarak ortaya çıkabilmektedir (12). Hem MS'li hastalarda Anti Nükleer Antikor (ANA), Anti Tiroid-Peroksidaz Antikor (Anti TPO) gibi antikörler, hem de Romatoid Artrit gibi Sistemik otoimmün hastalığı olan hastalarda artmış tiroid otoantikörlerinin saptandığı çalışmalar bulunmaktadır (11,12). MS ile diğer otoimmün hastalıkların ayırıcı tanısını yapmak, birliktelik olup olmadığını belirlemek ya da bu antikörleri tümüyle MS ile ilgili görmek her zaman kolay olmamaktadır (2). Bu nedenle Çölyak Hastalığı

için karakteristik antikorların MS'li hastalardaki durumunun bilinmesi MS'de yalancı pozitif tanılarının konmaması adına da önemli gözükmektedir.

Multipl Skleroz ve ÇH ilişkisi daha önce araştırılmıştır (13). Çölyak Hastalığı'na bağlı nörolojik defisitler, hastalarda aşama aşama progresyon göstererek hem beyaz cevherde hem de spinal kordda plaklar izlenmektedir (13,14). Gluten duyarlı hastalarda relapsing remitting ve progresif MS formları daha çok bildirilse de bu formlarla yapılan çalışmalarda ilişki net olarak ortaya konamamıştır (14,15). Literatürde klinik izole sendrom ve gluten intoleransı ilişkisini araştıran çalışma ise bulunmamaktadır.

Çalışmamızın amaçları özetlenecek olursa;

1. MS hastalarımızda ÇH ile ilintili olabilecek klinik bulguları taramak,
2. ÇH ile ilintili otoantikor varlık sıklığını tespit etmek,
3. Sonuca göre klinik-laboratuvar ilişkisi kurmak,
4. Anlamlı sonuç söz konusu olursa saptanan gluten ilişkili antikorların MS'de nonspesifik antikor yüksekliği ile mi ilişkili, yoksa MS ve Çölyak Hastalığı birlikteliği lehine mi olduğunu değerlendirmek,
5. Multipl Skleroz- Gluten İntoleransı birlikteliğinin, sık gözlenen otoimmün hastalıkların birliktelik fenomenine dahil olup olmadığını araştırılmak,
6. Daha önce araştırılmamış Klinik izole sendromlu hastalarda gluten intoleransı ve ilişkili antikor sıklığını araştırmak,
7. Gluten ilişkili antikor pozitifliğinin MS ile ilişkisini araştırmaktır.

Literatürde konuyla ilişkili çelişkili sonuçlar olması ve yukarıda özetlenen nedenlerden ötürü konu araştırılmaya değer görülmüştür.

GENEL BİLGİLER

1. MULTİPL SKLEROZ

1.1. Tanım ve Tarihçe

Multiple skleroz (MS), nörodejenerasyon ve demiyelinizasyon ile seyreden, merkezi sinir sisteminin (MSS) immün mekanizmalar aracılı ile gelişen kronik hastalığıdır (16). Myelin kılıfı oluşturan oligodendrositler ve daha az oranda akson ve sinir hücresi hasarlanır (17). Hastalık ataklarla veya ilerleyici seyredebilir, genetik yatkınlık her ne kadar MS'deki patolojik sürecin gelişiminde önemli olabilecek bir faktör olsa da hastalık sürecinin tetiklenmesinde çevresel faktörlerin de önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (17,2).

Multipl Skleroz ile ilgili en eski olgu 14. Yüzyılda tanımlanmış, 1838 yılında Robert Carswell ve 1841 yılında Jean Cruveilhier MS'in patolojik özelliklerini kaydetmiş olup klinikopatolojik özellikleri bugünkü anlamda ilk olarak 1868 yılında Jean-Martin Charcot tanımlamıştır: 1933'te Rivers, Sprint ve Berry, MS'in bir hayvan modeli olan Deneysel Alerjik Ensefalomyelit'i (DAE) tanımlamışlar ve MS immünopatogenezinin anlaşılmasına önemli katkı sağlamışlardır (18).

Hastalığın tanı kriterleri 1965 yılında Schumacher tarafından tanımlanmış atak tedavisinde Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) önerilmiştir (19). 1980'den itibaren ise immunsupresifler gündeme gelmiş ve günümüze kadar geçerliliğini sürdürmektedir (2,18).

1. 2. Epidemiyoloji

Multipl skleroz 20-40 yaş arası kadınlarda, beyaz ırkta ve sosyoekonomik düzeyi yüksek toplumlarda daha sık görülmekte, ailesinde MS olan bireylerde görülme sıklığı artmakta, 15 yaş altı ve 50 yaş üstü nadiren tespit edilmektedir (20).

Multipl Skleroz prevalansı coğrafi farklılıklardan etkilenmektedir: Kuzey ve Orta Avrupa, Kuzey Amerika, Kanada, Güney Avustralya ve Yeni Zelanda'da prevalans 30/100.000'den fazla olup bu bölgeler MS açısından yüksek riskli kabul edilir (21). Güney Avrupa, Kuzey Avustralya, Güney Amerika, Güney Akdeniz Bölgesi ve Güney Afrika orta riskli iken, Asya ve Afrika'nın geri kalan kısımları ve Meksika'da prevalans 5/100.000'den düşük olup bu bölgeler MS açısından düşük riskli bölge kabul edilir (21,22). Türkiye'de bölgesel çalışmalar olsa da MS prevalansını konu alan ulusal bir çalışma henüz yapılmamıştır (23,24).

Multipl Skleroz, çevresel faktörler (güneş ışığına maruz kalma, ısı ve nem değişiklikleri, beslenme alışkanlıkları, bakteriyel ya da viral enfeksiyöz ajanlar..) ve genetik faktörlerin karmaşık etkileşimi sonucu meydana geldiği düşünülmektedir (25). Göç çalışmalarında 15 yaşından önce göç eden bireylerde prevalans göç edilen ülkeye uyarken; 15 yaşından sonra göç edenlerde ise prevalans terkedilen ülkenin prevalansı ile uyumlu bulunmuştur (25,26).

1.3. Etyoloji ve Patogenez

Multipl Skleroz etyolojisi halen net olarak bilinmese de genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel faktörlerin tetiklediği bir otoimmünite olduğu düşünülmektedir (24). Hastaların birinci derece akrabalarında %3-5, ikinci ve üçüncü derece akrabalarında %1,5-2,5 oranında artmış görülme sıklığı tespit edilmiştir: Kardeşi hasta olan tek yumurta ikizlerinde görülme sıklığı %25,9, çift yumurta ikizlerinde

%2,4 olarak saptanmıştır; tek ve çift yumurta ikizlerindeki bu konkordans farkı, MS'in poligenik bir hastalık olduğunu düşündürmektedir (27,28).

Literatürde bazı insan lökosit antijenleri (HLA) MS'lilerde, kontrol grubuna göre daha yüksek oranda saptanmış olup tüm bu veriler ve MS'in ırklara göre değişen prevalans farkı, birinci derece akrabalarda ve ikizlerdeki artmış hastalık riski birlikte değerlendirildiğinde hastalık gelişiminde genetik faktörlerin etkisi anlaşılmaktadır (29).

Ontogenez sırasında otoreaktif lenfositler normal olarak klonal azalmaya giderler, ancak bazıları bu azalmadan kurtulabilir: Otoreaktif T ve B hücrelerinin düşük düzeyleri normal bireylerde de görülebilse de bu hücrelerin kendi vücut hücrelerine karşı tepkisizliği (tolerans) kırıldığı zaman otoimmün hastalık oluşur (29,30). Toleransı kıran olası bir mekanizma, kendine ait ve yabancı antijenler arasındaki moleküler benzerlik olup MS ve diğer otoimmün hastalıkların bu toleransın kaybı sonucu geliştiği düşünülür (30). Otoreaktif T lenfositleri yapısal olarak benzerlik gösteren yabancı antijenlerle karşılaşınca aktive olabilir, böylece CD4 Th1 hücreleri; interferon (IFN) gama, tümör nekroz faktör (TNF) alfa, interlökin (IL)-1, IL-2, IL-12, IL-23 gibi proinflamatuvar, CD4 Th2 ve Th17 lenfositler ise IL-4, IL-6, IL-10, transforming growth faktör (TGF) gibi antiinflamatuvar sitokinleri üretirler (31). Proinflamatuvar sitokinlere ikincil sentezlenen Nitrik Oksit ve serbest radikaller MSS'de sitotoksiste, myelin ve oligodentrosit hasarına ikincil demiyelinizasyona neden olur (31,32).

Bazı bulgular MS'de moleküler benzerliğin rol oynadığını gösterir: MBP'ye reaktif T hücreleri MS hastalarının periferik kanından da elde edilmiş olup Beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda MBP'ye reaktif B ve T lenfositleri ve anti-MBP antikörleri hem multipl sklerozlu hastalarda hem de diğer nörolojik hastalıklarda saptanmıştır (30,31). Bu bulgular doku hasarının derecesiyle bağıntılı fakat etyoloji ile ilgili değildir. Diğer merkezi sinir sistemi antijenlerine karşı bağışıklık yanıtları tamamen araştırılmamıştır, ancak araştırmaları önemli olabilir (31,32). Beyin omurilik sıvısında MBP'ye özgül B hücreleri ve olası T hücreleri multipl

sklerozda otoimmün bir yanıtın mevcudiyetini destekler. Bu yanıt birincil (primer) olaya sekonder merkezi sinir sistemi antijenlerinin serbestlemesiyle olabilir, bu nedenle otoimmünitenin ne genişlikteki bir patolojiden sorumlu olduğu kesin değildir (18).

Multipl Skleroz lezyonları, kan beyin bariyeri bozulmasına ikincil MSS'ne inflamatuvar hücre infiltrasyonu, oligodendrosit hasarı ve demiyelinizasyon, astrogliazis ve skar oluşumu ile karakterizedir (33). Yeni MS plakları devam eden inflamasyona bağlı kırmızı, lipid yıkımına bağlı sarımsı; eski plaklar ise gliozise bağlı gri renkte görülür (31).

Aksonal hasar MS'te özüllülüğün temel nedeni olarak görülmekte olup geri dönüşümsüz hasar ve nörodejenerasyon seyrinin önemli bir parçasıdır (33,34). Aksonal hasar uzun yıllardır tanımlanmış olmasına rağmen nörodejenerasyon son yıllarda üzerinde önemle durulan bir konu gibi gözükmektedir. MS'te nörodejeneratif süreç; genetik, glutamat eksitotoksitesisi, apoptotik mekanizmalar, inflamasyon, büyüme faktörlerinin tükenmesi, sodyum-kalsiyum kanal disfonksiyonu, demiyelinizasyon gibi mekanizmaların kombinasyonu ile olmakta hastalığın ilk evrelerinden itibaren tüm bu süreçlerin etkisiyle nörodejenerasyon görülebilmektedir (35).

1.4 Klinik Belirtiler ve Seyir Tipleri

Multipl Skleroz seyrinde MSS tutulumuna bağlı her türlü belirti ve bulgu ortaya çıkabilse de bazı bulgular sık bazıları ise seyrek görülür. Hastalık başlangıcında görülen belirtiler ve sıklıkları tabloda özetlenmiştir (Tablo 1) (2).

Klinik Bulgu	Sıklık
Motor bulgular	%30-35
Somatosensorial bulgular	%20-25
Görsel fonksiyon bozuklukları	%20
Beyin Sapı bulguları	%15
Mesane ve bağırsak fonksiyon bozuklukları	%5
Diğer	%5

Tablo 1. MS’de başlangıç klinik bulgular ve sıklıkları. Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Rehberi (2018)’nden alınmıştır.

Ekstremitelerde güçsüzlük, duyuusal belirtiler, ataksi, mesane problemleri, yorgunluk, diplopi, görme bulanıklığı gibi görsel belirtiler, dizatri, bellek-konsantrasyon-dikkat bozukluğu gibi kognitif yakınmalar sık görülen belirtilerken; hareket bozuklukları, epileptik nöbet, baş ağrısı, demans düzeyinde kognitif yıkım, diğer kortikal belirtiler, işitme kaybı, amiyotrofi seyrek görülen belirti ve bulgulardır. Yorgunluk ve bilişsel bozukluklar MS hastalarında sık karşılaşılan bulgulardandır (36). Hastalık seyri boyunca yorgunluğun %50-90, mental değişiklikler ve bilişsel bozuklukların ise %30-70 oranında görüldüğü belirtilmiştir (36,37).

Multipl Skleroz klinik seyir tipleri değişkenlik göstermekte olup hastaları gruplandırmak ve ortak terminoloji oluşturmak için çalışmalar yapılmıştır. Multipl Skleroz, 1996 yılında relapsing (ataklı) MS ve progresif (kötüleşen) MS olarak tanımlanmış hastalığın ciddiyetine göre benign ve malign MS kavramları

belirtilmiştir: Bu temel seyirler içerisinde alt seyirler, hastalık aktivitesi (atak gelişmesi, MR de lezyon aktivitesi) ya da özürllüğün giderek artması ile belirlenir (38). Aktif hastalık deyimi, klinik olarak tam düzelen ya da sekel bırakan atakların devam ettiği ve/veya radyolojik olarak kontrast tutan yeni lezyon gelişen olguları ifade etmekte; benign MS terimi ise progresyonun gözlenmediği, ciddi sekel bırakmayan seyrek ataklarla ve MRG’de düşük lezyon yükü ile karakterize durumu tanımlamak için kullanılan retrospektif bir tanıdır (38). Hastalık başlangıcından 15 yıl sonra “Genişletilmiş Özürllük Durum Ölçeği” (EDSS) skorları ≤ 3 olan hastalar benign MS olarak kabul edilir (2,40).

Lublin ve arkadaşlarının tanımlamasına göre:

Klinik İzole Sendrom: MSS’nin enflamasyon/demyelinizasyona bağlı etkilendiği ilk klinik tablo olup izole optik nöropati, medulla spinalis tutulumu, beyin sapı sendromu, daha az sıklıkla hemisferik tutulum şeklinde klinik bulgu verir. MRG’de MS’i düşündüren semptomatik ya da asemptomatik (sessiz) lezyonlar gözlenebilir (41).

Relapsing-Remitting Multipl Skleroz (RRMS): Multipl Sklerozun en sık görülen formu olup her biri en az 24 saat süren ataklarla seyrederek, her bir atak arasında en az 1 ay olmalıdır. Ataklar arasında hastalıkta ilerleme gözlenmez. Aktif ve non-aktif RRMS olarak gruplanabilir (41).

Progresif Multipl Skleroz: Hastalık seyrine özürllüğün eklendiği formudur: Hastalık başlangıcından itibaren ilerleyici seyredebileceği gibi, atak ve iyileşmeler ile giden erken dönem sonrası atak sayısının azaldığı, düzelmenin az olduğu, özürllüğün giderek arttığı ikincil ilerleyici dönem gözlenebilir. Aktif, progresif; Aktif-non-progresif; Non-aktif, progresif; Non-aktif, non-progresif (stabil hastalık) olarak gruplanabilir(41).

Multipl Sklerozda klinik gidişatın değerlendirilmesinde en sık Kurtzke’nin “Genişletilmiş Özürllük Durum Ölçeği” (Expanded Disability Status Scale -

EDSS) kullanılmaktadır. Bu ölçek sekiz fonksiyonel sistemi değerlendirerek hastalık hastalığın ağırlığını belirlemeyi hedeflemekte olup EDSS’de 10 puan MS’e bağlı ölümü, 0 puan ise normal nörolojik muayeneyi temsil eder (Resim 1). EDSS puanı 6 olan bir hasta ise yürüyüş için tek taraflı desteğe gereksinim duyuyordur. EDSS skorunda 1 puan artış olması ve bunun 6 ay boyunca devam etmesi progresyon göstergesidir. EDSS, üst ekstremitte engelliliği ve kognitif fonksiyonları değerlendirmede sınırlı kalabilmektedir (Ek-1) (40).



0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	5.0	6.0	7.0	8.0	9.0	10.0
Normal Nörolojik Muayene	Minimal Bulgu	Minimal Dizabilite	Orta Dizabilite	Görece ciddi Dizabilite	Günlük aktivite etkilenir	Destek Gerekli	Tekerlekli sandalyeye bağımlı	Yatağa Bağımlı	Yeme/ yutma güçlüğü	ÖLÜM

Resim1. Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS)

Resim kaynağı: https://my-ms.org/ms_progression.htm

Multipl Skleroz klinik seyri hastadan hastaya farklılık göstermektedir. Hastaların yaklaşık %10-15’i hayatı boyunca ikinci bir atak geçirmemekte, hayat boyu klinik bulgu vermeyen semptomatik vakalar da bulunabilmektedir (39,42). Erken başlangıç yaşı, kadın cinsiyet, duyuşal belirtilerle başlangıç, ilk iki yılda düşük relaps oranı iyi prognoz göstergesi kabul edilirken; erkek cinsiyet, ileri yaş, motor ve serebellar bulgular ile başlangıç, ilk iki yılda relaps oranının yüksek olması kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilir (42).

1.5 Tanı

Multipl Skleroz tanısında lezyonların zamanda ve alanda yayılması ve diğer olası tanıların dışlanması önem taşır: Lezyonların zamanda yayılması; hastalığın ataklarla ya da progresif seyretmesi, alanda yayılması; multifokal olma eğilimini ifade eder (42). Bazı hastalarda klinik ve laboratuvar bulguları kolaylıkla tanı koydururken, klinik izole sendrom gibi bazı durumlarda ilk etapta tanı koymak kolay olmamakta, izlem gerekmektedir (37,43). Radyolojik izole sendrom bu gün için MS olarak kabul edilmemekte, ancak bu hastaların 1/3'ü 5 yılda MS'e dönüştüğü için klinik ve radyolojik takip önerilmektedir (43).

Multipl Skleroz tanısı için kesin bir klinik ve laboratuvar bulgusu olmadığından yıllar boyunca hastalık için tanı kriterleri oluşturulmaya çalışılmıştır: 1965 yılında Schumacher, 1983 yılında Poser tanı kriterleri geliştirilip kullanılmış, bu gün kullandığımız Mc Donald kriterleri ilk kez 2001 yılında uluslararası bir panelde geliştirilip kullanılmaya başlanmıştır (44,45). 2005 ve 2010 yılında iki kez revize edilen Mc Donald kriterleri, 2016 ve 2017 yıllarında iki kez toplanan "International Advisory Committee on Clinical Trials in Multiple Sclerosis" tarafından yapılan minör revizyonlarla bugün kullandığımız halini almıştır (46,47).

Mc Donald kriterlerine göre; hastada en az iki atak öyküsü ve iki ayrı lezyon bulgusu varsa MRG ancak ayırıcı tanı için gereklidir: İki veya daha fazla atak ile tek lezyon ile açıklanabilecek bulgular varsa MRG ile alan içinde dağılım kriterleri gereklidir (48). Tek atak öyküsü ve iki ayrı lezyonu açıklayan muayene bulguları mevcutsa MRG ile zaman içinde dağılım kriterleri veya yeni bir atak gereklidir (47,48). Tek bir atak ve tek bir lezyon bulgusu varlığında KİS (klinik izole sendrom) MRG ile hem zaman hem alan içerisinde dağılım kriterleri karşılanmalı ya da başka bir atak beklenmelidir; MRG yeterli olmaz ise BOS yardımcı tanı yöntemidir ayrıca atağın tanımı yapılarak, 24 saat veya daha fazla süren yakınmalar atak olarak değerlendirilirken tek paroksizmal epizodlar atak olarak değerlendirilmemiş, 2 atak arası süre de 30 gün olarak belirlenmiştir (48).

2010 yılında yapılan revizyonla 2001 ve 2005 McDonald kriterlerinin özgüllüğü korunurken duyarlılığı arttırılmış ve zamanda ve mekanda yayılım kriterleri basitleştirilmiş, yapılan 2017 revizyonunda 2010'dan farklı olarak, MRG alanda yayılım kriterlerine kortikal lezyonlar jukstakortikal lezyonların eşdeğeri olarak girmiştir (44,45). Alanda yayılım kriterlerinde; infratentorial ve spinal lezyonlar için, zamanda yayılım kriterlerinde; kontrastlanan lezyonlar için semptomatik-aseptomatik ayrımı kaldırılmış, ek olarak, BOS'da OKB varlığı zamanda yayılım kriterine alternatif kriter olarak yer almıştır (46). 2017 revizyonunda da 2010 kriterlerinde olduğu gibi, hastanın özellikleri kriterleri tam olarak karşılıyorsa ve klinik presentasyon için daha iyi bir açıklama yoksa tanı "MS" olarak kabul edilmekte, eğer MS düşündürüyor ama kriterleri tam olarak karşılamıyorsa tanı "olası MS", eğer klinik durumu açıklayacak daha iyi bir hastalık tanısı varsa tanı "MS değil"dir (Tablo 2) (46-48).

Multipl Skleroz tanısı konarken mutlaka MS ilişkili SSS'nin idiyopatik enflamatuvar demiyelinizan hastalıkları ve MS varyantları, MS ile karışabilecek SSS'de demiyelinizasyona neden olan diğer hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır (Tablo 3) (46-48).

Tablo 2. 2017 Revize Mc Donald Tanı kriterleri (46)

Atak	Objektif klinik bulgulu lezyon sayısı	Tanı için gerekli ek veri
≥ 2 atak	≥ 2	Yok ^a
≥ 2 atak	1+ öyküde başka bir alanda ki lezyona ait atak	Yok ^a
≥ 2 atak	1	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ^c ile mekanda yayılımın gösterilmesi
1 atak	≥ 2	Ek bir klinik atak veya MRG ^d ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB ^e varlığı
1 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ^c ile mekanda yayılımın gösterilmesi ve ek bir klinik atak veya MRG ^d ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB ^e varlığı
Sinsi progresyon	1 yıl klinik progresyon (retrospektif veya prospektif, ataktan bağımsız olarak)	Aşağıdakilerin 2'si • MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal veya infratentoryal) alanlarda ≥1 lezyon • Spinal kordda ≥2 lezyon • BOS-spesifik OKB varlığı

Atak	Objektif klinik bulgulu lezyon sayısı	Tanı için gerekli ek veri
<p>a: Mekanda ve zamanda yayılımı göstermek için ek bir teste gerek olmasa da beyin MRG tüm hastalara yapılmalıdır. Tanıyı destekleyecek yetersiz klinik ve MR bulguları olanlarda, tipik KİS olmayanlarda, atipik özellikleri olan hastalarda ek olarak spinal kord MRG ve BOS tetkiki yapılmalıdır. Bu tetkikler yapılamadıysa ya da negatifse MS tanısı koymadan önce dikkat edilmeli ve alternatif tanılar göz önünde bulundurulmalıdır.</p> <p>b: Atak için objektif nörolojik bulgular temelinde konulmuş klinik tanı en güvenilirdir. Öyküdeki atağa ait dökümanite edilmiş objektif nörolojik bulgular yoksa, öykü enflamatuvar demyelinizan olaya ait tipik semptom ve klinik gelişim özelliklerini içermelidir. Ancak en az bir atak objektif bulgularla desteklenmelidir. Objektif kanıtların yokluğunda dikkatli olunmalıdır.</p> <p>c: MRG’de alanda yayılım; MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentoryal ve spinal kord) 4 alanın ≥ 2’sinde ≥ 1 lezyon olması.</p> <p>d: MRG’de zamanda yayılım; herhangi bir zamanda çekilen MRG’de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların aynı anda bulunması veya takip MRG’inde ilk MRG (çekildiği zamandan bağımsız olarak) referans alındığında yeni bir T2 hiperintens lezyonun ya da kontrast tutan lezyonun olması.</p> <p>e: BOS-spesifik OKB varlığı zamanda yayılımı göstermez ama tanıda onun yerine geçer.</p> <p>MS: Multipl skleroz, SSS: Santral sinir sistemi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, BOS: Beyin omurilik sıvısı, OKB: Oligoklonal band</p>		

Tablo 2. (devam) 2017 Revize Mc Donald Tanı kriterleri (46).

Tablo 3. MS’te Ayırıcı Tanı (37).

Ayırıcı Tanı’da düşünülmesi gereken Hastalıklar	
MS ilişkili SSS’nin idiyopatik enflamatuvar demiyelinizan hastalıkları ve MS varyantları	<ul style="list-style-type: none">- Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM)- NMO spektrum hastalıkları (NMOSD)- Myelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) antikoru ile ilişkili demiyelinizan hastalıklar- Diğer (atipik SSS’yi enflamatuvar demiyelinizan hastalıkları)- Tümefaktif MS- Balo’nun konsantrik sklerozu- Akut MS (Marburg tip MS)
Primer/sekonder enflamatuvar vasküler hastalıklar	<ul style="list-style-type: none">- Primer SSS vaskülit- Sistemik kolajen/vasküler hastalıklar<ul style="list-style-type: none">• Sistemik lupus eritematozus• Antifosfolipid antikor sendromu• Primer Sjögren sendromu• Behçet hastalığı• Susac sendromu- CLIPPERS (Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids)
Non-enflamatuvar vasküler hastalıklar	CADASIL (serebral otozomal dominant subkortikal iskemik lezyonlar)

Ayırıcı Tanı'da düşünülmesi gereken Hastalıklar	
Hereditör Hastalıklar	<ul style="list-style-type: none"> - Adrenolökodistrofi - Metakromatik lökodistrofi - Globoid (Krabbe) lökodistrofi - Erişkin başlangıçlı dominant lökodistrofi - Hereditör erişkin başlangıçlı Alexander hastalığı
Enfeksiyöz Hastalıklar	<ul style="list-style-type: none"> - Toksoplazmoz - Tüberküloz - Lyme - Progresif multifokal lökoensefalopati - HIV
Granülomatöz hastalıklar	Sarkoidoz
Neoplastik/lenfoproliferatif hastalıklar	<ul style="list-style-type: none"> - SSS tümörleri ve metastatik tümörler - Primer SSS lenfoması
Diğer	Paraneoplastik, Nutrisyonel, Mitokondriyal hastalıklar

Tablo 3. (devam) MS'te Ayırıcı Tanı (37).

1.6 Tedavi

Multipl Skleroz'da tedavi atak tedavisi ve koruyucu tedavi olarak iki başlık altında incelenebilir. 24 saat veya daha fazla süren yakınmalar, enfeksiyon gibi vücut sıcaklığında artış ve klinik kötüleşmeye yol açabilecek diğer sebepler dışlandıktan sonra atak olarak kabul edilir ve tedavide kortikosteroidler kullanılır (2). Kortikosteroidler enflamatuvar yanıtı azaltmak ve bağışıklık yanıtını

baskılamak için tercih edilirler: Atak tedavisinin amacı atakların ciddiyetini azaltmak, erken düzelmesini sağlamak ve olasılıkla sekel gelişimini önlemektir (43,49). Ülkemizde atak tedavisi için dokulara yayılımı fazla, oral biyoyararlanımı yüksek, kan-beyin bariyerini geçebilen metilprednizolon (MP) tercih edilir: İntravenöz yol SSS'ye hızlı, yüksek miktarda MP ulaşması için tercih edilir ve yaygın olarak 1 gr/gün, 3-10 gün olarak uygulanır (50). Steroidleri tolere edemeyenler ya da tedaviye yanıtız olanlarda ACTH veya ilk 60 günde plazmaferez tercih edilebilirken MS atak tedavisinde IVIG kullanımının etkinliğine yönelik yeterli kanıt yoktur (49,50).

Multipl Sklerozda immunmodülatör tedavi seçimi hastalığın ciddiyetine göre basamaklı uygulanır (Şekil 1) (51). Interferonlar MS'te ilk kullanılmaya başlanan ilaç grubu olup Glaritamer Asetat ve oral ajanlar Teriflunamid ve Dimetilfumarat ile birlikte ülkemizde birinci basamak tedavide kullanılmaktadır (51,52).



Şekil 1: MS'te basamak Tedavisi

**Henüz Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmamıştır.*

İnterferon Beta'lar etkilerini; T hücre aktivasyon ve proliferasyonda azalma, proenflamatuvar sitokin üretiminde azalma, kan beyin bariyeri seviyesinde matriks metalloproteinlerin üretiminin inhibisyonu, adezyon molekül

ekspresyonunda azalma, T regülatuvar hücre aktivitesinin düzenlenmesi, mikrogliyalarda antijen sunumunda azalma, nörotrofik faktör ekspresyonu yolu ile gösterir (51). Doz ve uygulama sıklığı değişse de tüm İnterferon Beta moleküllerinin etki mekanizması benzerdir ve enjektabl formda olan bu moleküllerin en sık yan etkileri; grip benzeri tablo, uygulama yerinde lokal deri yanıtı, alerjik yanıt, depresyon ve karaciğer enzimlerinde yükselmedir (53).

Glaritamer Asetat hem doğal hem kazanılmış immün yanıt üzerine etkili olup temel etkisini Th2 hücrelerini indükleyerek gösterir ve nörotrofik faktörlerin (beyin kaynaklı nörotrofik faktör, NT-3, NT-4) sekresyonunu indükleyerek nöroprotektif ve nörorejeneratif özellik gösterir (52). Uygulama sonrası lokal deri yanıtı, kronik uygulamada lipoatrofi, nefes darlığı, flushing gibi yan etkiler gözlenebilir (54,55).

Dihidroorotat dehidrogenazın reversibl inhibitörü olan Teriflunomid MS 1. Basamak tedavisinde kullanılan bir oral ajan olup de novo pirimidin sentezini bozmakta, T ve B lenfositleri baskılamaktadır (54,56). Karaciğer fonksiyonlarında bozulma, baş ağrısı, saç dökülmesi, gastrointestinal sistem yakınmaları, lenfopeni gibi yan etkileri bulunmaktadır (56).

Dimetil fumarat, in vivo ortamda monometilfumarata dönüşerek interleukin (IL)-4, IL-5 gibi TH2 sitokinlerinin düzeyini de arttırmakta, bu sayede TH1 immünitesinden TH2'ye kaymaya neden olmaktadır ayrıca nuclear related factor 2 (Nrf2) ekspresyonunu arttırması ilacın miyelin oluşumunu arttırabileceğini düşündürmektedir (54,57). MS'te Nisan 2017'den beri ruhsatlı olan oral ajanın en sık gözlenen yan etkileri karaciğer fonksiyonlarında bozulma, gastrointestinal sistem yakınmaları, lenfopeni, flushingdir (56,57).

Fingolimod, endojen sfingozine benzeyen küçük, lipofilik bir molekül olup etkisini sfingozin-1-fosfat reseptörleri üzerinden gösterir böylece T-hücrelerinin lenf dokularından ayrılmasını önleyerek oto-agresif lenfositlerin MSS'ye girmelerini engellemektir (57). Gürültülü başlayan, yüksek hastalık aktivitesine

sahip olgularda özel izinle veya 1. Basamak diğer ilaçlara yanıt alınamamış/tolere edememiş olgularda 2. Basamak tedavi olarak kullanılmakta olup başlıca yan etkileri ilk doz bradikardisi, karaciğer enzimlerinde yükselme, maküler ödem, lenfopenidir (58,59).

Multipl Skleroz tedavisinde ilk kullanılan monoklonal antikor olan Natalizumab, adezyon moleküllerine bağlanarak lenfositlerin MSS'ye geçişini azaltır (60). Dört haftada bir kez intravenöz infüzyon yolu ile uygulanan ilacın en sık gözlenen yan etkileri; infüzyon reaksiyonu, hipersensitivite reaksiyonu, baş ağrısı, halsizlik, yorgunluk olup uzun süreli kullanımda ya da Natalizumab ile uzun süre immunsuprese olan, JC Virus antikor pozitif hastalarda Progresif Multifokal Lökensefalopati (PML) açısından dikkatli olunmalıdır (60,61).

B hücre yüzeyindeki CD20 proteinine bağlanıp hücre yıkımına sebep olan monoklonal antikorlar rituksimab, okrelizumab ve ofatumumab; MS'te enflamasyonu baskılayarak tedavide etkili olmaktadır (61). Bu moleküllerin yapıları, CD 20 antijenine bağlanma yerleri ve bağlanma oranları farklıdır: Rituksimab ve ofatumumab daha çok kompleman bağımlı sitotoksosite üzerinden etkili iken, okrelizumab daha çok antikor aracılı sitotoksosite ile etkilidir (61,62).

Lenfosit yüzeyinde doğal bağışıklık hücrelerinden daha fazla bulunan CD52 antijenini hedef alan monoklonal antikor alemtuzumab, nispeten selektif olarak T ve B lenfositlerinin yıkımını sağlar (63). Monoklonal antikorların en sık görülen yan etkileri infüzyon ile ilişkili reaksiyonlar ve enfeksiyonlardır (63,64).

MS'de tedavi "optimizasyonu" hem hastalık aktivitesini en iyi şekilde kontrol altına alınabildiği hem de hastanın en iyi uyum sağlayabildiği tedavi şekli olup tedaviyi optimize etmeye yönelik iki genel yaklaşım bulunmaktadır: Aynı basamaktaki iki ajanın birbiriyle değişimi; tedavinin yeterli olduğu ancak hastanın ilacı tolere edemediği durumlarda tercih edilebilirken, bir üst basamaktaki daha potent ve olasılıkla yan etkisi daha fazla olan ajana geçici veya kalıcı olarak geçiş (eskalasyon) ise mevcut tedavinin yetersiz olduğu agresif

seyirli hastalıkta tercih edilir (65). Hastalık aktivitesi yüksek ve ağır seyirli olacağı öngörülen hastalarda, klasik enjektabl immunmodölatörler yerine, ilk aşamada etkin ve hızlı etkili ilaçlardan birinin başlanması (indüksiyon) da düşünülebilir (53,65).

Tüm bu tedavi seçeneklerine rağmen kontrol altına alınamayan veya en baştan progresif seyir gösteren hastalar da olmakta; bu grup hastalarda azatiyopurin, siklofosamid, metotreksat, mitoksantron 3. Basamak ajanlar olarak kullanılmaktadır (64,65).

2. GLUTEN İNTOLERANSI

2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Çölyak Hastalığı, gluten alımı ile ilişkili, ince bağırsak mukozasının etkilendiği malabsorbsiyonla giden otoimmün bir enteropatidir. Çocukluk çağının en sık görülen malabsorbsiyon sendromu olan Çölyak Hastalığı'nın HLA-DQ2 ve DQ8 doku gruplarıyla ilişkisi gösterilmiştir (4).

Hastalığın buğday ile ilişkisi ilk kez 2. yüzyılda belirtilse de, klinik bulguları 1888 yılında İngiliz çocuk hastalarda tanımlanmıştır; 1960'lı yıllarda dermatitis herpetiformis Çölyak hastalığına eşlik eden ilk ekstraintestinal bulgu olarak tanımlanmıştır (4,8).

Çölyak Hastalığı'nın görülme sıklığının Avrupa'da 1980'li yıllara kadar 1/1000 -6500 aralığında olduğu bilinirken farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda % 0,6-6 arasında değiştiği gösterilmiştir; bu değişkenliğin buğday tüketiminin ülkelerarası farkından kaynaklandığı düşünülmektedir (66). Buğday tüketiminin çok olduğu Avrupa, Amerika ve Ortadoğu'da tüketimin az olduğu Uzak Doğu Asya'ya göre hastalık daha sık görülmektedir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olanlarda çölyak hastalığı görülme sıklığı %20'lerin üzerinde olup çölyak tanısı dışlanan inflamatuvar bağırsak hastalıklı hastalarla yapılan bir çalışmada bu hastaların gluten kısıtlı diyetten fayda gördükleri, diyetlerine gluten eklendiğinde gastrointestinal semptomlarında kötüleşme olduğu gösterilmiştir. Böylece non-çölyak gluten duyarlılığı deyimini ortaya çıkarmıştır (67).

Ailede Çölyak Hastalığı veya başka bir otoimmün hastalık olduğunda, mono/dizigotik ikizler ve birinci derece akrabalarda Çölyak öyküsü varlığında hastalığın görülme sıklığı artmakta, normal prevalansın 10 katına kadar çıkmaktadır. Genetik faktörlere ek olarak, akraba evlilikleri, ek gıdaya erken geçiş ve buğday içeren gıdaların ek gıdaya geçişle birlikte erken verilmeye başlanması gibi çevresel faktörler de Çölyak kliniğinin ortaya çıkmasında etkilidir (8). Hastalık kız ve erkeklerde eşit oranda görülmekte, ilk 6 ay anne sütü ile beslenme,

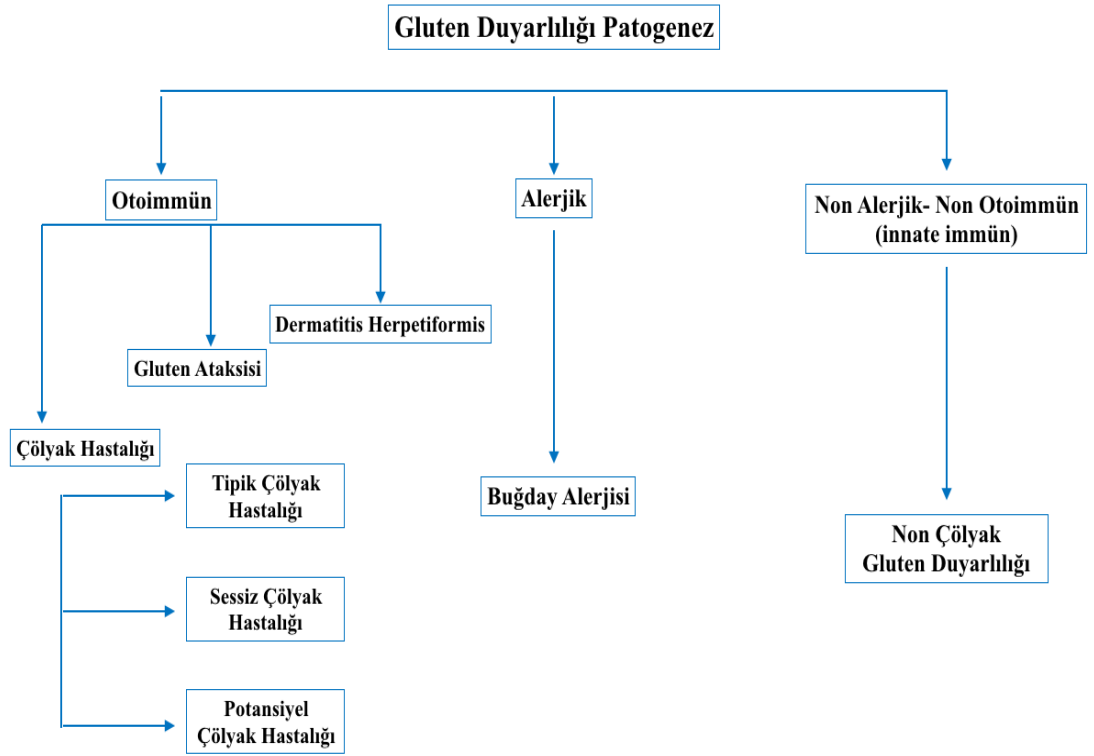
bu dönemden sonra ek gıdaların anne sütü ile birlikte verilmesi hastalığın görülme riskini azaltmaktadır (66,67).

2.2. Patogenez

Gluten intoleransı immunopatogenezinden genetik ve çevresel faktörler birlikte sorumlu tutulmaktadır (8).

İnsan lökosit antijenleri hücre yüzeyinde bulunan, yabancı antijenleri tanıyıp immün sistem hücrelerine sunan böylece immün yanıtın başlamasını sağlayan polimorfik antijenler olup 6. kromozomda kodlanan HLA Klas II gen bölgesi DR, DP ve DQ moleküllerini kodlamakta olup bu allellerin belli doku tiplerinin Çölyak Hastalığı riskini arttırdığı bilinmektedir (66).

Ancak HLA DQ2 ve HLA DQ8’li bireylerin yaklaşık %30-40’ında hastalık görülmemekte olup bu sayede Çölyak Hastalığı’nın ortaya çıkmasında doku grubu tek başına yeterli olmadığı ancak bazı çevresel faktörler varlığında hastalığın görülmesini kolaylaştırdığı düşünülmektedir (67). Bu çevresel faktörler arasında diyetle glutene maruz kalma, hamilelik, stres, virusler ve sigara içimi sayılmaktadır (67,68). Adenovirus tip 12 ve enterovirus alfa gliadine benzer aminoasit dizilimleri nedeniyle bu enfeksiyonu geçirenlerde hastalığın ortaya çıkması için tetikleyici bir faktör olabilir (68). Çölyak Hastalığı olan bireylerde glutensiz diyet sonrası tekrarlanan bağırsak biyopsisinde mukozadaki düzemenin gösterilmesi patogenezden glutenin sorumlu olduğunu göstermiştir (Şekil 2) (68).



Şekil 2. Gluten duyarlılığı patogenezi (68).

Gluten İntoleransı patogeneziine ilişkin en yaygın görüş kompleks bir protein olan glutenin yetersiz sindirilmesi sonucu ortaya çıkan 30 aminoasitten fazla parçalanamamış peptit gruplarının, bağırsak mukozasında bulunan doku transglutaminaz (TG) enzimince deamine edilmesiyle ortaya çıkan glutaminin, glutamik aside dönüşmesi, Dendritik hücreler yabancı antijen olarak algıladıkları glutamik asidi yakalayıp T hücrelerine sunarak güçlü bir immün yanıtı başlatmasıdır (66,68). Başka bir görüşe göre; bağırsak lümenindeki deamine olmuş gluten bazı bakteriler tarafından besin olarak kullanılmakta, bu bakterilerin aşırı çoğalması dendritik hücrelerin uyarılmasına sebep olmaktadır; antibiyotik kullanımı, un ve şekerli gıdaların fazla, klasik fermente gıdaların az tüketimi bu bakterilerin aşırı çoğalmasına sebep olmakta, dentritik hücreler çoğalan bakterilerle savaşırken gluten derivesi peptidler parçanamamakta, HLA DQ2 ve DQ8 molekülleri bu parçalanamayan peptid gruplarını yabancı antijen olarak algılamakta, T hücre aracılı immün yanıt başlamaktadır. Bu görüşe göre normal bağırsak florası sağlanırsa Çölyak Hastalığı tedavi edilebilir (68,69).

2.3. Nöropatogenezi

Gluten intoleransında nörolojik bulguların ortaya çıkmasını açıklamak için bir çok farklı mekanizma öne sürülmüştür. Bunlardan en çok kabul göreni immunolojik mekanizmadır (8,68).

Gıda yoluyla alınan gluten bağırsaktaki doku transglutaminazı ile deamine gliadine parçalanıp bağırsak mukozasında buna karşı bir immunolojik yanıt meydana gelir. Bağırsakta oluşan antikorların merkezi ve periferik sinir sistemi ve kas hücrelerine karşı çapraz reaksiyon geliştirebileceği öne sürülmüştür (70). Luostarinen ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu hipotez sonrası Hadjivassiliou ve arkadaşları lenfositlerin merkezi ve periferik sinir sistemine, beyin omurilik sıvısına infiltrasyonunu ve antigangliozid antikorları göstermiştir. Böylece gliadinin otoimmün süreçleri tetiklediği hipotezi desteklenmiştir (70,71).

Otoimmün süreçleri destekleyen bir çok çalışma mevcuttur. Çölyak hastalığında iç kulaktaki endojen proteinlere karşı gelişen antikorlar immün mekanizmanın bir destekleyicisidir. Hastalıktaki bu T hücre baskın enflamasyon

merkezi sinir sisteminde periferik sinir sistemine oranla daha fazla gösterilmiştir (72).

Bir çalışmada gluten intoleransı olan bireylerde serebellar purkinje hücrelerine karşı gelişen CD 8+ T lenfositleri; başka bir çalışmada gluten ataksili hastaların serumlarında serebellum purkinje hücresi epitoplariyla çapraz reaksiyon geliştiği gösterilmiştir (73). Gluten nöropatili bireylerde ise nöral bir protein olan sinapsin I ilavesiyle antikor geliştiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Ayrıca gliadin GM1 gangliozidlere bağlanıp hapten rolü oynayarak immün mekanizmaları tetikleyip gluten nöropatisine sebep olabilmektedir (74).

Gluten intoleransında nörolojik bulgulara sebep olabilecek bir mekanizma da intoleransa bağlı vitamin ve minerallerin emilim bozukluğudur: B grubu vitamin eksiklikleri, E vitamini eksikliği nöropatiden ataksiye birçok nörolojik bulguya neden olabilir, hatta vitamin B12 eksikliğinde Elektronöromiyografi (ENMG)'de aksonal nöropati de görülebilir. Nörolojik bulgu gelişen gluten intoleranslı hastaların çoğunda malabsorbsiyon görülmemesi bu hipotezi zayıflatsa da böyle bir olasılık bulunmaktadır (75).

Glutenin direk nörotoksik etisinin olduğu bu sebeple nörolojik bulgulara yol açabileceği de öne sürülmüş olup Çölyak Hastalığı'nda glutenin tetiklediği immunolojik reaksiyon, diğer viral enfeksiyon ajanlarına karşı abartılı bir yanıt dönüşebilir (66). Bu antikorlar sinir sistemi ile çapraz reaksiyona girebilir (74). Çölyak hastalarında artmış bağırsak permeabilitesi nörotoksik ajanların vücuta girişine sebep olabilir. Direk nörotoksik etki mekanizmasına bir örnek de glutenin opioid etki yaparak nörometabolizmayı bozması ve psikiyatrik hastalıkların gelişiminde rol oynayabileceği hipotezidir (67,74).

2.4. Klinik Bulgular

Çölyak Hastalığı'nda atipik bulguların klasik Çölyak kliniğinden daha sık görüldüğünün fark edilmesi klinik sınıflama oluşturulması ihtiyacını doğurmuş olup hastaların yalnızca %10'u klasik yöntemle tanı alırken, geriye kalan %90'ı

atipik klinik bulgular gösterdiği veya asemptomatik olduğu için tanı alamamaktadır(8). Çölyak hastalarını kliniğe göre Tipik Form, Atipik Form ve Sessiz Form olarak sınıflandırabiliriz:

Tipik Form; genellikle çocuklarda görülen kronik ishal, kusma, karın ağrısı ile giden klasik Çölyak Hastalığı olup hastalık kliniği 6. Aydan sonra ek gıdaya geçilmesi ve diyetle glutenin girmesiyle başlar. Gluten alımı sonrası kliniğin başlama zamanı değişkendir ve nadiren 60 yaşından sonra ortaya çıkabilir. Proksimal ince bağırsak mukozasının etkilenmesi sonucu demir, folat, yağda eriyen vitamin eksiklikleri de görülebilir (4).

Atipik Form; 7 yaşından büyük Çölyak hastalarının yarısından fazlasında görülen formdur. Serolojik testlerin yaygın kullanılmaya başlamasıyla gastrointestinal yakınması olmayan birçok farklı klinik tablo çölyak hastalığı ile ilişkilendirilebilmiş olup hastalığın görülme yaşı geciktikçe klinik tablonun çeşitliliği artmaktadır(5). Tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi, dermatitis herpetiformis, dirençli vitamin B12 ve folik asit eksikliği, alopesi, boy kısalığı, puberte gecikmesi, vaskülit, infertilite bu tabloların bir kısmı olup gluten hipersensitivitesine bağlı nörolojik bulgular da hastalığın bu formu içinde yer almaktadır. Çölyak Hastalığı'nda enteropati olsun olmasın nörolojik bulgular görülebilmekte, klinik spektrum; nöbet, ataksi, miyelopati, miyopati, tremor, oftalmopleji, optik nörit, nörodejeneratif hastalıklar, demiyelinizan hastalık, myastenik sendromlar, anksiyete, depresyon gibi çok geniştir (5,67).

Epilepsi çocuklarda Çölyak Hastalığı'na bağlı en sık gelişen nörolojik patolojidir (75,76). Çölyak hastalarında epilepsi prevalansı % 1,2-2,5 arasında değişmekte olup bu oran Türkiye'de epilepsi prevalansından yüksektir. Bu hastalarda epilepsi çoğunlukla parsiyel formdadır (başlıca oksipital ve temporal lob epilepsisi) ve glutensiz diyetten fayda görür (77,78).

Ataksi gluten enteropatisinde oldukça sık görülmektedir. Öyle ki, gluten ataksisi tüm ataksilerin 1/5'ini oluşturmakta ve genellikle ilerleyen yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Gluten ataksili hastaların %60'ında beyin MR'da serebellar atrofi görülmüştür (79). Glutenin serebellum purkinje hücrelerine olan toksisitesi

nadiren sinsi gelişen paraneoplastik serebellar dejenerasyon benzeri klinik ortaya çıkarabilir. Yine Gluten ataksili hastaların %60'ında ENMG'de subklinik nöropati bulguları saptanmıştır. Ataksi süresine bağlı olarak hastalar gluten kısıtlı diyetten fayda görebilmektedir (79,80).

Nöropati erişkinde ataksiden sonra en sık görülen nörolojik bulgu olup hem ataksi hem nöropati kliniği olan olgular Çölyak Hastalığı'na bağlı klasik gastrointestinal sistem semptomları göstermemelerine karşın biyopsileri pozitif olabilir (75). Etiyolojisi belli olmayan sporadik vakalarda Çölyak Hastalığı serolojisi ve biyopsisi mutlaka önerilmektedir. Gluten nöropatisinin seyri yavaştır, duyarlılık ile nöropati kliniğinin ortaya çıkması arasında geçen süre yılları bulmakta; postmortem incelemeler nöropatinin sinirlerde perivasküler lenfositik infiltrasyona bağlı olduğunu göstermektedir (71,75). Gluten ile ilişkili nöropati kliniği genellikle simetrik distal motor aksonal nöropati olsa da hemen tüm nöropati tipleri görülebilir. Glutensiz diyet ile 1 yıl sonra yapılan EMG kontrollerinde anlamlı düzelme saptanmıştır (71).

Ensefalopati gluten sensitif hastalarda baş ağrısı ile birlikte görülen yaygın beyaz cevher lezyonlarına verilen addır. Gluten intoleransı olan olguların yaklaşık %20'sinde beyaz cevher lezyonları görülmekte ve bu lezyonlar glutensiz diyetle azalmaktadır (81). Baş ağrısı da gluten sensitif hastalarda normal popülasyona göre 4 kat fazla görülmekte ve yine glutensiz diyetten fayda görmektedir (82).

Gluten intoleransına bağlı **Miyopati** ve **Miyelopati** nadir de olsa görülebilmektedir (83).

Multipl Skleroz'da gluten intoleransının prevalansının arttığına dair net bir kanıt olmasa da her iki hastalıkta da hem spinal kord hem beyinde görülen beyaz cevher lezyonlarının net ayrımının yapılması güçtür (8).

Sessiz Form; klinik bulgu olmaksızın tesadüfen saptanan seroloji, ince bağırsak biyopsi bulguları, HLADQ2 ve DQ8 genotipine sahip olguları tanımlamaktadır. İnce bağırsak bulguları glutensiz diyet ile düzelir. Genotipi ve serolojisi pozitif ancak ince bağırsak bulgusu olmayan hastalar "Potansiyel Çölyak Hastası" olarak kabul edilmektedir (84). Genotipi pozitif, serolojisi ve bağırsak biyopsisi negatif

hastalar ise “Gizli Çölyak Hastası” kabul edilirler. Bu kişiler çölyak hastalığı için riskli grupta yer almaktadır (Tablo 4) (85).

Sıklık	İntestinal Bulgu	Ekstraintestinal Bulgu
Çok sık	Şişkinlik Karın ağrısı	İyilik halinin kaybı Yorgunluk
Sık	Diyare Epigastrik ağrı Gastroözofagial Reflü Bulantı Aerofaji Kabızlık	Baş ağrısı Anksiyete Uyuşukluk Net düşünememe Eklem Ağrısı Dermatit
Bilinmeyen sıklık	Hematokezya Anal fissür	Kilo kaybı, anemi, denge kaybı, depresyon, adet düzensizliği, uyku düzensizlikleri, duyuşal semptomlar, nöropati, halüsinasyon, otizm, şizofreni

Tablo 4. Çölyak Hastalığı Klinik Spektrumu. Catassi ve ark (2015)’dan alınmıştır.

2.5. Laboratuvar Bulguları

Çölyak hastalığında tanı konması, hastalık aktivitesi / hastanın diyetle uyumunun izlenmesi ve risk grubu bireylerde tarama açısından serolojik testler önemlidir. Bağırsakta bol miktarda bulunan ve gluten ile ilk karşılaşmada antikor oluşumuna neden olan doku transglutaminaz, hastalık patogenezinde önemlidir. Önce ince bağırsakta sonra da vücudun diğer dokularında doku transglutaminaz 2 enzimine karşı antikor (TG IgA/G) gelişir. Bu yüzden tanıda ilk bakılan antikor TG’dir (6,84).

Hücre dışı TG 2 antikorları antiendomisyum (EMA) antikor olarak isimlendirilir. Gluten derivativesi gliadine karşı oluşan antikorlar ise AntiGliadin Antikorlarıdır. Antigliadin antikorlar günümüzde çölyak tanısında değerini yitirmekte, onun yerine yeni keşfedilen deamine gliadin peptit (DGP) geçmektedir. Bu antikorların Çölyak tanısındaki özgüllüğü ve duyarlılığı tabloda özetlenmiştir (Tablo 5) (85).

Serolojik Test	Duyarlılık %	Özgüllük %
Antigliadin Ig A (AGA)	57-78	71-87
Antigliadin Ig G (AGG)	55-100	71-100
Antiendomisyum IgA (EMA)	61-93	98-100
Antiendomisyum IgG (EMA)	75-78	-
TG Ig A	76-96	90-98
TG Ig G	41-84	98
DGP	70-95	90-100

Tablo 5. Çölyak Hastalığı Tanı ve İzleminde Kullanılan Serolojik Testler.
Schyum (2013)'dan alınmıştır.

Enteropatinin olması çölyak hastalığında tanıyı kolaylaştırır da nörolojik bulguların gözlemlendiği hastaların çoğunda enteropati yoktur ve glutensiz diyet de çoğu zaman nörolojik bulguların gelişimini engelleyemez (66). Nörolojik defisitler gibi ekstraintestinal bulgularla seyreden çölyak hastalığında farklı doku transglutaminaz enzim alt gruplarına karşı antikor geliştiği öne sürülmüş olup intestinal bulgularla seyreden çölyak hastalığı için TG 2 antikor, dermatitis herpetiforme TG 3, nörolojik bulgular görülen çölyak hastalığında ise TG 6 antikorları tespit edilmiştir (84). Hastada enteropati olsa da olmasa da TG 2 antikorları intestinal mukozada depolanır ve farklı klinik bulguları olan hastaların ekstraintestinal dokularında transglutaminaz antikor depozitleri gösterilmiştir (5). Nörolojik bulgulu çölyak hastalarında serebellum, pons, periferik sinirler ve beyin damarları çevresinde TG2 ve TG 6 depozitleri gösterilmiştir (84). Şu anda ülkemizde olmayan TG alt grupları ve DGP'nin ilerleyen yıllarda kullanılmaya başlanması beklenmektedir.

2.6. Tanı

Çölyak hastalığı tanısı özgün HLA grupları, özgün antikorların bulunması ve uygun şekilde alınmış bağırsak biyopsisinin deneyimli patologlarca değerlendirilmesiyle konur. Hastalığın tanı kriterleri ilk olarak 1970 yılında belirlenmiş, 1990, 2012 ve 2019 yıllarında güncellenmiştir. Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu (ESPGHAN) tarafından belirlenen bu kriterlere göre total Ig A ve doku transglutaminaz 2 enzimine karşı gelişmiş Ig A (TG-Ig A) en önemli ölçüttür (6). Eğer bu iki değer pozitif ise ve TG-Ig A düzeyi normalden 10 kat fazla ise anti endomisyum Ig A(EMA Ig A) bakılır. EMA pozitif olan hastalar biyopsisiz Çölyak Hastalığı tanısı alır (4,85).

Eğer hastanın TG-Ig A düzeyi normalin 10 katından daha az yükseldiyse mutlaka distal duodenumdan uygun şekilde biyopsi alınmalıdır. Alınan biyopsi deneyimli patologlarca Marsh histopatolojik kriterlerine göre değerlendirilir. Marsh 3-4 Çölyak Hastalığı tanısı alırken, Marsh 0-1 olan hastalara ek testler yapmak gerekir (HLA subgrup tayini, Anti EMA IgA/G, Anti Gliadin Ig A/G). Total Ig A değeri düşük olan hastalar immünyetmezlik açısından mutlaka değerlendirilmelidir (4,6).

Tüm bunlara rağmen klinik şüphe varsa hasta glutensiz diyet ile takip edilmeli, glutensiz diyet sonrası klinik bulgularda düzelme, serolojik testlerde negatifleşme Çölyak Hastalığı açısından yol gösterici kabul edilmelidir (6,78).

2.7. Tedavi

Çölyak Hastalığı tedavisi glutenin diyetten ömür boyu çıkarılmasıdır. Glutensiz diyet sonrası serolojik değerlerde, özellikle TG düzeylerinde azalma anlamlıdır. Glutensiz diyet sonrası 2-3 ayda duodenal biyopsi bulguları da düzelmeye başlar. Hastanın diyete uyup uymadığı aralıklı TG-IgA tayini ile değerlendirilebilir. Diyete ikincil gelişebilecek nutrisyonel eksiklikler için de mutlaka deplasman yapılmalıdır (4,6).

Günümüzde glutensiz diyet dışında tedavi yokmuş gibi görünse de çalışmalar sürmektedir. Enzim replasman tedavileri, epitel fonksiyonlarının tamiri, doku transglutaminaz inhibisyonu yoluyla gluten deaminasyonunun inhibisyonu bunlardan bazılarıdır. Gluten epitoplari ile aşı ve antisitokin tedaviler üzerine de çalışılmaktadır (8).

GEREÇ veYÖNTEM

HASTA SEÇİMİ

Bu çalışmada Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı Multipl Skleroz polikliniğinden takip edilen, Mc. Donald tanı kriterlerine göre kesin MS tanısı almış ya da klinik izole sendrom tanısı ile takipli, gönüllü olmayı kabul etmiş, 18-60 yaş arası kadın ve erkek hastalar değerlendirmeye alındı. Multipl skleroz tanısıyla izlenen hastalar klinik seyir tiplerine göre sınıflandırılıp alt gruplara ayrıldı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalığın klinik seyir tipi, atak sayısı ve tipi, kognisyona etki, Kurtzke'nin "Expanded Disability Status Scale (EDSS)" skoruna göre istatistiksel analiz yapıldı.

Kontrol grubu olarak benzer özelliklere sahip gönüllü olmayı kabul etmiş, bilinen bir otoimmün veya sistemik hastalığı olmayan başağrısı ile Nöroloji polikliniğine başvuran hastalar alındı.

ÇALIŞMAYA DAHİL OLMA KRİTERLERİ

1. 18-65 yaş arası
2. Hasta grup için her iki cinsiyette Multiple Sklerozis, Klinik İzole Sendrom tanılı hastalar
3. Kontrol grubu için MS tanısı ve bilinen sistemik/otoimmün hastalığı olmayan, baş ağrısı şikayeti ile nöroloji polikliniğine başvuran hastalar

DIŞLAMA KRİTERLERİ

1. 18 yaş altı, 65 yaş üzeri
2. Sistemik otoimmün hastalığı olan hastalar

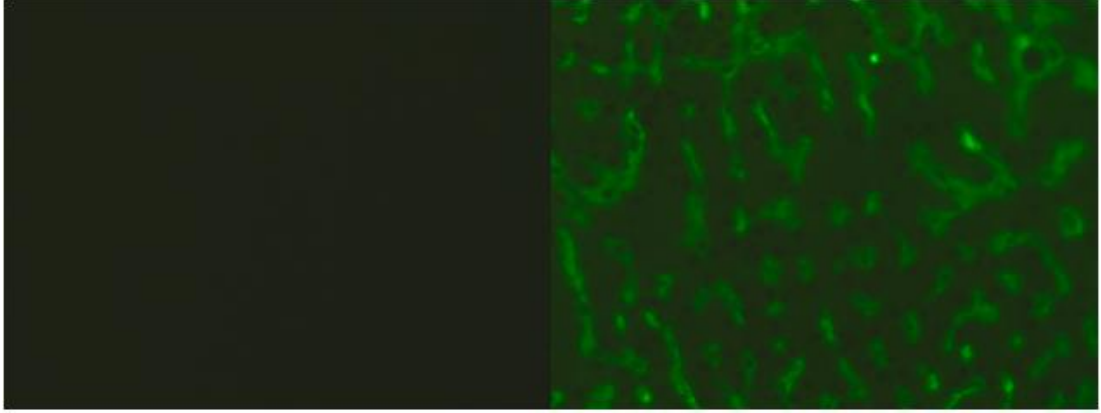
LABORATUVAR ÇALIŞMALARI VE KULLANILAN PARAMETRELER

Çalışmaya dahil olan tüm hastalardan 2 adet tüpe 4'er ml venöz kan alındı. Kanlar oda sıcaklığında 20 dakika bekletildikten sonra 30000 devirde 15 dakika santrifüj edildi. Santrifüjlenen serumlar biri yedek olmak üzere 2'şer tüpe alınıp -20 santigrat derecede saklandı. Serumlar çalışılmadan 30 dakika önce oda sıcaklığına getirildi.

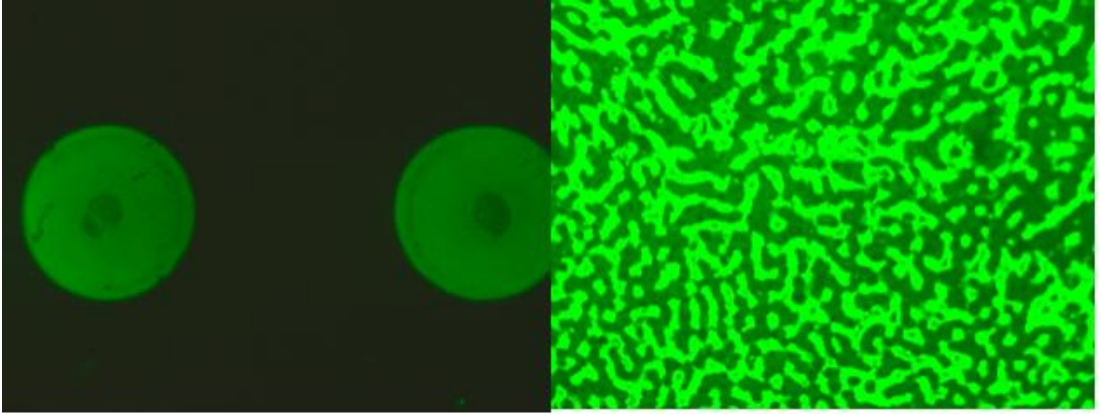
Çalışmaya dahil olan tüm hastalara venöz kandan İFA yöntemi ile Anti Gliadin, Anti Endomisyum Ig A ve Ig G; ELİSA yöntemi ile Anti Dokutransglutaminaz Ig A ve Ig G bakıldı. Kanlar Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında çalışıldı.

Çalışmada "EUROIMMUN AG" kitleri kullanıldı. Hasta örnekleri belirtilen kitlerin çalışma protokolüne uygun şekilde dilüe edilip hazırlanarak çalışıldı.

Anti Gliadin, Anti Endomisyum Ig A ve Ig G indirekt immunfloresan (İFA) yöntemi ile çalışıldı. "EUROIMMUN AG EUROPLUS Liver (primate)/Gliadin (GAF3X)" kiti kullanıldı. Bu indirekt immunfloresan test ile, endomisyum ve gliadin antijenine spesifik antikorların invitro analizi yapılması amaçlandı. Sonuçlar floresan mikroskop ile değerlendirildi. Substratların her bir kitte sağlanan pozitif ve negatif kontrollerle inkübasyonu ile testin performansının doğruluğu teyit edildi (Resim 2,3).



Resim 2. Anti Gliadin, Anti Endomisyum negatif kontrol görüntüleri.



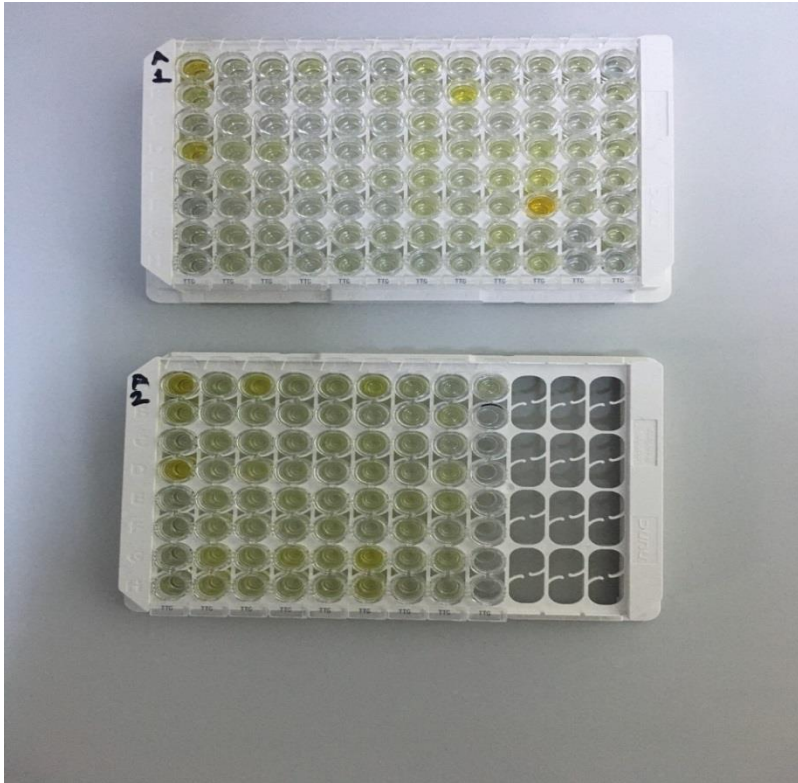
Resim 3. Hastalara ait Anti Gliadin, Anti Endomisyum pozitif kontrol görüntüleri.

Hastaların sonuçları floresan mikroskop parlaklığına göre; negatif, çok zayıf pozitif, zayıf pozitif, tek pozitif (+), iki pozitif (++) ve üç pozitif (+++) olarak sınıflandı (Resim 4). Çok zayıf pozitif ve zayıf pozitif sonuçlar tüm değerlendirme sonunda tekrar değerlendirildi. Doku transglutaminaz pozitifliği eşlik eden hastalar pozitif kabul edilirken, tek başına çok zayıf/zayıf pozitiflikler negatif kabul edildi.



Resim 4. Hastalara ait Anti Gliadin pozitif örnek görüntüleri: Soldan sağa sırasıyla; çok zayıf pozitif, zayıf pozitif, iki pozitif (++) ve üç pozitif (+++)

Anti Dokutransglutaminaz Ig A ve Ig G ELİSA yöntemi ile çalışıldı. Çalışmada “EUROIMMUN AG Anti-Doku Tansglutaminaz ELİSA Ig A/G” kitleri kullanıldı. Hasta örnekleri kit protokolüne uygun şekilde hazırlanıp inkübe edildi. Numuneler “EUROIMMUN Analyzer I Version 1.95.3” kullanılarak analiz cihazı ile otomatik olarak seyreltilip çalışıldı. Hesaplanan değer ≥ 20 ise sonuç pozitif, <20 ise sonuç negatif kabul edildi. Çalışmada kusurlu örnek yoktu (Resim 5).



Resim 5: Hastalara ait Anti Dokutransglutaminaz Ig A örnekleri

İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

Yapılan güç analizi sonucunda; $f=0.4$ etki büyüklüğü, %95 güven düzeyi ve %80 güç için çalışmaya en az 128 kişi alınabileceği hesaplandı.

Veriler SPSS paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi ve Varyans Analizi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanıldı. Ayrıca sürekli değişkenlerin arasındaki ilişkiler Spearman ya da Pearson korelasyon analizleriyle ve kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare analizi ile incelendi. İncelemeler sonucu elde edilen p değeri 0.05'in altı anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 152 kişi dahil edildi. Bunların 102'si kadın (%67.1), 50'si erkekti (%32.9). Çalışmaya dahil edilen hastalar; Kontrol (1. Grup), Klinik izole sendrom (2. Grup), Relapsing Remitting Multipl Skleroz (3. Grup), Primer ve Sekonder Progresif Multipl Skleroz (4.Grup) olmak üzere 4 alt gruba ayrıldı. 1. grupta; 28 kadın (%66.7), 14 erkek (%33.3) olmak üzere 42 hasta, 2. grupta; 19 kadın (%63.3), 11 erkek (%36.7) olmak üzere 30 hasta, 3. grupta; 34 kadın (%68), 16 erkek (%32) olmak üzere 50 hasta, 4. grupta; 21 kadın (%70), 9 erkek (%30) olmak üzere 30 hasta mevcuttu. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,954$).

Çalışmaya dahil edilen tüm gruplardaki hastaların ortalama yaşı $38,5 \pm 11,49$ (median 38) idi. Kontrol grubu olan 1. Grubun yaş ortalaması $32,7 \pm 10,5$, 2. Grubun yaş ortalaması $35,7 \pm 10,4$, 3. Grubun yaş ortalaması $38,7 \pm 9,1$, 4. Grubun yaş ortalaması $49,1 \pm 10,2$ olarak hesaplandı. Alt gruplar değerlendirildiğinde ilk üç grubun yaş ortalamaları açısından aralarında anlamlı fark saptanmazken, 4. Grup diğer gruplar ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. ($p=0,0001$).

Multipl Skleroz alt gruplarındaki hastaların özürülük durumları EDSS ile değerlendirildi. Klinik izole sendromlularda ortalama EDSS değeri $0,7 \pm 0,33$ (median 1) iken, Relapsing Remitting Multipl Sklerozlu hastalarda ortalama EDSS değeri $1,4 \pm 0,7$ (median 1) , Progresif Multipl Sklerozlu hastalarda ise $4,8 \pm 1,2$ (median 5) olarak hesaplandı. Kontrol grubu olan 1. grup, 2 ve 3. Grupla kıyaslandığında ve tüm alt gruplar 4. Grup ile kıyaslandığında, EDSS açısından bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,0001$). İki ve üçüncü grup arasında ise EDSS açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,283$).

Çalışmaya dahil edilen hastalar hastalık süreleri ve ilk ataklarının tiplerine göre değerlendirildiğinde; 30 klinik izole sendromlu hastanın 14'ü duyuşal şikayetlerin

ön planda olduğu atak ile, 7'si beyin sapı tutulumuna bağlı yakınmaların ön planda olduğu atak ile, 5'i optik nörit ile, 4'ü motor Şikayetlerin ön planda olduğu atak ile başvurmuştu. Klinik izole sendrom ile izlenen 16 hastanın hastalık süresi 1-5 yıl, 8 hastanın hastalık süresi 5-10 yıl arasındaydı. Kalan 6 hasta 10 yıldan uzun süredir KİS ile izlenmekteydi.

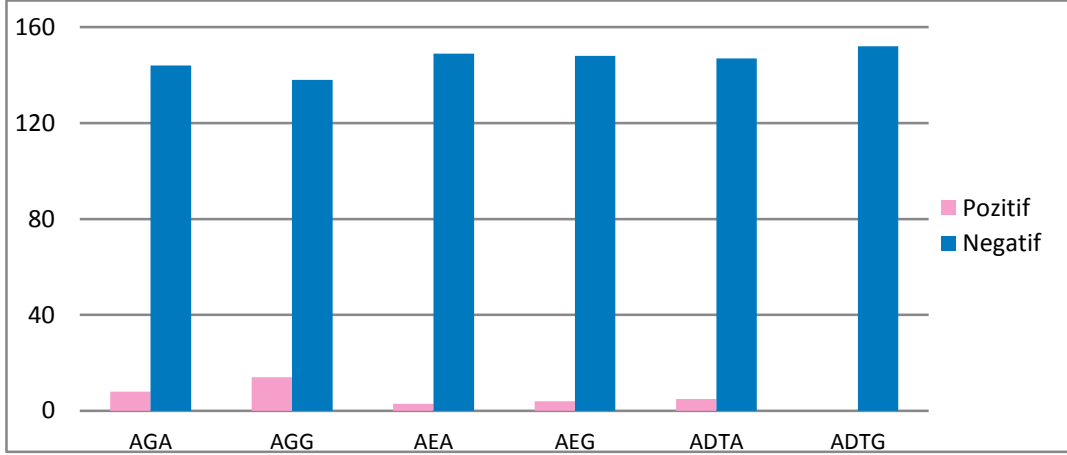
Üçüncü grup olan RRMS grubundaki hastalar ilk ataklarına göre incelendiğinde; 17 hastanın ilk atağında duyuşal yakınmalar, 11 hastanın ilk atağında motor yakınmalar ön planda iken, 12 hasta ilk atağını optik nörit, 10 hasta ise beyin sapı tutulumu ile geçirmişti. Hastalık süreleri değerlendirildiğinde; 13 hastanın hastalık süresi 1-5 yıl, 21 hastanın hastalık süresi 5-10 yıl, 11 hastanın hastalık süresi 10-20 yıl arasında değişmekteydi. Kalan 5 hastanın hastalık süresi 20 yıldan uzundu. RRMS grubundaki 5 hastanın toplam atak sayısı 5'ten fazla (6 atak, 10 atak, 12 atak, 6 atak ve 8 atak Şeklinde) iken, kalan 55 hastanın atak sayıları 2-5 arasında değerismekteydi.

Dördüncü grup olan progresif MS grubundaki hastalar ilk ataklarına göre incelendiğinde; 22 hasta ilk atağını motor yakınmalar ile geçirirken 3 hasta optik nörit, 5 hasta ise beyin sapı tutulumuna bağlı yakınmalar ile geçirmişti. Progresif MS grubunda yalnızca 1 hastanın hastalık süresi 4 yıl iken, 8 hastanın hastalık süresi 5-10 yıl, 16 hastanın hastalık süresi 10-20 yıl arasında değerismekteydi. Kalan 5 hastanın hastalık süresi 20 yıldan uzundu.

Hastalar muayene edilip ataksilerinin olup olmamasına göre sınıflandı. Kontrol grubunun nörolojik muayenesi normal sınırlarda idi. İkinci Grupta 1 (%3,3), 3. Grupta 10 (%20), 4. Grupta 24 (%80) hastanın ataksisi vardı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,000).

Hastalarda İFA yöntemi ile Anti gliadin, Anti endomisyum Ig A ve Ig G; ELİSA yöntemi ile Anti dokutransglutaminaz Ig A ve Ig G antikorları çalışıldı. Anti dokutransglutaminaz Ig G çalışmaya dahil edilen hastaların tümünde negatif saptandı.

Anti gliadin Ig A çalışmaya dahil edilen hastaların 144'ünde (% 94,7) negatif iken 8'inde (%5,3) pozitif (şekil 3).



Şekil 3. Antikorların genel pozitif negatiflik oranları

AGA: Anti Gliadin Ig A, AGG: Anti Gliadin Ig G, AEA: Anti Endomisyum Ig A, AEG: Anti Endomisyum Ig G, ADTA: Anti Doku Transglutaminaz Ig A

Kontrol grubu olan 1. Grupta Antigliadin IgA 40 hastada negatif, 2 hastada pozitif. İkinci Grupta Anti gliadin IgA 29 hastada negatif, 1 hastada pozitif; 3. Grupta 46 hastada negatif, 4 hastada pozitif, 4. Grupta 29 hastada negatif, 1 hastada pozitif saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,756$).

IFA'da gözlenen tutulum paternine göre bakıldığında ise kontrol grubundaki, klinik izole sendrom grubundaki ve progresif MS grubundaki tüm hastalar tek pozitif (+) iken, relapsing-remitting multipl skleroz grubundaki hastaların 2'si tek pozitif (+), 1'i iki pozitif (++), 1'i üç pozitif (+++).

Bu açıdan yapılan değerlendirme de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,892$).

Anti gliadin Ig G çalışmaya dahil edilen hastaların 138'inde (% 90,8) negatif iken, 14'ünde (%9,2) pozitif.

Kontrol grubu olan 1.Grupta Antigliadin Ig G, 39 hastada negatif, 3 hastada pozitif; 2. Grupta; 26 hastada negatif, 4 hastada pozitif; 3. Grupta 46 hastada

negatif, 4 hastada pozitif; 4. Grupta 27 hastada negatif, 3 hastada pozitif saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,829$).

IFA'da gözlenen tutulum paternine göre bakıldığında ise kontrol grubundaki ve progresif MS grubundaki tüm hastalar tek pozitif (+) iken, klinik izole sendrom grubundaki hastaların 3'ü tek pozitif (+), 1'i iki pozitif (++), relapsing-remitting multipl skleroz grubundaki hastaların 3'ü tek pozitif (+), 1'i üç pozitif (+++).

Bu açıdan yapılan değerlendirme de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,296$).

Anti endomisyum Ig A çalışmaya dahil edilen hastaların 149'unda (% 98) negatifken 3'ünde (%2) pozitif.

Kontrol grubu olan 1. Grupta tüm hastalarda negatif; 2. Grupta 29 hastada negatif, 1 hastada pozitif; 3. Grupta 48 hastada negatif, 2 hastada pozitif; 4. Grupta tüm hastalarda negatif saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,269$).

IFA'da gözlenen tutulum paternine göre bakıldığında ise kontrol grubundaki ve progresif MS grubundaki tüm hastalar negatif iken, klinik izole sendrom grubundaki hasta tek pozitif (+), relapsing-remitting multipl skleroz grubundaki hastaların 1'i tek pozitif (+), 1'i üç pozitif (+++).Bu açıdan yapılan değerlendirme de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,651$).

Anti endomisyum Ig G çalışmaya dahil edilen hastaların 148'inde (% 97,4) negatif iken 4'ünde (%2,6) pozitif.

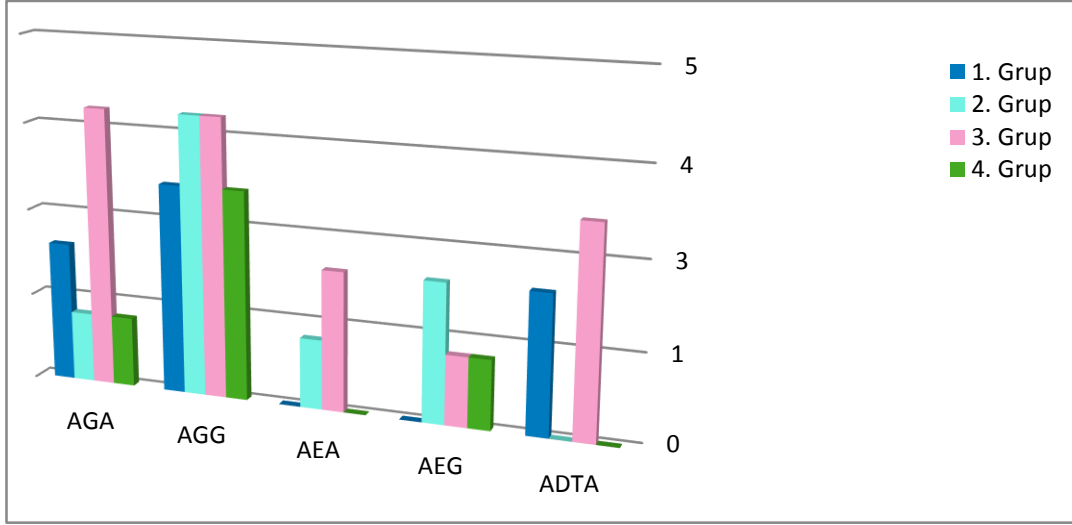
Kontrol grubu olan 1. Grupta tüm hastalarda negatif; 2. Grupta 28 hastada negatif, 2 hastada pozitif; 3. Grupta 49 hastada negatif, 1 hastada pozitif; 4. Grupta 29 hastada negatif, 1 hastada pozitif saptandı. Gruplar arasında istatistiksel

olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,293$). IFA'da gözlenen tutulum paternine göre bakıldığında pozitif olan hastaların tümü tek pozitif (+).

Anti dokutransglutaminaz Ig A, çalışmaya dahil edilen hastaların 147'sinde (% 96,7) negatif iken 5'inde (%3,3) pozitif.

Kontrol grubu olan 1. Grupta 40 hastada negatif 2 hastada pozitif; 2. Grupta tüm hastalarda negatif; 3. Grupta 47 hastada negatif, 3 hastada pozitif; 4. Grupta tüm hastalarda negatif saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,158$).

Anti dokutransglutaminaz Ig G çalışmaya dahil edilen kontrol grubu ve hastaların tümünde negatif saptandı (Şekil 4).



Şekil 4. Antikor pozitifliklerinin alt gruplara göre dağılımı.

AGA: Anti Gliadin Ig A, AGG: Anti Gliadin Ig G, AEA: Anti Endomisyum Ig A, AEG: Anti Endomisyum Ig G, ADTA: Anti Doku Transglutaminaz Ig A

Hastaların gastrointestinal sistem yakınmaları (dispepsi,diyare,konstipasyon..) sorgulandı. Hastaların 114'ünün (%75) gastrointestinal sistem (GİS) yakınması yok iken 38'inin (%25) en az bir gastrointestinal sistem yakınması mevcuttu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,058).

Gastrointestinal sistem yakınması olan ve olmayan hastalarda Gluten ilişkili antikor pozitiflikleri değerlendirildi. Anti Gliadin Ig A, GİS yakınması olan hastaların 5'inde (%13.2) pozitif iken, herhangi bir GİS yakınması olmayan hastaların 3'ünde (%2.6) pozitifiti. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.024) (Tablo 6).

Anti Gliadin Ig G, GİS yakınması olan hastaların 10'unda (%26.3) pozitif iken, herhangi bir GİS yakınması olmayan hastaların 4'ünde (%3.5) pozitifiti. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.000) (Tablo 7).

Crosstab

			GİS Yak.		Total
			0	1	
Anti Gliadin IgA	0	Count	111	33	144
		% within GİS Yak.	97,4%	86,8%	94,7%
	1	Count	3	5	8
		% within GİS Yak.	2,6%	13,2%	5,3%
Total		Count	114	38	152
		% within GİS Yak.	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	6,333 ^a	1	,012		
Continuity Correction ^b	4,398	1	,036		
Likelihood Ratio	5,344	1	,021		
Fisher's Exact Test				,024	,024
N of Valid Cases	152				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,00.

b. Computed only for a 2x2 table

Tablo 6. GİS Yakınması-Antikor ilişkisi Anti Gliadin Ig A

Crosstab

			GİS Yak.		Total
			0	1	
Anti Gliadin IgG	0	Count	110	28	138
		% within GİS Yak.	96,5%	73,7%	90,8%
	1	Count	4	10	14
		% within GİS Yak.	3,5%	26,3%	9,2%
Total		Count	114	38	152
		% within GİS Yak.	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	17,728 ^a	1	,000		
Continuity Correction ^b	15,106	1	,000		
Likelihood Ratio	14,985	1	,000		
Fisher's Exact Test				,000	,000
N of Valid Cases	152				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,50.

b. Computed only for a 2x2 table

Tablo 7. GİS Yakınması-Antikor ilişkisi Anti Gliadin Ig G

Anti Endomisyum Ig A, GİS yakınması olan hastaların 3'ünde (%7.9) pozitif iken, herhangi bir GİS yakınması olmayan hastaların hepsinde negatifti. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.015$) (Tablo 8).

Crosstab

			GİS Yak.		Total
			0	1	
Anti Endom. IgA	0	Count	114	35	149
		% within GİS Yak.	100,0%	92,1%	98,0%
	1	Count	0	3	3
		% within GİS Yak.	0,0%	7,9%	2,0%
Total		Count	114	38	152
		% within GİS Yak.	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	9,181 ^a	1	,002		
Continuity Correction ^b	5,554	1	,018		
Likelihood Ratio	8,501	1	,004		
Fisher's Exact Test				,015	,015
N of Valid Cases	152				

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,75.

b. Computed only for a 2x2 table

Tablo 8. GİS Yakınması-Antikor ilişkisi Anti Endomisyum Ig A

Anti Endomisyum Ig G, GİS yakınması olan hastaların 4'ünde (%10.5) pozitif iken, herhangi bir GİS yakınması olmayan hastaların hepsinde negatifti. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.003$) (Tablo 9).

Crosstab

			GİS Yak.		Total
			0	1	
Anti Endom. IgG	0	Count	114	34	148
		% within GİS Yak.	100,0%	89,5%	97,4%
	1	Count	0	4	4
		% within GİS Yak.	0,0%	10,5%	2,6%
Total		Count	114	38	152
		% within GİS Yak.	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

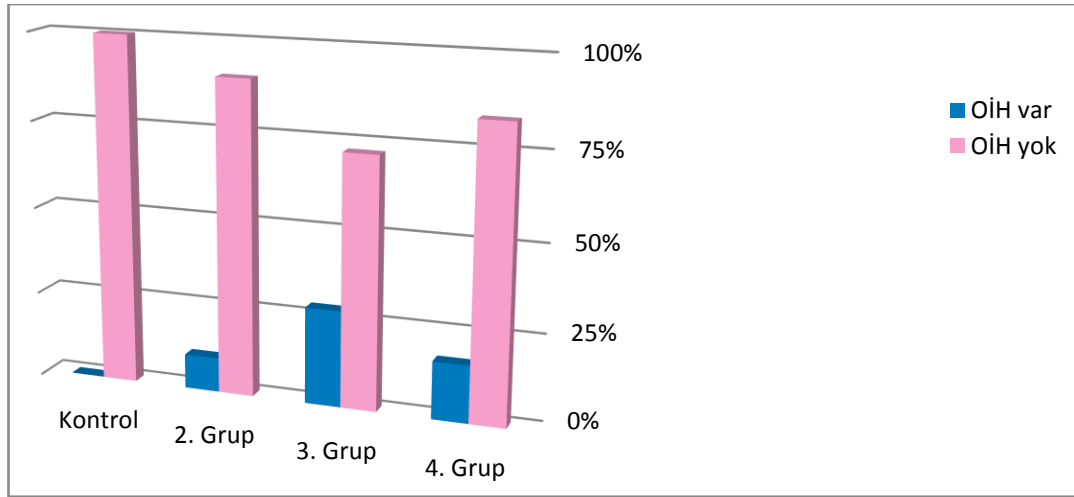
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	12,324 ^a	1	,000		
Continuity Correction ^b	8,559	1	,003		
Likelihood Ratio	11,421	1	,001		
Fisher's Exact Test				,003	,003
N of Valid Cases	152				

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,00.

b. Computed only for a 2x2 table

Tablo 9. GİS Yakınması-Antikor ilişkisi Anti Endomisyum Ig G

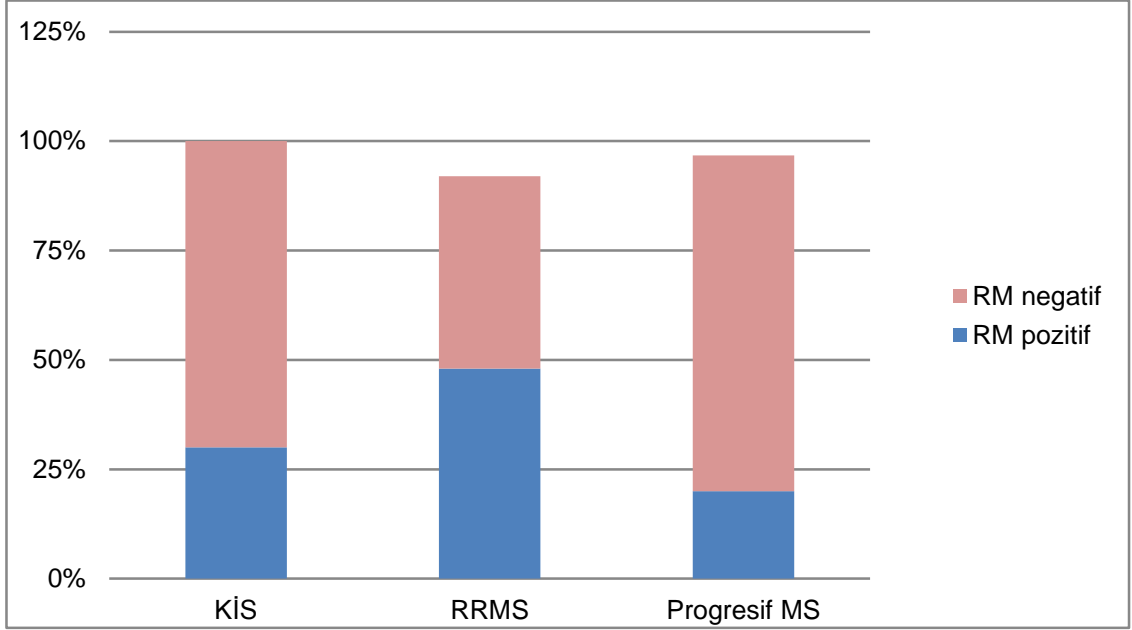
Hastalar eşlik eden tiroidit, Sjögren sendromu, diyabetes mellitus, romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklar yönünden sorgulandı. Kontrol grubuna alınan hastaların eşlik eden otoimmün hastalığı yoktu. Klinik izole sendromlu vakaların 27'sinin eşlik eden otoimmün hastalığı yokken 3 (%10) hastanın en az bir otoimmün hastalığı mevcuttu. Relapsing Remitting Multipl Sklerozlu vakaların 36'sının eşlik eden otoimmün hastalığı yokken 14 (%28) hastanın en az bir otoimmün hastalığı mevcuttu. Progresif Multipl Sklerozlu vakaların 25'inin eşlik eden otoimmün hastalığı yokken 5 (%16.7) hastanın en az bir otoimmün hastalığı mevcuttu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,000) (Şekil 5).



Şekil 5. Eşlik eden otoimmün hastalıkların alt gruplara göre dağılımı
OİH:Otoimmün Hastalık

Hastalar Anti nükleer antikor (ANA), Anti Romatoid faktör (RF) antikorları gibi romatolojik markerlar yönünden tarandı. Karşılaştırma kontrol grubu dışlanarak yapıldı. Klinik izole sendromlu vakaların 21'inin (%70) romatolojik markerları negatif iken, 9 hastanın (%30) romatolojik marker pozitifliği mevcuttu. Relapsing Remitting Multipl Sklerozlu vakaların 22'sinin (%44) romatolojik markerları negatif iken, 24 hastanın (%48) romatolojik marker pozitifliği mevcuttu. 4 hastada (%8) markerlara bakılmadı. Progresif Multipl Sklerozlu vakaların 23'ünün (%76.7) romatolojik markerları negatif iken, 6 hastanın (%20)

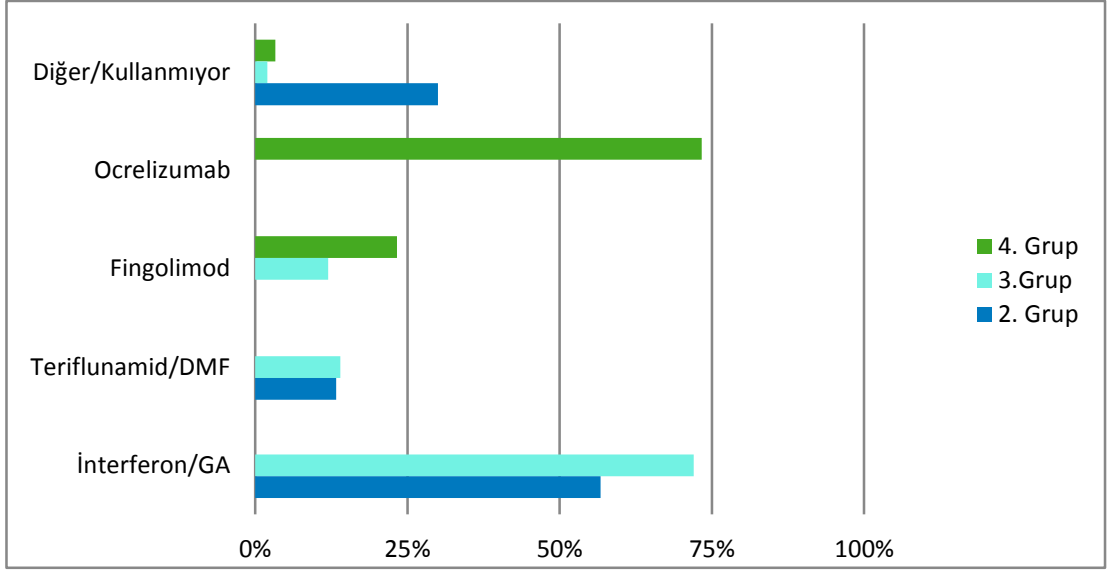
romatolojik marker pozitifliği mevcuttu. 1 hastada (%3.3) markerlara bakılmadı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,013$) (Şekil 6).



Şekil 6: Romatolojik marker pozitifliğinin alt gruplara göre dağılımı

KİS:Klinik İzole Sendrom, RRMS: Relapsing Remitting Multipl Skleroz, RM:Romatolojik Marker

Hastalar kullandıkları immunmodülatörler yönünden sorgulandı. Kontrol grubundaki hastalar herhangi bir ilaç kullanmıyordu. 2. Gruptaki hastaların 9'u (%30) herhangi bir immunmodülatör kullanmaz iken, 9'u (%30) interferon, 8'i (%26.7) glaritamer asetat, 4'ü (%13.3) teriflunamid kullanıyordu. 3. Gruptaki hastaların 1'i (%2) immunmodülatör kullanmazken, 19'u (%38) interferon, 17'si (%34) glaritamer asetat, 6'sı (%12) fingolimod, 4'ü (%8) teriflunamid, 3'ü (%6) dimetilfumarat kullanıyordu. 4. Gruptaki hastalardan 1'i (%3.3) immunmodülatör kullanmazken 7'si (%23.3) fingolimod, 22'si (%73.3) okrelizumab kullanıyordu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,000$) (Şekil 7).



Şekil 7: İmmünomodülatörlerin alt gruplara göre dağılımı
GA: Glaritamer Asetat, DMF: Dimetil Fumarat

TARTIŞMA

Multipl Skleroz, merkezi sinir sisteminin nörodejeneratif yönü olan yineleyici ve/veya ilerleyici, inflamatuvar, otoimmün, demiyelinizan hastalığıdır (1). Otoimmünitenin hastalıktaki rolü anlaşıldığından beri Multipl Skleroz ve otoimmünite ile ilgili bir çok çalışma yapılmış özellikle ileri evre hastaların tedavisinde immunsupresan ajanlar tercih edilmeye başlanmıştır (89). Çölyak Hastalığı'na bağlı nörolojik bulgu gelişiminde bir çok faktör suçlanmasına karşın şimdiki kanıtlara göre bu nöropatogeneze en çok otoimmünitenin sorumlu olduğu düşünülmektedir (8). İmmün kaskadın bozulmasına bağlı gelişen bu iki hastalığın birlikteliğinin rastlantısal olup olmadığı da bir çok defa merak edilmiştir (12-15).

Glutenin bağırsak permeabilitesini arttırıp doğal immün yanıtı aktive ettiği gösterilmiştir (90,91). Yine glutenin nöral proteinlerle çapraz reaksiyona girdiği, kan beyin bariyerinin geçirgenliğini arttırdığı ve otoreaktif T hücrelerini aktive ettiğinin gösterilmesi MS'e neden olabileceği düşüncesini akla getirmiş ve bizim de çalışmamızın temelini oluşturmuştur (92,93,94).

Çalışmamız klinik izole sendromlu hastalarda gluten intoleransı ve ilişkili antikor sıklığınının araştırıldığı ilk çalışma olma niteliğindedir. Multipl Skleroz ve Gluten ilişkili antikorlar konusu ile ilgili az olan literatür sayısına da katkı sağlamaktadır.

Çalışmaya dahil edilen gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark saptanmamakla birlikte toplam kadın hasta sayısı erkek hasta sayısından fazlaydı. Bu bulgu daha çok kadın cinsiyette görüldüğü bilinen MS için literatür ile uyumluydu (86).

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş ortalaması 38,5 iken, progresif multipl sklerozlu hastalardan oluşan 4. Grubun yaş ortalaması 49,1 idi. Progresif MS ve kontrol grubu dışlandığında, geriye kalan hastaların yaş ortalaması 32,6 idi. Bu bulgu en sık 20-40 yaş arası görülen ve tanı konan MS açısından literatür ile uyumluydu (21-23). Progresif MS grubunda görülen ve diğer alt gruplar ile karşılaştırıldığında anlamlı olan yaş farkı da literatür ile uyumluydu (87).

Progresif MS grubunda görülen bu yaş farkının, progresif hastalık seyrinin kendi özelliklerinden kaynaklanabileceği gibi, bu grubun primer yanısıra sekonder progresif MS'li hastaları da içermesi ve RRMS tanısı ile izlenen hastaların bu sekonder progresif faza geçmesi için bir süre geçmesi gerekmesi nedeniyle de olabileceği düşünüldü (88,89).

Hastaların özürülük durumunun değerlendirildiği EDSS skoru progresif MS'lilerde diğer alt gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Bu bulgu klinik ve dizabilitede giderek kötüleşme beklenen progresif grup için literatür ile uyumlu bulundu (40,89).

Kontrol grubundan progresif MS grubuna doğru ilerledikçe hastalarda muayene bulgusu olarak görülen ataksi yüzdesinde istatistiksel olarak anlamlı olan bir artış saptandı. Bu bulgu da her evrede ataksi görülebilse de MS ilerledikçe kliniğin ağırlaşması ve atakların bir kısmının sekel bırakarak iyileşmesi beklendiğinden literatür ile uyumlu bulundu (2,23,46).

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda gastrointestinal sistem yakınması sorgulanarak Çölyak antikoru çalışıldı. İndirekt immunfloresan yöntemi ile çalışılan Anti Gliadin Ig A; kontrol grubunda 2 hastada, KİS grubunda 1 hastada, RRMS grubunda 4 hastada, PPMS/SPMS grubunda 1 hastada pozitif saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

İndirekt immunfloresan yöntemi ile çalışılan Anti Gliadin Ig G; kontrol grubunda 3 hastada, KİS grubunda 4 hastada, RRMS grubunda 4 hastada, PPMS/SPMS grubunda 3 hastada pozitif saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

İndirekt immunfloresan yöntemi ile çalışılan Anti Endomisyum Ig A; KİS grubunda 1 hastada, RRMS grubunda 2 hastada pozitif saptandı. Kontrol grubu ve PPMS/SPMS grubunda ise tüm hastalarda negatifti. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

İndirekt immunfloresan yöntemi ile çalışılan Anti Endomisyum Ig G; KİS grubunda 2 hastada, RRMS grubunda 1 hastada, PPMS/SPMS grubunda 1 hastada

pozitif saptandı. Kontrol grubunda ise tüm hastalarda negatifti. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Anti Doku Transglutaminaz antikorları ELİSA yöntemi ile çalışıldı. Anti Doku Transglutaminaz Ig A; kontrol grubunda 2 hastada, RRMS grubunda 3 hastada pozitif, KİS grubu ve PPMS/SPMS grubunda ise tüm hastalarda negatif iken Anti Doku Transglutaminaz Ig G çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda negatifti.

MS alt grupları ve kontrol grubu arasında antikor pozitifliği açısından anlamlı fark saptanmaması; bu gruplar arası Çölyak hastalığı görülme sıklığı açısından fark olmayabileceğini düşündürmek ile birlikte çalışmadaki hasta sayısının yetersizliği ile de açıklanabilir.

Ancak, İFA ile değerlendirilen Anti Gliadin, Anti Endomisyum Ig A ve Ig G antikorları kendi aralarında floresan pozitifliklerine göre değerlendirildiğinde;

- Anti Gliadin Ig A, kontrol, klinik izole sendrom grubundaki ve progresif MS grubundaki tüm hastalar tek pozitif (+) iken, relapsing-remitting multipl skleroz grubundaki hastaların 2'si tek pozitif (+), 1'i iki pozitif (++), 1'i üç pozitif (+++).
- Anti Gliadin Ig G, kontrol grubundaki ve progresif MS grubundaki tüm hastalar tek pozitif (+) iken, klinik izole sendrom grubundaki hastaların 3'ü tek pozitif (+), 1'i iki pozitif (++), relapsing-remitting multipl skleroz grubundaki hastaların 3'ü tek pozitif (+), 1'i üç pozitif (+++).
- Anti Endomisyum Ig A, kontrol grubundaki ve progresif MS grubundaki tüm hastalar negatif iken, klinik izole sendrom grubundaki hasta tek pozitif (+), relapsing-remitting multipl skleroz grubundaki hastaların 1'i tek pozitif (+), 1'i üç pozitif (+++).
- Anti Endomisyum Ig G, pozitif olan tüm hastaların İFA'da tutulum paterni tek pozitif.

Sonuç olarak **klirik izole sendrom ve RRMS grubunun** diğer gruplara oranla IFA'da daha kuvvetli pozitiflik gösterdiği görüldü. Bu durum istatistiksel olarak farklı bir bakış açısı ile değerlendirildiğinde iki pozitif (++) ya da üç pozitif (+++) pozitif hastaların varlığı karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı.

Her pozitif değerlendirmeye göre hastaya 1 puan verildiğinde (+ = 1 puan, ++ = 2 puan, +++ = 3 puan şeklinde) pozitif hasta sayısı yanında pozitiflik oranlarına göre Anti Gliadin Ig A için kontrol grubu 2/42, 2. Grup 1/30, 3. Grup 7/50, 4. Grup 1/30 puan olarak hesapladı. Anti Gliadin Ig G için bu puanlar sırasıyla ; 3/42, 5/30, 6/50 ve 3/30 şeklindeydi. Bu açıdan değerlendirildiğinde de aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p =0,892).

Bu durum çölyak antikorları ile ilgili yapılacak çalışmalarda farklı değerlendirme yöntemlerinin farklı bakış açılarının olabileceğini göz önüne sermesi açısından önemli olabilir. Antikor pozitif/negatifliğinin yanısıra, pozitiflik kuvvetinin, IFA'da tutulum oranlarının da göz önünde bulundurulması daha büyük hasta gruplarında daha anlamlı sonuçların elde edilmesini sağlayabilir.

Bu çalışmada elde edilen verilerle, Multipl Skleroz- Gluten İntoleransı birlikteliği, sık gözlenen "otoimmün hastalıkların birliktelik göstermesi" fenomenine dahil edilememiştir. Ancak daha büyük hasta grupları ile, IFA'da tutulum kuvvetinin de inceleneceği çalışmaların yapılması değerlendirmeye farklı bir yorum getirilmesi açısından faydalı olabilir.

Literatürde MS hastalarında gluten ile ilişkili antikorların değerlendirildiği çalışmalar incelendiğinde Rodrigo ve arkadaşlarının çalışmaya dahil ettikleri RRMS'li hastaların %11'inde villöz atrofi saptadıkları; Borhani ve arkadaşlarının ise Antigliadin Ig A ve G pozitif MS'li hastaların gastrointestinal traktlarında hiç bir patolojik değişiklik saptayamadıkları görülmektedir (95,96). Bodil ve arkadaşlarının da MS ve sağlıklı kontrollerin Anti Doku Transglutaminaz antikorlarını değerlendirdiği çalışmada anlamlı fark saptanmamıştır (97). Bizim çalışmamızda da çalışma dahilinde bakılan gluten ile ilişkili antikorlarda anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Gastrointestinal sistem yakınmaları değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Anti Gliadin, Anti Endomisyum antikoru pozitif olan hastalar incelendiğinde; Anti Gliadin Ig A ve Ig G antikoru pozitif hastaların çoğunun, Anti Endomisyum Ig A ve Ig G pozitif hastaların tümünün GİS yakınması olan hasta grubunda olduğu görüldü. Saptanan bu fark istatistiksel açıdan anlamlıydı. Elde edilen bu bulgular ile MS tanısıyla izlenen tüm hastalardan çölyak antikoru göndermenin anlamlı, pratik ya da efektif olmayabileceğini, ek GİS yakınması olan hastalardan çölyak antikoru göndermenin daha anlamlı sonuçlar doğurabileceğini düşündürmüştür.

Banati ve arkadaşları çalışmaya dahil ettikleri MS hastalarının yaklaşık %25'inde gastrointestinal şikayetler ve gastrointestinal sistem ile ilişkili antikor pozitifliği saptamışlardır ve bu çalışmada bizim çalışmamıza benzer biçimde gastrointestinal sistem şikayetleri MS grubunda sağlıklı kontrollere göre daha fazla tespit edilmiştir (98).

Çalışmaya dahil edilen KİS, MS ve kontrol gruplarında, çalışmada değerlendirilen gluten ile ilişkili antikorlar açısından anlamlı fark elde edilmemiştir. Saptanan gluten ilişkili antikorların GİS yakınması olan grupta daha yüksek oranda olması ve MS gruplarında gluten ilişkili antikorların çok yüksek oranda saptanmaması GİS yakınması olan grupta MS ve Çölyak Hastalığı birlikteliği lehine düşünülebilir. Bu sayede GİS yakınması olan MS'li hastalarda kliniğin aydınlatılması için çölyak antikoru araştırılmasının yararlı olabileceği düşünülmüştür.

Nörolojik semptomu olan Çölyak hastalarında da serebellum ile ilişkili antikorlar çalışılmıştır (99). Volta ve arkadaşlarının 160 Çölyak hastasını dahil ettikleri çalışmalarında 13 hastada nörolojik hastalık saptanmış olup bunların yalnızca 1 tanesi MS'ti. Bu hastalarda gluten kısıtlı diyet nörolojik semptomların başlamasından kısa süre sonra (9 ay içinde) uygulanmaya başlanırsa şikayetlerin gerilemesinde faydalı bulunmuştur. Yine bu çalışmada nörolojik semptomu olan hastalarda serebelluma karşı antikorlar saptanmış, bu antikorlarda 1 yıl glutensiz diyet uygulandıktan sonra düşme/kaybolma saptanmıştır (99). Ancak yine de bu

antikorların nöron otoantikorlar mı yoksa nöral epitoplara ile çapraz reaksiyona giren çölyak antikorları mı olduğunu anlamak güçtür.

Eşlik eden otoimmün hastalık değerlendirmesi, herhangi bir sistemik otoimmün hastalığı olmayan hastaların alındığı kontrol grubu dışlanarak yapıldı. Diğer gruplar değerlendirildiğinde en yüksek otoimmün hastalık oranı %28 ile RRMS grubundaydı. Bu durumun bilinen bir gerçek olan hali hazırda bir otoimmün hastalığı olan hastada diğer otoimmün hastalıkların ortaya çıkma riskinin artmasına bağlı olabileceği olarak değerlendirildi (11). Relapsing Remitting MS ve progresif MS grubunda bu oranın klinik izole sendrom grubundan daha fazla olması, bu grupların hastalık süreci ve kliniğinin daha oturmuş, hastalık başlangıcından itibaren daha uzun süre geçmiş ve otoimmün sürecin daha belirgin olması beklenen gruplar olması ile açıklanabilir.

Relapsing Remitting MS grubunda eşlik eden otoimmün hastalık oranının progresif MS grubundan daha yüksek olmasının ise hem gruplar arası yaş ortalaması farkına hem de progresif faza geçişte immün yanıtta meydana gelen değişime bağlı olabileceği düşünüldü (1,31,100).

Romatolojik marker pozitifliği yine en yüksek oranda RRMS grubunda olup klinik izole sendrom ve progresif MS grubu onu takip ediyordu. Bu bulgu, yukarıda da belirtildiği gibi RRMS grubunun yaş ortalaması ve yine bu grubun MS için en sık ve özgün klinik ve immünolojik özelliklere sahip olması ile açıklanabilir.

Bu çalışma bu alanda az olan literatür sayısına bir katkı sağlamaktadır.

Yine çalışmamız klinik izole sendrom ile çölyak antikorları ilişkisinin incelendiği ilk çalışma olma niteliğindedir.

Ayrıca yine elde ettiğimiz bulgular MS – Çölyak ilişkisi açısından antikor taranırken sadece pozitif yada negatif şeklinde bir yaklaşımın yeterli olmayabileceği, IFA'da pozitiflik kuvvetine göre yapılacak bir değerlendirmenin daha uygun olabileceği olasılığını gözler önüne sermiştir. Bu açıdan bundan sonra

planlanan çalışmalarda bu bakış açısı ile dizayn edilmiş çalışmalar daha net bilgi verebilecektir.

Zeminde var olan otoimmüitenin otoimmün hastalıkların birlikte görülmesine neden olacağından yola çıkılarak, gluten intoleransına sebep olan ve gluten ilişkili antikorların zeminde yarattığı otoimmünite, zamanla diğer otoimmün hastalıklar gibi MS gelişimine de katkı sağlayabileceği düşünülebilir. Ancak bunun net olarak ortaya konabilmesi için daha kalabalık hasta grupları ile yapılacak, mümkünse prospektif, daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yine alışmamızda GİS yakınması olan hastalarda antikor yüksekliğinin daha fazla olması, ilerde klinik kullanım protokolü oluşturulabilmesi adına GİS yakınması olan hastalarda bu antikorların taranmasının daha kullanışlı olabileceğini düşündürmektedir.

SONUÇLAR

Çalışmanın hedeflerine teker teker dönecek olursak;

- Çalışmamız klinik izole sendromlu hastalarda gluten intoleransı ve ilişkili antikor sıklığınının araştırıldığı ilk çalışma olma niteliğindedir. Multipl Skleroz ve Gluten ilişkili antikorlar konusu ile ilgili az olan literatür sayısına da katkı sağlamaktadır.
- Bu çalışmada elde edilen verilerle Multipl Skleroz- Gluten İntoleransı birlikteliği, sık gözlenen otoimmün hastalıkların birliktelik fenomenine dahil edilememiştir.
- Çalışmaya dahil edilen KİS, MS ve kontrol gruplarında, çalışmada değerlendirilen gluten ile ilişkili antikorlar açısından anlamlı fark elde edilmemiştir. Saptanan gluten ilişkili antikorların GİS yakınması olan grupta daha yüksek oranda olması ve MS gruplarında gluten ilişkili antikorların çok yüksek oranda saptanmaması GİS yakınması olan grupta MS ve Çölyak Hastalığı birlikteliği lehine düşünülebilir. Bu sayede GİS yakınması olan MS'li hastalarda kliniğin aydınlatılması için çölyak antikoru araştırılmasının yararlı olabileceği düşünülmüştür.
- Gluten intoleransına sebep olan ve gluten ilişkili antikorların zeminde yarattığı otoimmünite, zamanla diğer otoimmün hastalıklar gibi MS gelişimine de katkı sağlayabilir. Ancak bunun net olarak ortaya konabilmesi için daha kalabalık hasta grupları ile yapılacak, mümkünse prospektif, daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Sospedra M, Martin R. Immunology of Multiple Sclerosis. *Semin Neurol* 2016; 36:115–127.
2. Multipl Skleroz Çalışma Grubu, Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Rehberi 2018. Galenos Yayınevi, İstanbul, 2018.
3. Ascherio A, Munger KL, Lünemann JD. The initiation and prevention of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2012;8(11):602–612
4. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *JPGN* 2020;70(1): 141–156.
5. Grossman G. Neurological complications of coeliac disease: what is the evidence? review. *Pract Neurol* 2008; 8: 77–89.
6. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2019. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, Publish Ahead of Print; doi: 10.1097/MPG.0000000000002497
7. Bushara KO. Neurologic presentation of celiac disease. *Gastroenterology*. 2005 Apr; 128 (4 suppl. 1):S92-97.
8. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grünewald R et al. Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol* 2010; 9:318–30.
9. Aminoff MJ. *Neurology and general medicine*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; c2008; p. 283-284.
10. Molberg O, McAdam SN, Sollid LM. Role of tissue transglutaminase in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30(3):232-240.
11. Şentürk T, Yavaşoğlu İ, Coşkun A, Bolaman Z. The prevalence of thyroid autoantibodies in patients with rheumatoid arthritis. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;6(2):15-8.
12. Oliveira P, Carvalho DR, Brandi IV, Pratesi R. Serological prevalence of celiac disease in Brazilian population of multiple sclerosis, neuromyelitis

- optica and myelitis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2016; 9:125-128.
13. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grunewald RA. Multiple sclerosis and occult gluten sensitivity. *Neurology* 2004; 62: 2326–27.
 14. Haghighi AB, Ansari N, Mokhtari M, Geramizadeh B, Lankarani KB. Multiple sclerosis and gluten sensitivity. *Clin Neurol Neurosurg* 2007; 109: 651–53.
 15. Pengiran-Tengah C, Lock R, Unsworth DJ, Wills A. Multiple sclerosis and occult gluten sensitivity. *Neurology* 2004; 62: 2326–27.
 16. Nylander, A. And D.A. Hafler, Multiple Sclerosis. *J Clin Invest*, 2012. 122(4): P. 11808.
 17. Ebers, G.C., Environmental Factors And Multiple Sclerosis. *Lancet Neurol*, 2008. 7(3): P. 268-77.
 18. Miller Ae, Lublin Fd, Coyle Pk. History- Patology, Pathogenesis And Pathophysiology. *Multiple Sclerosis in Clinical Practice (First Ed)* Taylor & Francis Group, London 2003: 1-29, 103-29.
 19. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1965;122:552-68.
 20. Sadiq Sa, Miller Jr. Demyelinating Diseases: In Rowland Lp (Edt), Merritt's *Textbook Of Neurology*, Williams & Wilkins. Baltimore, Philadelphia, Hong Kong 1995: 805-829.
 21. Oksenberg Jr, Barcellos Lf. The Complex Genetic Aetiology Of Multiple Sclerosis. *J Neuro Virol*. 2000; 6 (Suppl 2): 10-14.
 22. Martyn CN, Gale CR. The epidemiology of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1998;169: 3-7.
 23. Siva A. Multiple Skleroz epidemiyolojisi. *Nörol Bil D* 1994; 11: 207-217.
 24. Mirza M. Multipl Sklerozun Etyoloji Ve Epidemiyolojisi. *Erciyes Tıp Dergisi* 2002; 24: 40-7.
 25. Lauer K. Environmental associations with the risk of multiple sclerosis: the contribution of ecological studies. *Acta Neurol Scand* 1995; 91 (Suppl 161): 77-81.

26. Gale CR, Martyn CN. Migrant studies in multiple sclerosis. *Prog. Neurobiol* 1995; 47:425-448.
27. Sadovnick Ad, Armstrong H, Rice Gpa, Et Al. A Population Based Twin Study Of Multiple Sclerosis in Twins: Update. *Ann Neurol*. 1993; 341: 1179-81.
28. French Research Group on Multiple Sclerosis: Multiple sclerosis in 54 twinships Concordance rate is independent of zygosity. *Ann Neurol* 1992; 32: 724-727.
29. Saruhan-Direskeneli G, Esin S, Baykan-Kurt B, Örnek I, Vaughan R, Eraksoy M, Hla-DR And DQ Associations With Multiple Sclerosis İn Turkey. *Hum Immunol*. 1997; 55: 59- 65.
30. Emre, M. (2013) Nöroloji Temel Kitabı. 1.Baskı,İstanbul, Güneş Kitabevleri, S.1111- 1136.
31. Lucchinetti Cf, Brück W, Lassmann H. Pathology And Pathogenesis Of Multiple Sclerosis: In Mcdonald W1, Nosewothy Jh. *Blue Books Of Practical Neurology Series. Multiple Sclerosis 2*. Usa: Elsevier Science, 2003; 93-115.
32. Lassmann H. Mechanisms Of Inflammation Induced Tissue Injury in Multiple Sclerosis. *J Neurol Sci*. 2008; 274(1-2):45-7.
33. Mcquaid S, Cunnea P, McMahan J, Fitzgerald U. The Effects Of Blood-Brain Barrier Disruption On Glial Cell Function in Multiple Sclerosis. *Biochem Soc Trans*. 2009;37(Pt 1):329-31.
34. Man S, Ubogu Ee, Ransohof Rm. Inflammatory Cell Migration in To The Central Nervous System: A Few New Twists On An Old Tale. *Brain Pathol*. 2007;17(2):243-50.
35. Kurne A, Aydın ÖF, Karabudak R. Multipl Skleroz Patogenezinde Basamaklar-II: Nörodejenerasyonda Biyolojik Göstergeler, Sodyum Kanalları ve Glutamatın Rolü. *Türk Nöroloji Dergisi* 2006;12(2):98-105.
36. Walter G. Bradly, Robert B. Daroff, Gerald M, Et Al. Neurology in Clinical Practice. In: Michael J. Olek, David M. Dawson (Eds), *Multiple Sclerosis And Other Inflammatory Demyelinating Diseases Of The Central Nervous System* (3rd Ed). Woburn: Butterworth-. Heinemann, 2000. Pp. 1431-65.

37. Siva A. Common Clinical and Imaging Conditions Misdiagnosed as Multiple Sclerosis: A Current Approach to the Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin* 2018;36:69-117.
38. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 1996; 46: 907–11.
39. Aeron Em, Fred DI, Patricia Kc. *Multiple Sclerosis in Clinical Practice* (First Ed). London: Taylor & Francis Group; 2003. 103-29.
40. Kurtzke Jf. Rating Neurologic Impairment in Multiple Sclerosis: An Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33:1444-52.
41. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*, 2014;83(3), 278–286
42. O’connor P. Key Issues in The Diagnosis And Treatment Of Multiple Sclerosis. An Overview. *Neurology*, 2002;59:1-33.
43. Yamout B, Alroughani R, Al-Jumah M, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 2013;29:611-21.
44. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol* 2005;58:840-6.
45. Patrucco L, Rojas JI, Miguez JS, Cristiano E. Application of the McDonald 2010 criteria for the diagnosis of multiple sclerosis in an Argentinean cohort of patients with clinically isolated syndromes. *Mult Scler* 2013;10:1297-301.
46. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F et al. Diagnosis of multiple sclerosis:2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018;17:162-73.
47. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-31.
48. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung Hp, Lublin Fd Et All. Recommended Diagnostic Criteria For Multiple Sclerosis: Guidelines From The International Panel On The Diagnosis Of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*. 2001; 50(1): 121- 127.

49. Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, et al. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol* 2005;12:939-46.
50. Nos C, Sastre-Garriga J, Borrás C, Ríó J, Tintoré M, Montalban X. Clinical impact of intravenous methylprednisolone in attacks of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004;10:413-6.
51. Calabresi PA, Kieser BC, Arnold DL, et al. Pegylated interferon β -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014;13:657-65.
52. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis. Report of the therapeutic and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS council for clinical practice guidelines. *Neurology* 2002;58:169-77.
53. Corboy JR, Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Comment on 2018 American Academy of Neurology guidelines on disease-modifying therapies in MS. *Neurology* 2018;90:1106-12.
54. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al. Comprehensive systematic review summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018;90:789-800.
55. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R; GALA Study Group. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013;73:705-13.
56. Hammer A, Waschbisch A, Kuhbandner K, et al. The NRF2 pathway as potential biomarker for dimethyl fumarate treatment in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;5:668-76.
57. Linker RA, Haghikia A. Dimethyl fumarate in multiple sclerosis: latest developments, evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis* 2016;7:198-207.
58. Faissner S, Gold R. Efficacy and Safety of the Newer Multiple Sclerosis Drugs Approved Since 2010. *CNS Drugs* 2018;32:269-87.

59. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:387-401.
60. Clerico M, Artusi CA, Liberto AD, et al. Natalizumab in Multiple Sclerosis: Long-Term Management. *Int J Mol Sci* 2017;18.
61. Akaishi T, Nakashima I. Efficiency of antibody therapy in demyelinating diseases. *Int Immunol* 2017;29:327- 35.
62. Deisenhammer F, Auer M, Hegen H. Ocrelizumab in Primary Progressive and Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376:1693-4.
63. Klotz L, Meuth SG, Wiendl H. Immune mechanisms of new therapeutic strategies in multiple sclerosis-A focus on alemtuzumab. *Clin Immunol* 2012;142:25-30.
64. Heliopoulos I, Patousi A. Therapeutic monoclonal antibodies and multiple sclerosis: The Essentials. *Med Chem* 2018;14:144-54.
65. Freedman MS, Selchen D, Arnold DL et al. Canadian MS Working Group Updated Recommendations. *Can J Neurol Sci* 2013 May;40(3):307-23.
66. Mansueto P, Seidita A, D'Alcamo A, Carroccio A. Non-celiac gluten sensitivity: literature review. *J Am Coll Nutr* 2014;33:39-54.
67. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011;106:508- 14.
68. Heap GA, van Heel DA. Genetics and pathogenesis of coeliac disease. *Semin Immunol* 2009; 21 (6): 346–54
69. Kuloğlu Z, Doğancı T, Kansu A, et al. HLA types in Turkish children with celiac disease. *Turk J Pediatr.* 2008;50:515-20.
70. Luostarinen L, Himanen SL, Luostarinen M, Collin P, Pirttila T. Neuromuscular and sensory disturbances in patients with well treated celiac disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 490–94.
71. Hadjivassiliou M, Grunewald RA, Kandler RH, et al. Neuropathy associated with gluten sensitivity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1262–66.
72. Agrup C. Immune-mediated audiovestibular disorders in the paediatric population: A review. *Int J Audiol* 2008; 47 (9): 560-65.

73. Hadjivassiliou M, Boscolo S, Davies-Jones GAB, et al. The humoral response in the pathogenesis of gluten ataxia. *Neurology* 2002;58: 1221–26.
74. Alaedini A, Okamoto H, Briani C, et al. Immune cross-reactivity in coeliac disease: antigliadin antibodies bind to neuronal synapsin I. *J Immunol* 2007; 178: 6590–95.
75. Hugh J Freeman. Neurological disorders in adult celiac disease. Review. *Can J Gastroenterol* 2008;22 (11):909-911.
76. Fois A, Vascotto M, Di Bartolo RM, Di Marco V. Celiac disease and epilepsy in pediatric patients. *Childs Nerv Syst* 1994; 10: 450–54.
77. Paltola M, Kaukinen K, Dastidar P, et al. Hippocampal sclerosis in refractory temporal lobe epilepsy is associated with gluten sensitivity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 626–30.
78. Mavroudi A, Karatza E, Papastavrou T, Panteliadis C, Spiroglou K. Successful treatment of epilepsy and celiac disease with a gluten-free diet. *Pediatr Neurol* 2005; 33: 292–95.
79. Sander HW, Magda P, Chin RL, et al. Cerebellar ataxia and celiac disease. *Lancet* 2003; 362: 1548.
80. Pellecchia MT, Scala R, Perretti A, et al. Cerebellar ataxia associated with subclinical celiac disease responding to gluten-free diet. *Neurology* 1999; 53: 1606–07.
81. Kieslich M, Errazuriz G, Rosselt HG, Moeller-Hartmann W, Zanell BH. Brain white matter lesions in celiac disease: a prospective study in diet treated patients. *Paediatrics* 2001;108: E21.
82. Hadjivassiliou M, Grünewald RAG, Lawden M, Davies-Jones GAB, Powell T, Smith CML. Headache and CNS white matter abnormalities associated with gluten sensitivity. *Neurology* 2001; 56: 385–88.
83. Selva-O’Callaghan A, Casellas F, De Torres I et al, Celiac disease and antibodies associated with celiac disease in patients with inflammatory myopathy. *Muscle Nerve* 2007; 35: 49–54.
84. Schyum AC, Rumessen JJ. Serological testing for celiac disease in adults. *United European Gastroenterol J.* 2013 Oct; 1(5): 319–325.
doi: 10.1177/2050640613502788.

85. Catassi C, Elli L, Bonaz B et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients* 2015, 7, 4966-4977; doi:10.3390/nu7064966.
86. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359, 1221–1231.
87. 2008 WHO. World Health Organization. Atlas: Multiple Sclerosis Resources in the World 2008. Geneva, Switzerland 2013.
88. Bulut S KH, Demir CF. Yukarı Fırat Bölgesinde multipl skleroz tanısı ile izlenen hastaların klinik ve demografik özellikleri. *Fırat Tıp Derg* 2011, 16:84–90.
89. Terzi M. Multipl sklerozda klinik ve demografik özellikler. *OMÜ Tıp dergisi* 2004, 21:149–55.
90. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol. Rev.* 2011; 92: 151-175.
91. Jelinkova et al. Gliadin stimulates human monocytes to production of IL-8 and TNF-alpha through a mechanism involving NF-kappaB. *FEBS Lett.* 2004; 571: 81-85.
92. Vojdani A. Cross-reaction between gliadin and different food and tissue antigens. *Food Nutr. Sci.* 2013; 04: 20-32.
93. Mokarizadeh A, Esmaili P, Soraya H, et al. Antibody against α -gliadin 33-mer peptide: is the key initiating factor for development of multiple sclerosis during gluten sensitivity? *J. Med. Hypotheses Ideas.* 2015; 9: 38-44.
94. Toohey L. Impact of dietary antigens on multiple sclerosis. *J. Nutr. Environ. Med.* 2004; 14: 319-326.
95. Rodrigo L, Hernández-Lahoz C, Fuentes D, et al. Prevalence of celiac disease in multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2011; 11: 31.
96. Borhani HA, Ansari N, Mokhtari M, et al. Multiple sclerosis and gluten sensitivity. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2007; 109: 651-653.
97. Bodil Roth E, Theander E, Londos E, et al. Pathogenesis of autoimmune diseases: antibodies against transglutaminase, peptidylarginine deiminase and protein-bound citrulline in primary Sjögren's syndrome, multiple sclerosis and Alzheimer's disease. *Scand. J. Immunol.* 2008; 67: 626-631.

98. Banati M. Csecsei P. Koszegi E. et al. Antibody response against gastrointestinal antigens in demyelinating diseases of the central nervous system. *Eur. J. Neurol.* 2013; : 1492-1495.
99. Volta U. De Giorgio R. Petrolini N. et al. Clinical findings and anti-neuronal antibodies in coeliac disease with neurological disorders. *Scand. J. Gastroenterol.* 2002; 37: 1276-1281
100. Tremlett H, Yinshan Zhao, Devonshire V. Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14: 314-324.

EK

Multipl Skleroz'da Özürlülük Durum Ölçeği :

(Expanded Disability Status Scale 'EDSS')

0.0. Normal nörolojik muayene (Bütün fonksiyonel Sistemlerde (FS) grade 0)

1.0. Özürlülük yok, bir FS'de minimal belirtiler(grade 1)

1.5. Özürlülük olmaksızın birden fazla FS'de minimal Bulgular (birden fazla FS grade 1)

2.0. Bir FS'de minimal özürlülük (Bir FS grade 2, diğerleri 0 veya 1)

2.5. İki FS'de minimal özürlülük (İki FS grade 2, diğerleri 0 veya 1)

3.0. Bir FS'de orta derecede özürlülük (Bir FS grade 3, diğerleri 0 veya 1) ya da üç veya dört FS'de hafif özürlülük (Üç/Dört FS grade 2, diğerleri 0 veya 1) hasta tamamen ambulatuvar.

3.5 Tam ambulatuvar hasta, bir FS'de orta derecede özürlülük (Bir FS grade 3) ve bir veya iki FS grade 2 veya iki FS grade 3 veya beş FS grade 2 (diğerleri 0 veya 1)

4.0. Tam ambulatuvar hasta. Bir FS'de grade 4 (diğerler 0 veya 1)' den oluşan göreceli şiddetli özürlülük. Hasta günün önemli bir bölümünde yardıma ihtiyaç duymaz. Geri kalan bölümünde hafif bir desteğe gereksinim duyar. Ya da önceki basamakların limitlerini aşan daha küçük grade'lerin kombinasyonları; 500 metreden daha uzun bir mesafeyi yardım almadan ve dinlenmeden yürüyebilir.

4.5. Günün önemli bir bölümünde yardımsız olarak tam ambulatuvar, geri kalan kısmında minimal düzeyde yardıma gereksinim duyar. Nispeten şiddetli özürlülük söz konusudur. Genellikle bir FS' de grade 4 (diğerleri 0 veya 1) veya önceki basamakların limitlerini aşan daha küçük derecelerin kombinasyonları. Yardım almadan ve dinlenmeden 300 metre yürüyebilir.

5.0. Yardımsız en az 200 metre yürüyebilir; özürlülük tam günlük aktivitesini bozacak kadar şiddetli (özel önlem olmaksızın tam gün çalışabilme gibi; genel olarak FS

eşdeğerleri tek başına bir FS'de grade 5, diğerleri 0 veya 1) ya da genellikle 4. basamağın özelliklerini aşan daha küçük grade'lerin kombinasyonları

- 5.5 Yardımsız veya dinlenmeksizin 100 metre yürüyebilir. Özürülük tam günlük aktivitelere engel olabilecek kadar şiddetli. (genel olarak FS eşdeğerleri: bir FS'de tek başına bir grade 5, diğerleri 0 veya 1) ya da daha önceki basamağın limitlerini aşan daha küçük grade'lerin kombinasyonları
- 6.0.Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı veya tek taraflı sürekli yardım (Koltuk değneği, baston.. vb) gerektirir (genel FS eşdeğerleri; birden çok FS' de 3 veya daha fazla grade kombinasyonu)
- 6.5.Dinlenmeden yaklaşık 20 metre yürümek için sabit iki taraflı destek (Koltuk değneği, baston.. vb) gerekir (Genel FS eşdeğerleri; ikiden çok FS'de 3 veya daha fazla grade'de bozukluk kombinasyonları)
- 7.0. Yardımla bile 5 metrenin üzerinde yürüyemez, esasen tekerlekli sandalyeye muhtaç; standart tekerlekli sandalyeyi sürebilir ve tek başına yer değiştirebilir; günde 12 saatini tekerlekli sandalyede geçirir. (genel FS eşdeğerleri; birden fazla FS' de grade 4 + kombinasyonlarıdır; çok nadiren, tek başına piramidal grade 5 olabilir)
- 7.5 Birkaç adımdan fazlasını atamaz, tekerlekli sandalyeye bağımlı; yer değiştirmek için yardıma ihtiyacı olabilir; sandalyeyi sürebilir, fakat standart tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalyeye ihtiyaç duyabilir (genel FS eşdeğerleri; birden fazla FS'de grade 4)
- 8.0 Esas olarak yatak veya sandalyeye bağımlı ya da tekerlekli sandalye ile hareket edebilir, fakat günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok işini kendisi görebilir; genellikle kollarını etkin kullanabilir. (genel FS eşdeğerleri birçok sistemde genellikle 4.+ grade'lerin kombinasyonları)
- 8.5.Günün büyük kısmında yatağa bağımlıdır; kollarını bir miktar etkili kullanabilir, bazı özbakım fonksiyonlarını devam ettirebilir(Genel FS eşdeğerleri; birçok sistemde genellikle grade 4+ kombinasyonları)
- 9.0.Ümitsizce yatağa bağımlı; iletişim kurabilir ve yemek yiyebilir (genel FS eşdeğerlerinin çoğu grade 4+ kombinasyonları)
- 9.5 Tamamen çaresiz, yatalak; etkin iletişim kuramaz ya da yiyemez, yutamaz. (Genel FS eşdeğerleri; hemen hepsi grade 4+ kombinasyonları)
- 10.0 MS'e bağlı ölüm

Fonksiyonel Sistemler

Piramidal Fonksiyonlar

0. Normal
1. Yetersizlik (Maluliyet olmaksızın anormal belirtiler)
2. Minimal özürlülük
3. Hafif ya da orta derecede paraparezi ya da hemiparezi veya şiddetli monoparezi
4. Belirgin paraparezi ya da hemiparezi; orta derecede quadriparezi veya monopleji
5. Parapleji, hemipleji veya belirgin quadriparezi
6. Quadripleji

Serebellar Fonksiyonlar

0. Normal
1. Özürlülük olmaksızın anormal belirtiler
2. Hafif ataksi
3. Orta derecede gövde ya da ekstremitate ataksisi
4. Tüm ekstremitelerde şiddetli ataksi
5. Ataksi nedeniyle koordine hareketleri başarmada yetersizlik

Beyinsapı Fonksiyonları

0. Normal
1. Yalnızca belirti var
2. Orta derecede nistagmus ya da diğer hafif yetersizlikler
3. Şiddetli nistagmus, belirgin ekstraokuler kuvvetsizlik ya da orta derecede diğer kranial sinirlerin yetersizliği
4. Belirgin dizartri ya da diğer belirgin yetersizlikler
5. Yutma ya da konuşmada beceriksizlik

Duyusal Fonksiyonlar

0. Normal

1. Bir ya da iki ekstremitede vibrasyon ya da grafiestezi duyusunda azalma
2. Bir ya da iki ekstremitede dokunma veya ağrı ya da pozisyon duyusunda hafif azalma ve/veya orta derecede vibrasyon duyusunda azalma veya üç ya da dört ekstremitede tek başına vibrasyon duyusunda azalma
3. Bir ya da iki ekstremitede dokunma veya ağrı ya da pozisyon duyusunda orta derecede azalma ve/veya bir veya iki ekstremitede vibrasyon duyusu kaybı veya dokunma ve ağrı duyusunda hafif azalma ve/veya 4 ekstremiteden 3 tanesinde orta derecede proprioseptif duyu azalması
4. Bir ya da iki ekstremitede, tek başına veya kombine, dokunma veya ağrı duyusunda belirgin azalma ve derin duyu kaybı; veya iki ekstremiteden fazlasında dokunma veya ağrı duyusunda orta derecede azalma ve/veya derin duyuda ileri derecede azalma
5. Bir ya da iki ekstremitede duyu kaybı veya baş altındaki vücudun hemen tamamında dokunma veya ağrı duyusunda orta derecede azalma ve/veya derin duyu kaybı.
6. Baş altında duyu kaybı

Bağırsak ve Mesane Fonksiyonları

0. Normal
1. Hafif üriner tutukluk, aciliyet veya retansiyon
2. Barsak veya mesanede orta derecede tutukluk, aciliyet, retansiyon, ya da nadir üriner inkontinans
3. Sık üriner inkontinans
4. Hemen daima kateterizasyon ihtiyacı
5. Mesane fonksiyon kaybı
6. Barsak ve mesane fonksiyonlarının kaybı

Görsel (Optik) Fonksiyonlar

0. Normal
1. Skotom ile görme keskinliği (Düzeltilmiş) 20/30
2. Daha kötü gözde skotom ile maksimal görme keskinliği 20/30 ile 20/59 arası
3. Daha kötü gözde geniş skotom, görme alanında orta derecede azalma, fakat maksimal görme keskinliği 20/60 ile 20/99 arası

4. Daha kötü gözde görme alanlarında belirgin azalma ve maksimal görme keskinliği 20/100 ile 20/200 arasında, üçüncü dereceye ek olarak daha iyi gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az
5. Daha kötü gözde maksimal görme keskinliği 20/200'den az; dördüncü dereceye ek olarak daha iyi gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az
6. Beşinci dereceye ek olarak daha iyi gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az

Serebral (Mental) Fonksiyonlar

0. Normal
1. Sadece duygulanımda değişiklik (EDSS skorunu etkilemez)
2. Zihinsel aktivitede hafif azalma
3. Zihinsel aktivitede orta derecede azalma
4. Zihinsel aktivitede belirgin azalma (Orta derecede kronik beyin sendromu)
5. Demans ya da şiddetli veya yetersiz kronik beyin sendromu

Diğer Fonksiyonlar

a. Spastisite

0. Yok
1. Hafif
2. Orta derecede
3. Şiddetli

b. Diğer

1. Yok
2. MS'e bağlanan diğer nörolojik bulgulardan herhangi biri

*9. Tüm fonksiyonlar için bilinmeyen