T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA OSTEOPONTİN DÜZEYİNİN ÖZÜRLÜLÜK VE D VİTAMİNİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Esin GÖĞEBAKAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Nuri KOÇAK

ERZURUM-2020

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR DİZİNİ ..... **iii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **iv**
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **v**
TEŞEKKÜR ..... **vi**
ÖZET ..... **vii**
ABSTRACT ..... **ix**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Multipl Skleroz 3
2.1.2. Tanım 3
2.1.3. Epidemiyoloji 3
2.1.4. İmmunpatogenez 3
2.1.5. Etiyoloji 5
2.1.6. Patoloji 7
2.1.7. Klinik 8
2.1.8. Tanı 8
2.1.9. MS Tedavisi 10
2.1.9.1. Atak Tedavisi 10
2.1.9.2. Hastalık modifiye edici tedavi (Disease Modifying Treatment-DMT) 10
2.2. D Vitamini 14
2.2.1. D Vitamini Metabolizması 14
2.2.3 MS Risk Faktörlerinde D Vitaminin Rolü 15
2.3. Osteopontin 16
2.3.1. Osetopontinin Etkileri ve Mekanizması 16
3. GEREÇ VE YÖNTEM **19**
3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri 19
3.2. Dışlama Kriterleri 19
3.3. Değerlendirme Parametreleri 20
3.3.1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu 20
3.3.2. Sosyo-demografik Veri Formu 20

3.3.3. Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği 20
3.3.4. Osteopontin ve D vitamini düzeyi Ölçümü 21
3.3.5. İstatistiksel Analiz 21
4. BULGULAR 23
5. TARTIŞMA 34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 39
KAYNAKLAR 41
EKLER 53
EK-1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu 53
EK-2. Sosyo-demografik Veri Formu 57
EK-3. Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS): 58

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. 2017 Revize Mc Donald tanı kriterleri 9
Tablo 2. MS hasta grubu ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaşa göre dağılımı 23
Tablo 3. MS hasta grubuna ilişkin hastalık tipi, hastalık progresyonu ve immünmodulatör tedavi değişkenlerine göre dağılım 24
Tablo 4. MS hasta grubu ve kontrol grubu açısından ortalama osteopontin ve D vitamini düzeyleri 25
Tablo 5. MS hasta grubu ve kontrol grubu bazında osteopontin düzeyinin cinsiyete göre dağılımı 26
Tablo 6. MS hastaları genelinde cinsiyet, hastalık progresyonu ve ilaç kategorileri arasında hem osteopontin düzeyinin hem D vitamini düzeyinin ortalamalarının karşılaştırılması 28
Tablo 7. MS hastalarının osteopontin düzeylerinin D vitamini düzeyi, MS hastalık yılı, EDDS, atak sayısı, yıllık atak oranı (ARR), EDSS ve yaş ile arasında ilişki 32
Tablo 8. Kontrol grubunda osteopontin düzeyinin D vitamini ve yaş ile ilişkisi 32
Tablo 9. Bütün bireylerde (hasta grup ve sağlıklı grup) osteopontin düzeyinin D vitamini ve yaş ile ilişkisi 33

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. MS hasta grubu ve kontrol grubu açısından osteopontin düzeylerinin karşılaştırılması 25
Şekil 2. MS hasta grubu ve kontrol grubu açısından D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması 26
Şekil 3. MS hastalarının cinsiyete ve osteopontin düzeyine göre dağılımı 27
Şekil 4. Sağlıklı kontrol grubunda cinsiyete ve osteopontin düzeyine göre dağılım. 27
Şekil 5. MS hastalarının cinsiyete ve D vitamini düzeyine göre dağılımı 29
Şekil 6. MS hastalarının hastalık progresyonu ve osteopontin düzeyine göre dağılımı 30
Şekil 7. MS hastalarının hastalık progresyonu ve D vitamini düzeyine göre dağılımı 30
Şekil 8. MS hastalarının immünomodulatör tedavi ve osteopontin düzeyine göre dağılımı 31
Şekil 9. MS hastalarının immünomodulatör tedavi ve D vitamini düzeyine göre dağılımı 31

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

APC : Antijen Sunucu Hücre
BOS : Beyin Omrilik Sıvısı
CIS : Klinik İzole Sendrom
DMT : Hastalık Modifiye Edici Tedavi
EBV : Ebstein-Barr Virus
EDSS : Expanded Disability Status Scale (Genişletilmiş Özürlülük Durum Skalası)
GA : Glatriamer Asetat
GMCSF : Granulosit-monosit koloni Stimule Edici Faktör
IFN : Interferon
IL : Interlökin
JCV : John-Cunningham Virus
MBP : Miyelin Basic Protein
MHC : Major Histocompability Complex
MS : Multipl Skleroz
NMO : Nöromiyletis Optika
PML : Progresif Multifokal Lökoensefalopati
PPMS : Primer Progresif Multiple Skleroz
RRMS : Relapsing Remitting Multipl Skleroz
SPMS : Sekonder Progresif Multipl Skleroz
SSS : Santral Sinir Sistemi
TH : T helper
TNF : Tümor Nekroz Faktör
UVB : Ultraviyole B
VCAM : Vasküler Adezyon Molekülü
VDR : Vitamin D Bağlayıcı Reseptör
VLA : Very Late Antigen

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde emeği geçen ve değerli bilgilerini benimle paylaşan tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Nuri Koçak'a, çalışmanın her aşamasında desteğini ve ilgisini gördüğüm, değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Nuray Bilge'ye;

Uzmanlık eğitimim boyunca bana katkılarını sunan, örnek aldığım çok değerli hocalarım Doç.Dr. Mustafa Ceylan, Dr. Öğr. Üyesi Alper Eren, Dr. Öğr. Üyesi Fatma Şimşek ve Dr. Öğr. Üyesi Recep YEVGİ'ye;

Çalışma arkadaşlarım Dr. Nazım KIZILDAĞ, Dr. Yasemin ERDEMİR, Dr. Hasan KARAMAN, Dr. Gökhan AYDOĞAN, Dr. Yunus Emre AKTAŞ, Dr. Merve KORUKÇU, Dr. Jafer ZARDİ ve Dr. Ravza TOSUNOĞLU'na;

Bir ekip olduğumuzu devamlı hissettiren ve büyük bir özenle çalışan hemşirelerimize, bölüm sekreterlerimiz ve EMG teknisyenlerimize;

Her zaman beni destekleyen, bu süreçte sabrı ve ilgisini esirgemeyen değerli eşim Erdoğan Göğebakan ve sevgili kızım İdil'e;

Üzerimdeki emekleri kelimelerle tarif edilemeyecek olan annem ve babama, abim Ünal'a ve kardeşim Elif'e;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Esin GÖĞEBAKAN

ÖZET

Multipl Skleroz Hastalarında Osteopontin Düzeyinin Özürlülük ve D Vitamini İle İlişkisinin Araştırılması

Multipl Skleroz (MS), demiyelinizasyon, glial skleroz ve akson hasarı ile seyreden merkezi sinir sisteminin en sık görülen otoimmün, kronik enflamatuvar hastalığıdır. Osteopontin, enflamasyon ve bağışıklıkta önemli rollerde bulunan, vücutta kemik mineralizasyonu dışında, otoimmun ve kardiyovasküler hastalıklarla da etkileri gösterilmiş olan bir proteindir. Osteopontin, ayrıca MS'de hastalık aktivitesi için biyobelirteç olarak önerilmektedir. D vitamini, kalsiyum metabolizmasında, bağışıklık sisteminde, ve santral sinir sisteminde önemli rollerde bulunmakta, vitamin D reseptörleri (VDR) aracılığıyla immun sistem hücreleri üzerine etki etmektedir. Farklı etki mekanizmaları sonucunda proenflamatuvar sitokinleri azaltıp, antienflamatuvar sitokinleri artırdığı gösterilmiştir. Çalışmamızda MS hastalarında osteopontin düzeyi ve osteopontin düzeyinin özürlülük ve D vitamini ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamız 40 MS, yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş 40 sağlıklı kontrol olmak üzere 80 kişi üzerinde gerçekleştirildi. MS polikliniğine başvuran hastaların sosyo-demografik veri formu doldurduldu, 'Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği (EDSS)' değerlendirilmesi yapıldı, osteopontin ve D vitamini düzeyleri ölçüldü. MS hastaları ile sağlıklı kontrollerde osteopontin ve D vitamini düzeyleri karşılaştırıldı ve MS hastalarında osteopontin düzeyinin; D vitamini düzeyi, özürlülük skorları, hastalık yılı, yıllık atak oranı, immünmodulatör tedavi ve hastalık progresyonuyla ilişkisi araştırıldı.

MS hasta grubu ve sağlıklı grupta yer alan 40'ar kişinin 15(%37.5)'i erkek , 25 (%62.5)'i kadındı. MS hastalarının yaş ortalamaları 34.95 ± 11.25, kontrol grubunun yaş ortalaması 34.81 ±10.46 idi. Hastaların 30'u RRMS, 8'i SPMS, 2'si PPMS'di. MS hastalarında hastalık yılı ortalaması 5.58 ±2.854, ortalama atak sayısı 3.98±2.86, yıllık atak oranı 0.66±0.57, EDSS ortalaması 2.7±2.41olarak saptandı. MS hastalarında ortalama osteopontin düzeyi 24.93±6.01 ng/ml, kontrol grubunda 21.980±22.3 ng/ml idi. MS hastalarında osteopontin düzeyi, kontrol grubuna göre yüksek olarak saptandı

(p<0,05). MS hasta grubu D vitamini düzeyi 14,12±6,72 ng/mL ile kontrol grubu 17,72±11,12ng/mL arasında D vitamini düzeyinde anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). MS hastalarında osteopontin ile D vitamini düzeyi arasında negatif korelasyon vardı, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). MS hastalarında osteopontin düzeyi ile hastaların yaşı, hastalık yılı, atak sayısı, yıllık atak oranı, EDSS skorları ile olan ilişkisi değerlendirildiğinde pozitif yönlü korelasyon olduğu görüldü. Ancak bunlar arasında sadece yaş ile ilgili olan korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Osteopontin ile ilaç kategorileri arasında istatitiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç olarak MS hastalarında osteopontin düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksekti, özürlülük ve hastalık progresyonu ile ilişkisi anlamlı değildi. Osteopontin düzeyi ile D vitamini arasında anlamlı olmayan negatif korelasyon vardı. MS hastalarında yapılabilecek daha geniş çaplı ve uzun süreli çalışmalar, osteopontinin D vitamini ve özürlülük ile ilişkisine katkıda bulunabilir.

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz, osteopontin, D vitamini, özürlülük

ABSTRACT

Investigation of the Relationship of Osteopontin Level with Disability and Vitamin D in Multiple Sclerosis Patients

Multiple Sclerosis (MS) is the most common autoimmune, chronic inflammatory disease of the central nervous system, with demyelination, glial sclerosis and axon damage. Osteopontin is a protein that plays an important role in inflammation and immunity, and has been shown to have effects with autoimmune and cardiovascular diseases besides bone mineralization in the body. Osteopontin is also recommended as a biomarker for disease activity in MS. Vitamin D plays an important role in calcium metabolism, immune system and central nervous system and acts on immune system cells through vitamin D receptors (VDR). As a result of different mechanisms of action, it has been shown to reduce proinflammatory cytokines and increase anti-inflammatory cytokines. In our study, it was aimed to investigate the relationship between osteopontin level and osteopontin level with disability and vitamin D in MS patients.

Our study was performed on 80 people including 40 MS, age and sex matched 40 healthy controls. The socio-demographic data form of the patients who applied to the MS outpatient clinic was filled in, 'Extended Disability Status Scale (EDSS)' was evaluated, osteopontin and vitamin D levels were measured. Osteopontin and vitamin D levels were compared in MS patients and healthy controls, and the level of osteopontin in MS patients; Vitamin D level, disability scores, disease year, annual attack rate, relationship with immunomodulatory therapy and disease progression were investigated.

15 (37.5%) of 40 people in MS patient group and healthy group were male and 25 (62.5%) were female. The mean age of MS patients was 34.95 ± 11.25 and the mean age of the control group was 34.81 ± 10.46. 30 of the patients were RRMS, 8 were SPMS, 2 were PPMS. In MS patients, the mean year of the disease was 5.58 ± 2.854, the average number of attacks was 3.98 ± 2.86, the average annual attack rate was 0.66 ± 0.57, the EDSS mean was 2.7 ± 2.41. The mean osteopontin level in MS

patients was 24.93 ± 6.01 ng / mL and in the control group it was 21.980 ± 22.3 ng / mL. Osteopontin level was found to be higher in MS patients compared to the control group ($p < 0.05$). There was no significant difference in vitamin D level between MS patient group vitamin D level 14.12 ± 6.72ng / mL and control group 17.72 ± 11.12ng / mL ($p > 0.05$). There was a negative correlation between osteopontin and vitamin D levels in MS patients, but it was not statistically significant ($p > 0.05$). When the relationship between osteopontin level and age, disease year, number of attacks, annual attack rate, and EDSS scores in MS patients was evaluated, there was a positive correlation. However, only correlation between age was statistically significant. No statistically significant difference was found between osteopontin and drug categories.

As a result, osteopontin level was higher in MS patients compared to the control group, and it was found negative in the relationship with vitamin D as expected, but this was not statistically significant. Extensive and long-term studies may contribute to the relationship of osteopontin with vitamin D and disability.

Keywords: Multpile sclerosis, osteopontin, vitamin D,disability

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl Skleroz (MS), dünya genelinde iki milyondan fazla insanı etkileyen, demiyelinizasyon, glial skleroz ve aksonal hasar ile seyreden merkezi sinir sisteminin en sık görülen kronik enflamatuvar hastalığıdır (1). Prevelansı coğrafik olarak değişkenlik göstermekle beraber Amerika Birleşik Devletleri'nde 100-150/100000 arasında rapor edilmiştir (2).

MS, gelişmiş toplumlarda genç erişkin popülasyonda özürlülüğe en fazla yol açan nörolojik hastalıktır. Kadınlar erkeklere göre iki kat daha fazla etkilenmektedir (3). Başlangıç yaşı, hastaların çoğunda, 20 ile 40 arasındadır (4). Prevelansı, her iki yarı kürede ekvatordan uzaklaştıkça artmakta, beyaz ırkta siyah ve sarı ırka göre daha fazla görülmektedir (5).

MS etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle beraber, genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerle tetiklenen immün disregülasyon sonucu oluştuğu düşünülmektedir. D vitamini eksikliği, erken çocuklukta geçirilmiş EBV enfeksiyonu, ekvatordan uzak bölgelerde yaşama, sigara içimi ve aşırı temizlik nedeniyle çocukluk çağında daha az enfeksiyona maruz kalma ile açıklanan 'hijyen hipotezi' ilişkili bulunan çevresel faktörlerdir (6).

MS patogenezinin, aktif CD4+ T hücreleri tarafınca, self-toleransın kaybı sonucu miyelin ve santral sinir sistemi antijenlerine immün saldırı sonucu geliştiği düşünülmektedir. Self-toleransın kaybı sonucunda periferde persistan oto-reaktif, oto antijen salgılayan T hücreleri oluşmakta ve bunlar endojen peptidler veya ekzojen çeşitli enfeksiyonlarla tetiklenebilmektedir (7, 8).

MS'in kesin tanısı için tek bir test olmamakla beraber klinik, MRG ve laboratuvar bulgularıyla karar verilmekte ve en sık olarak Mc Donald tanı kriterleri kullanılmaktadır (9).

MS immunpatogenezinde, otoreaktif T hücrelerinin salgıladığı sitokinler ve bu sitokinlerin aktive ettiği belirteçler çok defa araştırılmıştır ve araştırılmaya devam

edilmektedir. Osteopontin, kemik mineralizasyonu, yara iyileşmesi, kanser, vasküler hastalıklar ve enflamatuar hastalıklarda rol oynayan ve MS etiyolojisinde araştırılan bir proteinidir. Osteopontin, T hücreleri, makrofajlar, dendridik hücreler ve natürel killer hücreleri tarafınca yaygın olarak eksprese edilmekte ve IL-12, IL-17, interferon-gamanın salınımını artırarak IL-10'un ise salınımını azaltarak enflamasyona aracılık etmektedir (10, 11).

Osteopontin, MS tanısında yardımcı olabilecek, venöz kandan kolayca çalışılabilecek bir belirteç olması nedeniyle dikkat çekmektedir. Yapılmış olan çalışmalarda hem beyin omurilik sıvısı (BOS), hem periferden çalışılan osteopontin, MS hastalarında kontrol grubuna göre yüksek saptanmış ayrıca MS alt tipleri arasında en düşük oran klinik izole sendromda, en yüksek oranda sekonder progresif MS'te bulunmuş, relapsing remitting MS hastalarında ikisinin arasında bir değer bulunmuştur (12).

D vitamini, MS hastalarında yine çokça çalışılmış ve düşüklüğü MS patogenezi ile ilişkilendirilmiş bir vitamindir. Yapılmış olan deneysel çalışmalarda osteopontin ve IL-6 seviyesinin D vitamini düşüklüğü ile korele olduğu ve D vitamini tedavisinin osteopontin düzeyini düşürdüğü gözlenmiştir. (13, 14).

Periferik kandan tetkik edilmesi kolay olan osteopontinin, MS hastalarında özürlülük ile ilişkisinin olup olmadığını ve osteopontin seviyesinin D vitamini ile ilişkisini incelemek amacıyla kliniğimizde takipli MS hastalarının demografik verileri, hastalık süresi, hastalık alt tipi, atak sayısı, yıllık atak oranı, kullandığı ilaçlarla ilişkisi ve 'Expanded Disability Status Scale' (EDSS) ile belirlenen özürlülük şiddetinin, yaş ve cinsiyet eşleştirmeli kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multipl Skleroz

2.1.2. Tanım

Multipl skleroz (MS), dünya genelinde iki milyondan fazla insanı etkileyen, merkezi sinir sisteminin en sık görülen kronik enflamatuvar hastalığıdır. Demiyelinizasyon, glial skleroz ve beyaz cevherin enflamasyonu ile seyreder. Plak benzeri lezyonlar uzun zamandır biliniyor olmasına rağmen, yer ve zamandaki dağılım kriterlerinin tanımlanması MS tanısında yol gösterici olmuştur (1).

2.1.3. Epidemiyoloji

MS Avrupa, Kanada, ABD, Yeni Zelanda ve güney Avusturalya'da daha sık, Asya tropikal ve subtropikal ülkelerde daha ender olarak görülmektedir (15). Her iki yarı kürede enlem yüksekliği arttıkça hastalığın görülme oranının arttığı gösterilmiştir; en yüksek prevelans 250/100000 ile Orkney adalarında (İskoçya'nın kuzeyi), düşük riskli bölgler ise prevelansın 5000/100000 civarında olduğu Afrika, ve Meksika'dır (16, 17).

Kadın-erkek oranı yaklaşık olarak 2:1 'dir. Fakat son zamanlarda yapılmış olan çalışmalar, giderek artan bir şekilde kadınların daha çok etkilendiğini göstermekte, bu da kadınların artmakta olan sigara içme oranıyla ilişkilendirilmektedir. Yüksek riskli popülasyonlarda bir kadının MS olma olasılığı 1/200'dür (18-20).

MS başlangıç yaşı çocuklukta ender, adolesan çağda artmış, 25-35 yaşları arasında en yüksek seviyelerde ve daha sonra giderek azalan oranlarda görülmekte, bölge farklılıkları bu oranları çok fazla değiştirmemektedir (4).

2.1.4. İmmünpatogenez

MS immünpatogenezi, santral sinir sistemi (SSS) antijenlerine karşı, CD4+ T

hücreleri tarafınca tetiklenip B hücreleri tarafınca desteklenen, demiyelinizasyon, oligodendrosit ve akson kaybıyla sonuçlanan bir süreci kapsamaktadır. MS immünpatogenezinin, oto reaktif T hücrelerinin periferde persistan kalmasına neden olan, miyelin ve diğer SSS antijenlerine karşı bir self-toleransın kaybı sonucu olduğu düşünülmektedir (21).

Genetik olarak yatkın kişilerde virüs gibi enfeksiyöz bir ajan veya çevresel bir antijen, self-toleransın kaybına neden olmakta, T hücrelerinin aktive olması, Miyelin Basic Protein (MBP) gibi endojen proteinler veya bakteriyal, viral ekzojen proteinlerle çapraz reaksiyona neden olabilecek oto antijenlerin salınımına neden olmaktadır. (22)

Periferde bir kez aktive olmuş T lenfositleri kan-beyin bariyerini geçme yeteneğini kazanmakta, bu transmigrasyon işlemine T lenfositler üzerinde bulunan 'very late antigen-4 (VLA-4)' ve kapiller endotel üzerinde eksprese edilen 'vasculer adhesion molecule-1 (VCAM-1)' aracılık etmektedir (21, 22).

Periferde aktive olmuş T hücreleri, kan beyin bariyerini geçtikten sonra antijen sunucu dendridik hücreler, B hücreleri ve makrofajlar tarafınca eksprese edilen MHC-II aracılığıyla sunulan oto antijenlerle karşılaşması durumunda reaktive olabilmekte, miyelin yıkımıyla sonuçlanan sitokin ve kemokin salınımı, monosit ve B hücreleri, mikrogliaların persistan aktivasyonuna neden olabilmektedir. Yapılmış olan hayvan deneylerinde interferon-gama (IFN-gama), interlökin-2 (IL-2) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa) salgılayan CD4+ Th1 hücrelerinin MS'teki enflamasyonda temel rol oynadığı, IL-17 salgılayan CD4+ Th-17 hücrelerinin de katkıda bulunduğu gösterilmiştir. IL-4,5 ve 10 salgılayan CD4+ Th2 hücrelerinin, Th1'in aracı olduğu immün hasarı sınırlayıcı etkisi olduğu düşünülmektedir (23-25).

Th1/Th2 oranının, MS patogenezindeki önemi Th1 yönündeki aktiviteyi T2 yönüne kaydıran immünmodulatör ilaçların başarısıyla dolaylı olarak anlaşılmaktadır. CD8+ T hücrelerinin de olaya dahil olduğu, Major Histocompbality Complex *(*MHC)-1 eksprese eden nöron ve oligodendrositleri direkt olarak olarak hasarlamasıyla aksonal patolojiye aracılık ettiği düşülmektedir. MS patogenezine B hücrelerinin katkısı, son zamanlarda MS plaklarındaki heterojenitenin, meningeal enflamayonun

ve folikül benzeri yapıların subpial alanlarda gözlenmesiyle daha iyi anlaşılmıştır (26-28).

MS patogenezinin en önemli belirteci demiyelinizasyon olsa da erken dönemde aksonal hasar ve aksonal kayıp da tanımlanmakta ve aksonal dejenerasyonunun özürlülük progresyonunda önemli olabileceği belirtilmektedir. Aksonal kayıp ve demiyelinizasyonun patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamıştır, fakat IL-1 beta, TNF-alfa, nitrik oksit ve matriks metalloproteinazlar gibi enflamatuvar sitokinlerin indirekt etkisi kadar miyelin, oligodenrosit ve aksonlara karşı CD4+ ve CD8+ T hücreleri, aktif mikroglia/makrofajlar ve kompleman proteinleri aracılığıyla oluşturulan direkt etkiler de önemli role sahiptir (22, 24, 29).

2.1.5. Etiyoloji

Yapılmış olan çalışmalarda 200'den fazla gen MS ile ilişkilendirilmiştir (30). En güçlü ilişki ise MHC-I ve II' nin genetik alellerinde, özellikle HLA-DR1B lokusunda görülmektedir (31). Ayrıca (CD6, CLEC16A, IL2RA, IL7R, IRF8, ve TNFRSF1A*)* gibi birçok non-MHC gen bölgesinin de MS'in genetik etiyolojisi ile ilişkide olduğu görülmektedir (32).

HLA-DRB1 alellerinin tamamının olmasa da çoğunun promotör bölgesinde bulunan bir D vitamini tepki elemanının (VDRE) varlığı, D vitamini içindeki çevresel farklılıkların MS riskini etkilemek için HLA-DRB1 ile etkileşime girebileceğini düşündürmektedir (33). Koruyucu bir etki HLA-DRB1, 04, 07 ve 09 (DR53 grubu) alelleri ile ilişkiliyken, DRB1 15, 16 (DR51 grubu) ve 08 (DR8 grubu) yüksek riskle ilişkilendirilmiştir (34). Bununla beraber MS prevelansının yüksek olduğu Sardunya'da yapılan bir çalışmada en azından Sardunya'da, D vitamininin VDRE'nin aracılık ettiği HLA-DRB1 ekspresyonu üzerindeki etkisinin oldukça sınırlı olduğunu göstermiş, bunu yerine Sardunyalılar arasında, B hücresi aktive edici faktör (BAFF) düzenleyici elemanlarındaki polimorfizmlerin, MS'nin gelişimi ile çok yüksek bir ilişkiye sahip olduğu görülmüştür (35).

İkiz çalışmalarında monozigotik ikizler arasında MS gelişme riski % 20 ile 40 arasında olabilmektedir. Ancak dizigotik ikiz çiftleri değerlendirildiğinde MS gelişme riski kardeşlerde olduğu gibi %3 ile %5 arasında değişmektedir (36).

MS ile ilişkili olarak tanımlanmış çok sayıda genetik bölge olmasına rağmen çevresel faktörler hastalık gelişmesinde daha etkili görülmekte, bunu göçmenlerle ilgili yapılmış olan çalışmalar; örneğin göç etme yaşı ile MS ve diğer spesifik faktörlerle MS ilişkileri değerlendirildiğinde kuvvetli bir şekilde desteklediği görülmektedir.(37, 38).

D vitamininin en önemli kaynağını güneş ışığı (ultraviyole B) oluşturmakta, güneş ışığının süresi ve yoğunluğu D vitamini sentezini değiştirmektedir. Bu durum yüksek enlemlerde vücutta azalmış olan D vitamini sentezinin, MS prevelansının artmasıyla ilişkili olduğunu düşündürmektedir (39). D vitamini alımı, MS gelişim riskini azaltmaktadır. Kuzey Avrupa ülkelerinde D vitamini kan düzeyleri daha düşüktür, ancak kuzey Avrupa kıyı bölgelerinde yaşayıp D vitamininden zengin deniz ürünleri tüketenlerde MS riski daha düşüktür (40).

Hijyen hipotezine göre, erken çocukluk çağında birçok enfeksiyöz ajana maruz kalma sonucu bağışıklık sistemi Th2 yönüne kaymakta, proenflamatuvar Th1 yönünde ise zayıflamakta bunun sonucunda MS olasılığı azalmaktadır (41, 42). Örneğin; EBV enfeksiyonu tropikal ve subtropikal bölgelerde genellikle ilk yaş içinde geçirilmekte, dört yaşına kadar, %90'lık bir oranda seropotizitivite göstermektedir. MS prevelansının daha yksek olduğu, gelişmiş ülkelerin olduğu kuzey enlemlerde ise EBV enfeksiyonu ile karşılaşma adolesan çağa kalmaktadır. Bu durum, hijyen hipotezinin ayrıca, MS'in coğrafik dağılımı ile de ilişkilendirilmesine neden olmaktadır (43).

Sigara içimi, doz bağımlı olarak olarak az içenlerde %20, ağır içicilerde %60'a varan oranda, ortalama % 40 oranında MS'e yakalanma olasılığını artırmaktadır (44).

Özet olarak; genetik yatkınlıkla beraber, geçirilmiş viral enfeksiyonlar, coğrafik enlem, doğum yeri, güneş ışığı maruziyeti, D vitamini düzeyinin MS etiyolojisinde rolü olduğu düşünülmektedir.

2.1.6. Patoloji

MS plak veya lezyonları, beyaz cevheri tutan, beyin, spinal kord ve optik siniri etkileyen, aynı zamanda subpial alanlarda kortekste görülebilen enflamasyona bağlı fokal demiyelinizasyon ve aksonal kayıp alanlarıdır. Enflamasyonla ilişkili infiltrasyon alanları, T hücreleri, aktif makrofaj/mikroglia hücreleri, plazma hücreleri ve B hücrelerini içermektedir. MS plakları histopatolojik olarak aktif, kronik ve remiyelinze plaklar olarak sınıflandırılabilir. Aktif lezyonlar; rölatif aksonal korunmayla beraber miyelin hasarlanmasının yoğunlukta olduğu plaklardır ve RRMS ile daha çok ilişkilidir. Makrofaj infiltrasyonu, reaktif astrositler, perivasküler ve parankimal infiltrasyonla karakterize lezyonlardır. Kronik veya inaktif plaklar; görece daha az enflamasyonun olduğu, daha çok progresif hastalıkta görülen, yoğun demiyelinizasyon, aksonal kayıp, oligodendrositlerde azalma ile karakterizedir. Remiyelinize plaklar, sıklıkla aktif plakların sınırında bulunmakta ve ince miyelinize aksonlar, sıklıkla artmış oligodenrosit prekörsür hücreleri görülmektedir. 'Gölge plaklar' daha yoğun fakat tamamlanmamış remiyelinizasyon alanları olarak tanımlanmakta, relpaslarla seyreden ve progresif ilerleyen hastalarda görülmektedir (28, 45-49).

Luchinetti ve ark. tarafınca yapılan, üç uluslararası merkezde toplanan geniş MS patoloji örneklerinden, aktif demiyelinizan lezyonlar içeren 51 biyopsi ve 32 otopsinin seçilmiş olduğu bir çalışmada; miyelin protein kaybı, plakların yerleşimi ve genişlemesi, oligodendrosit yıkım paternleri ve kompleman aktivasyonunun immünopatolojik kanıtı temelinde tanımlanan dört temel olarak farklı demiyelinizasyon paterni bulunmuştur. İlk iki tipte enflamasyon bulguları ön planda olup remiyelinizasyon ön plandayken, son iki tipte oligodenrosit kaybı ön planda bulunumştur. Hastalığın belirli bir zaman noktasında, demiyelinizasyon paternleri hastalar arasında heterojendir, ancak aynı hastadan alınan çoklu aktif lezyonlar içinde homojen olarak saptanmıştır. Farklı MS hastalarındaki plakların bu patojenetik heterojenliğinin, tedaviye her birey tarafınca verilen farklı yanıtların etiyolojik nedeni olarak düşünülmüştür. Ayrıca MS patolojisinde kortikal tutulum olabileceği ve kortikal demiyalinizsyon veya aksonal kaybı yansıtabileceği rapor edilmiş, erken

MS'te görülen kortikal plaklarda yüksek enflamasyon gösterilmiş ve bu durum bilişsel bozuklukla ilişkilendirilmiştir (29).

2.1.7. Klinik

MS semptomları yeni nörolojik bulguların olduğu, ataklar ve iyileşmelerle seyreden bir patern göstermekte ve semptomlar motor, duyusal, görsel ve beyin sapı yolaklarının tutulumuna bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (50).

İlk atak optik nörit, inkomplet miyelit veya beyin sapı sendromu şeklinde olabilmekte ve buna 'klinik izole sendrom' (CIS) adı verilmektedir. CIS hastalarında beyin veya spinal kordda tipik demiyelinizan lezyonların varlığı ikinci bir atak için en önemli prognostik faktörü oluşturmaktadır. Ayrıca pozitif MR bulgularında, ek olarak beyin omurilik sıvısında oligoklonal bant pozitifliği ikinci bir atak için prognostik faktördür (51).

RRMS hastalarının %25-40 kadarı ataksız veya çok az atakla SPMS olarak ilerleyici bir seyir gösterebilmektedir. %10-15 kadar hasta ise hastalığın başlangıcından itibaren ilerleyici fakat ataksız PPMS olarak ilerleyebilmektedir. Progresif relapsing MS hastaları ise hastalığın başlangıcından itibaren kötüleşme olan, tam olarak iyileşen ve iyileşmeyen ataklarla beraber seyreden grubu oluşturmaktadır (52).

2.1.8. Tanı

MS için kesin bir tanı testi bulunmamakta, klinik ve destekleyici nörogörüntüleme, BOS'ta enfalamasyonu göstermek amacıyla OKB veya IgG indeksi, görsel, beyinsapı ve spinal kord yolaklarında sessiz lezyonları saptayabilmek amacıyla uyandırılmış potansiyellerin değerlendirilmesi ile konulmaktadır. MS tanısı için klinik ve yardımcı verileri değerlendiren birçok tanı kriteri geliştirilmiş olsa da en çok kullanılan 2001,2005 ,2011 ve 2017'de güncellenen Mc Donald tanı kriterleridir (9) (Tablo 1). Bu kriterlerin temeli klinik ve nöro görüntüleme ile zamanda ve mekanda yayılımın gösterilmesine dayanmaktadır (52-58).

Tablo 1. 2017 Revize Mc Donald tanı kriterleri (9)

Atak	**Objektif klinik bulgulu lezyon sayısı**	**Ms tanısı için gerekli ek veri**
≥ 2	≥ 2	Yok[a]
≥ 2	1+ öyküde başka bir alandaki lezyona ait atak[b]	Yok[a]
≥ 2	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 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 OKBe varlığı ve ek bir klinik atak veya MRG[d] ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB 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

a: Mekanda ve zamanda yayılımı göstermek için ek bir teste gerek yoktur. Ancak 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.

b: Atak için objektif nörolojik bulgular temelinde konulmuş klinik tanı en güvenilirdir. Öyküdeki atağa ait dökümante 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.

c: MRG'de alanda yayılım; MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentoryal ve spinal kord) 4 alanın ≥2'sinde ≥1 lezyon olması.

d: MRG'de zamanda yayılım; herhangi bir zamanda çekilen MRG'de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların aynı anda bulunması veya takip MRG'sinde ilk MRG (çekildiği zamandan bağımsız olarak) referans alındığında yeni bir T2 hiperintens lezyonun ya da kontrast tutan lezyonun olması.

e: BOS-spesifik OKB varlığı zamanda yayılımı göstermez ama tanıda onun yerine geçer.

MS: Multipl skleroz, SSS: Santral sinir sistemi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, BOS: Beyin omurilik sıvısı,

OKB: Oligoklonal band

2.1.9. MS Tedavisi

Multipl skleroz (MS) için kesin bir tedavi olmamasına rağmen, uygun yönetim stratejileri hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilir, semptomları iyileştirebilir ve yaşam kalitesini korumaya yardımcı olabilir.

MS tedavisi, hastalık boyunca ilk semptomların ve nükslerin yönetimi ile başlayan, akut ve kronik semptomların ayrı ayrı değerlendirildiği bir süreçtir. Klinik duruma bağlı olarak nüks yönetimi, hastalık modifikasyonu ve semptom yönetimi şeklinde müdahalelerde bulunulmaktadır.

2.1.9.1. Atak Tedavisi

Kapsamlı MS tedavisinin bir bileşeni, yeni veya tekrarlayan nörolojik disfonksiyonun spontan atakları olarak tanımlanan, en az 24 saat süren, yeni semptomların tedavisidir (23).

MS alevlenmelerinin, yüksek doz intravenöz veya oral kortikosteroidler gibi kısa süreli antienflamatuar ajanlarla tedavisi genel uygulamadır. Steroidlerin, MS'in seyrini etkilemese de zamanla, semptomları azalttığı, motor fonksiyonunu iyileştirdiği ve akut ataklardan kurtulma süresini kısalttığı gösterilmiştir (23, 59).

Nadiren, kötü venöz erişimi olan, kendi kendine enjeksiyonu tercih eden veya kortikosteroidlere zayıf yanıt verenler için adrenokortikotropik hormon, kortikosteroidlere cevap vermeyen ve hala ciddi ataklar yaşayan hastalar için plazmaferez yapılmalıdır (60).

2.1.9.2. Hastalık modifiye edici tedavi (Disease Modifying Treatment-DMT)

Hastalığı modifiye edici tedavilerin (DMT'ler) etki mekanizması, miyelin kılıfına ve aksonal yıkıma zarar veren SSS hastalığı olan MS patofizyolojisine bağlıdır (61).

MS için onaylanmış tüm DMT'ler, relapsların sıklığını ve şiddetini ve RRMS 'de MRG ile tespit edilen lezyonların birikmesini azaltmakta, özürlülük birikimini engellemektedir. Yeni DMT'ler eskilerinden daha etkilidir, ancak birçoğunun nadir, ancak ciddi potansiyel yan etkileri vardır ve natalizumab gibi bazılarının, nadir bir viral beyin enfeksiyonu olan ilerleyici multifokal lökoensefalopati (PML) gelişimi ile ilişkili olarak John Cunningham (JC) virüs enfeksiyonu durumunun sık sık izlenmesini gerektirir (62-64).

İnterferonlar (IFN'lar) ve glatiramer asetat (GA); MS için ilk onaylı DMT'lerdir. Hem IFN hem de GA için, relaps sıklığında ve şiddetinde azalma yaklaşık % 30'dur. MS'deki IFN'lerin etkinliğinin IFN'lerin immünomodülatör özelliklerinden kaynaklandığına inanılmaktadır (62).

IFN'lerin güvenliği 2 yıllık kullanım boyunca kanıtlanmıştır, yan etkilerin çoğu enjeksiyondan sonra 24 saate kadar grip benzeri semptomlar, beyaz kan hücresi sayısında geri dönüşümlü azalmalar ve nadiren de karaciğer enzimlerinde yükselmeyi içerir. Etkinliği ve yan etki profilleri, doz ve uygulama sıklığına bağlı olarak değişmekte, yüksek dozlar içeren ve daha sık uygulanan IFN ürünleri daha etkili olmakla birlikte hastaların IFN'yi daha az etkili kılan antikorlar geliştirme olasılığı daha yüksek olmaktadır (65, 66).

RRMS için FDA tarafından iki GA formu onaylanmıştır, günde 20 mg / mL veya haftada 3 kez 40 mg / mL.GA'nın birkaç yan etkisi vardır ve karaciğer fonksiyonlarının izlenmesini gerektirmez. 40 mg / mL haftalık 3 kez dozun daha yeni ortaya çıkışı, daha az sıklıkta uygulama gerektirdiğinden tolere edilebilirliği ve uyumu artırabilir (67).

Dimetil fumarat; ikinci nesil bir fumarik asit esterdir. MS'deki etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, dimetil fumarat ve metabolitinin, nükleer faktör benzeri 2'yi aktive ettiği gösterilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında günde iki kez 240 mg'lık doz için relaps gösteren hastaların oranında nispi risk azalması% 49 ve ikinci çalışmada% 44 idi. Dimetil fumarat ile ilgili güvenlik sorunları arasında anjiyoödem ve anafilaksi, lenfopeni ve çok nadir görülen PML bulunur (68).

Fingolimod; Bir sfingosin-1-fosfat (S1P) agonisti olan fingolimod, S1P reseptörlerini bağlar ve aktive eder. Fonksiyonel bir antagonist olarak, fingolimod, lenfositlerin lenf düğümlerinden çıkmasını önleyerek periferik kandaki lenfositleri, SSS'ne girmek için mevcut olan saf T hücrelerinin ve bellek T hücrelerinin sayısını azaltmaktadır. Fingolimod ayrıca potansiyel nöroprotektif ve remiyelinizan etkileri olan SSS sfingosin reseptörleri üzerinde etki etmektedir. Ancak proteinlere yüksek oranda bağlanmakta ve hepatik sitokrom CYP450 enziminin birincil metabolizma yolunu kullandığından CYP450 enzimlerini indükleyen veya inhibe eden ilaçların fingolimodu önemli ölçüde etkileme potansiyeli vardır. Fingolimod bradikardiye neden olmakta ve atriyoventriküler iletim bloğuna neden olabildiğinden, ilk doz uygulamasından sonra altı saatlik EKG ve tansiyon izlemi gerektirmektedir (69).

Teriflunomid bir pirimidin sentez inhibitörüdür, proliferasyon hücrelerinde mitokondriyal dihidroorotat dehidrojenazı inhibe ederek DNA replikasyonunu engellemektedir. SSS'de aktif lenfosit sayısında bir azalmaya neden olduğu düşünülmektedir. Teriflunomid, fingolimod gibi ilaç etkileşimi olasılığını ortaya çıkaran başka bir DMT'dir (70).

Rituksimab;Hodgkin dışı lenfoma, kronik lenfositik lösemi, romatoid artrit ve polianjiitli granülomatozis için kullanılan CD20'ye yönelik bir monoklonal antikordur.Yan etkilerin çoğu infüzyon veya enfeksiyonla ilişkili reaksiyonlardır ve PML geliştirme riski vardır (71, 72).

Azatiyopürin; MS'yi on yıllardır tedavi etmek için endikasyon dışı olarak kullanılmış bir immünsupresandır, IFN beta'nın kullanıma girmesiyle, azatiyopürin kullanımı azalmıştır. Azatiyopürin, 2 yıl boyunca nükslerin sıklığında% 23 nispi risk azalması ile ilişkisi gösterilmiş fakat özürlülük üzerine etkisi gösterilememiştir. Yan etkileri arasında, gastrointestinal semptomlar, ışığa duyarlılık, adet düzensizliği ve fertiliteyi etkilemesi vardır, kümülatif dozlarda malignite riski bulunmaktadır (73).

Siklofosfamid; ilerleyici MS formları için kullanılmış, fakat şiddetli toksisitesi nedeniyle fazla tercih edilememiştir. Bir meta analizden elde edilen sonuçlar,

siklofosfamidin 12, 18 ve 24. ayda özürlülük ilerlemesi üzerinde önemli bir etkisi olmadığını göstermiştir (74, 75).

Ocrelizumab; hem RRMS hem de MS'in progresif formları için kullanılan CD20 monoklonal antikordur. Ocrelizumab, CD20 pozitif B hücrelerinnden, miyelin ve aksonal hasara neden olanları seçici olarak bloke eder. MS'deki etkisi, B hücresi aracılı hücresel bağışıklık kaybına bağlanmıştır. Yapılan çalışmalarda IFN beta-la'ya kıyasla MRG ile saptanan lezyon sayısında anlamlı bir azalma saptanmıştır. İnfüzyona bağlı reaksiyonlar, okrelizumab ile tedavi edilen hastalarda en sık görülen yan etkilerdir (75).

Natalizumab: Merkezi sinir sistemine lökositlerin geçişi yüzeylerinde bulunun α4β1ve α4β7 integrinlerinin, endotel hücre yüzeyinde bulunan vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1)'e sıkıca bağlanması sonucu gerçekleşir. Natalizumab α4 alt ünitesine bağlanarak, lökositlerin endotele adezyonunu dolayısı ile merkezi sinir sitemine geçişini bozmaktadır. Progresif mulltifokal lökonesefalopati gelişim riski olduğundan hastalar bilgilendirilmeli ve belirli aralıklarla JCV antikor titresine bakılmalıdır (76).

Kladribin: Kladribin, mevcut tedavileri kullanamayan veya tedavilerin yetersiz kaldığı aktif RRMS'te kullanımı onay almış olan bir pürin analoğudur. Periferal lenfositlere selektif olan molekül, B hücrelerine T hücrelerinden daha fazla etki etmektedir. Oral formulasyonunun, kısa dönemler halinde iki yıl boyunca kullanımı önerilmektedir. Yüksek dereceli lenfopenisi olan hastalarda herpes zoster enfeksiyonu gelişimi ile ilgili risk bildirilmiştir. Faz 3 çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre, kısa ve uzun vadede malignite gelişim riski açısından düşük riskli olarak bulunmuştur (77) .

2.2. D Vitamini

2.2.1. D Vitamini Metabolizması

İnsanlarda D vitamini kaynakları deriden güneş ışığıyla sentezlenen D vitamini ve beslenme yoluyla alımdır. Güneş ışığının fotoliz etkisiyle 7-dehidrokolekalsiferolden (pre-vitamin D3)'ten kolekalsiferol (vitamin D3) sentez edilmekte, sentez edilen D vitamininin çoğu karaciğerde ölümlerde kullanılan 25(OH)D vitaminine hidroksile edilmektedir. 25(OH)D daha sonra böbrekte bir hidroksilasyona daha uğramakta ve D vitaminin aktif şekli olan 1,25 dihidroksi vitamin D (1,25(OH)2D) oluşmaktadır. Plazma kalsiyum seviyesi 1,25(OH)2D ve paratiroid hormon tarafınca düzenlenmektedir. Vitamin D ve metabolitleri kanda vitamin D bağlayıcı protein ile taşınmaktadır ve metabolitlerin fazlası böbrekte 24-alfa hidroksilaz ile kalsitrioik aside dönüştürülerek atılmaktadır (13).

PTH'nın artmaya başladığı serum seviyeleri ile kemik kırıkları için koruyucu düzey olan 50-80 nmol/L değerleri 25(OH)D için normal düzey olarak değerlendirilmekte, fakat bu seviyenin normal kemik sağlığı için olduğu 25(OH)D'nin diğer biyolojik aktiviteleri için daha yüksek değerler gerektirdiği vurgulanmaktadır (78).

2.2.2. D Vitamini ve Nöroimmünoloji

1,25(OH)2D'nin birçok etkisi Vitamin D bağlayıcı reseptör (VDR) tarafınca düzenlenmektedir. SSS'de birçok hücrede VDR, 1-alfa hidroksilaz ve 24-alfa hidroksilaz bulunmakta, bunlar da SSS'de D vitamini aktivitesinin, metabolizma ve katabolizmasının olduğunu göstermektedir. Ayrıca farelerde intrauterin D vitamini eksikliğinin 'Neuron Growth Factor'(NGF) azalmasına ve beyin gelişimsel hastalıklarına yol açtığı bilinmektedir (13, 79). VDR'nin monositlerde, 'Antigen Precenting Cell' (APC)'lerde ve aktif lenfositlerde saptanması ile 1,25(OH)2D 'nin immün sistem üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. VDR aktivasyonu ile hücre içi birçok farklı yolak ile immün hücrelerin transkripsiyon, proliferasyon ve diferansiyonu tetiklenmektedir. 1,25(OH)2D'nin monosit yüzeyinde MHC-II'nin

ekspresyonunu azalttığı, IL-6, IL-12, TNF-alfa ve Prostoglandin E'nin salınımını azalttığı gözlenmiştir. In vitro ortamda 1,25(OH)2D, monosit ve dendridik hücrelerin kemik iliğinden diferansiyon ve migrasyonunu azaltmakta bu da IL-12'nin azalmış, IL-10'un artmış salınımı ile sonuçlanmaktadır (80-82).

T lenfositler de 1,25(OH)2D ile aktive olunca VDR eksprese etmektedirler. Th1 hücreleri tarafınca IL-2, IL-6, TNF-alfa, GMCSF'nin salınımı ayrıca Th1 hücrelerinin proliferasyon ve salınımı 1,25(OH)2D ile azalmaktadır. Ayrıca daha çok CD4+ T lenfosit, Th2 etkisi göstermekte böylece IL-4, IL-5, IL-13 salınımı artmaktadır (80, 83).

Sonuç olarak 1,25(OH)2D, immün sistem ile VDR aracılığıyla ilişki kurmakta, APC ve CD4+ T lenfositlerde anti-enflamatuvar profile doğru kayma yapmaktadır. 1,25(OH)2D CD4+ T hücrelerinin Th1 sitokin profili (IFN-gama ve TNF-alfa) gelişitirmesini inhibe etmekte, Th2 (IL-4, IL-5 ve IL-13)'ü ve özellikle Treg (IL-10, TGF-beta)'yı ise artırmaktadır. Bu etkiler 1,25(OH)2D'nin direk etkisi ile veya VDR aracılığıyla APC üzerinden indirekt etki ile olmaktadır.

2.2.3 MS Risk Faktörlerinde D Vitaminin Rolü

Enlem ile MS arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir; ekvator ve civarındaki bölgelerde MS daha nadir olarak görülmekte, kuzey ve güney kutuplara doğru gidildikçe MS prevelansı artmaktadır. Çocukluk ve adolesan dönemede dışarda geçirilen zaman ve dış mekanda yapılan aktiviteler yani Ultraviyole B (UVB)'ye maruziyet ile de MS sıklığı azalmaktadır. (84, 85).

MS ile D vitamini arasındaki direk ilişki gençlik dönemlerinde D vitamini tedavisi alanlarda ve adolesan dönemde balık yağı (D vitamini kaynağı) tüketenlerde MS gelişmesinin çok daha az olması sonucunda daha güçlü olarak kurulmuştur (86).

D Vitamini eksikliği, hem genetik hem çevresel bir faktör olarak MS'e yatkınlık oluşturmaktadır. Serum kalsitriol sentezini spesifik olarak kontrol eden 1-alfa hidroksilaz (CYP27B1) enzimindeki anormalliklerin varyantları ile

karşılaştırıldığında MS riskini ciddi bir şekilde arttırdığı görülmüştür. (87, 88) Ayrıca ilki Kanada, ikincisi ABD ve İsveç'te yapılmış olan binlerce hastayı kapsayan çok geniş randomize kontrollü iki çalışmada D vitamini sentezinin farklı basamaklarında tek nükleotid polimorfizmine bakılmış ve D vitamini metabolizmasındaki anormalliklerle MS riski arasında ciddi bir ilişki olduğu sonucuna varılmıştır (89, 90).

Diğer risk faktörleri yanında EBV enfeksiyonu ile MS arasında da bir ilişki vardır ve D vitamini ile EBV infeksiyonu arasında genetik etkileşimler olduğuna dair raporlar bulunmaktadır. Ayrıca EBV enfeksiyonuna karşı oluşan anti-EBNA antikoru ile D vitamini seviyesi arasında da ilişki bulunmuştur (91, 92).

Çocukluk çağı ve adolesan çağdaki obezitenin de MS ile ilişkisi bulunmuş ve D vitaminin yağda eriyip, yağ dokusuna sekestre olması sonucu kanda seviyesinin düşmesiyle kısmen ilişkisi olduğu düşünülmüştür (93).

20 ng/ml'dan düşük D vitamini düzeyleri MS hastalarında hastalık tanısının ilk konulduğu klinik izole sendrom durumunda bile kontrol gruplarına göre düşük saptanmıştır (94, 95).

D vitamini tedavisi ile MS hastalık parametrelerindeki anlamlı değişiklikler, birçok çalışmada gösterilmiştir, örneğin serum D vitamini seviyesinde her 20ng/ml'lik artışın relaps oranında %50-70 düşme sağladığını gösteren birçok çalışma vardır (96, 97).

2.3. Osteopontin

2.3.1. Osetopontinin Etkileri ve Mekanizması

Multifaktöriyel bir protein olan osteopontin kemik, beyin, böbrek, tükrük bezleri, mide, endotelyal hücreler, düz kas hücreleri, çizgili kas hücereleri gibi birçok dokuda bulunan, enflamasyon, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve böbrek taşı rahatsızlığında rolü olan bir moleküldür. Osteopontin kemik dokuda hem osteoblast

hem de osteoklastlar tarafınca sentez edilmekte kemik biyomineralizasyonunda rol oynamaktadır (98-100).

Farklı çalışmalar osteopontinin T hücreleri ve makrofajlar üzerinde etkili olduğunu ve enflamasyonda rol aldığını göstermiştir. Ayrıca osteopontinin yara iyileşmesi, ektopik kalsifikasyonun ve aşırı mineralizasyonun sınırlanması ve böbrek taşlarının önlenmesinde de etkisi gösterilmiştir (101, 102). Osteopontinin tümör gelişimi, metastaz ve enflamasyonun uyarılması sonucu insülin direnci gelişimi gibi birçok olumsuz etkisi de rapor edilmiştir (103, 104).

Osteopontin salınımını düzenleyen mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Farklı hücrelerde farklı etki mekanizmalarının geçerli olduğu düşünülmekte, hücre içinde protein kinaz C sinyal yolağı üzerinden etki gösterdiği bilinmektedir. (98).

Enflamasyon sürecinde makrofajlar, T hücreleri, epitelyal, endotelyal hücreler ve düz kas hücrelerinden osteopontin salınımı artmakta, osteopontin ise makrofaj ve T hücrelerinin enflamasyon bölgesine migrasyonunu artırmaktadır (101).

Obezitede, enflamasyon, anormal sitokin salınımı ve makrofaj infiltrasyonu görülmekte, osteopontinin hem plazma hem de yağ dokusundaki düzeyi obez hastalarda düzeyi artmaktadır (105).

Osteopontin ile MS, Nöromiyelitis Optika (NMO), Sjogren, kolit gibi birçok otoimmün hastalık arasında ilişki saptanmıştır. Yapılmış olan çalışmalar osteopontinin, MS immünpotogenezinden sorumlu olduğu düşünülen Th1 tarafınca salgılanan proenflamatuvar sitokinleri arttırdığı ve Th2 yönüne kaymayı inhibe ettiğini göstermiştir. Osteopontin, proenfalamatuvar özellikteki IL-12, IL-17 ve IFN-gama'nın salınımını arttırıp anienflamatuvar özellik gösteren IL-10'un salınımını ise azaltmaktadır (106).

Osteopontin seviyeleri, MS ve MS'in deneysel formu olan otoimmün ensefelamomiyelit hastalarının kan ve beyin omurilik sıvısında artmaktadır (107). MS hastalarının plaklarında, makrofaj ve endotelyal hücrelerde osteopontin sentezinin

arttığı saptanmış, osteopontin seviyeleri hem relapsing remitting hem progresif MS hastalarında artmış olarak bulunmuştur (108).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındıktan sonra başlandı. Erzurum Atatürk Üniversitesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Nöroloji MS Polikliniği'ne başvuran, 2010 yılında revize edilen McDonald tanı kriterlerini karşılayan 40 MS hastası ve 40 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Bu çalışmada donörlerin onayları alınarak çalışmaya ait gönüllü olur formu okutuldu ve imzaları alındı.

MS tanısı konulmuş olan hastalardan osteopontin ve D vitamini düzeyleri çalışılması amacıyla periferik venöz kandan biyokimya tüpüne 5cc alınarak yarım saat bekletildikten sonra 4000 rpm'de 10 dk santrifüj edilerek Eppendorf tüplerine kondu ve -80 derecede saklandı.

Yüz yüze görüşmede demografik özellikler (Yaş, cinsiyet, ortalama MS hastalık tanı süresi, ilaç kullanıp kullanmadığı, kullanmaktaysa hangi tedaviyi aldığı, kaç kez atak geçirdiği, MS alt tipi, nörolojik veya nörolojik olmayan başka bir hastalığı olup olmadığı) soruldu. Hastalık şiddetini değerlendirmek üzere Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği kullanıldı.

3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

18 yaş ve üzeri, 2010 Mc Donald tanı kriterlerini karşılayan Multipl Skleroz tanılı hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.2. Dışlama Kriterleri

Kanser, başka bir nörolojik rahatsızlık, immünolojik veya romatalojik hastalık tanısı almış olanlar, organ transplantasyonu öyküsü, kardiyovasküler, renal hastalıklar ve onam veremeyecek düzeyde bilişsel fonksiyonu bozuk olanlar ile son üç ayda D

Vitamini ve kalsiyum tedavisi almış olanlar dışlanma kriterleri içerisinde değerlendirildi.

3.3. Değerlendirme Parametreleri

3.3.1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

Çalışmaya katılan her gönüllüye çalışmanın özetini, amacını ve kısaca yöntemini içeren ‘ Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu’ verilerek gerekli açıklamalar yapıldı. Bu formda araştırmaya katılımın tamamen gönüllü olduğu, istediği zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak çalışmadan ayrılabileceği, kişisel bilgilerin gizliliğinin ihlal edilmeyeceği ve her türlü soruyla ilgili araştırmacı doktora ulaşabileceği bilgisi verildi. Katılımcılardan bu formu dikkatlice okumaları ve özgür iradeleriyle çalışmaya karar verdikleri takdirde formu imzalamaları istendi (EK 1).

3.3.2. Sosyo-demografik Veri Formu

Tarafımızca geliştirilen bu formda, MS hastaları için kişinin adı, soyadı, cinsiyeti, yaşı, medeni durumu, ortalama MS tanı süresi, ortalama MS atak sayısı, MS alt tipi, başka bir hastalığının olup olmadığı, özürlülük oranı, ilaç kullanıp kullanmadığı soruldu (EK 2).

3.3.3. Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği

Hastaların MS yönü ile hastalık şiddetinin belirlenmesi için Genişletilmiş Özürlülük Durum Skalası (EDSS) kullanıldı. Merkezi sinir sisteminin işlevsel sistem olarak bilinen sekiz bölgesinin ölçümlerine dayanan bu skala ile hastaların fonksiyonel durumu “0=Normal 10=MS nedeni ile ölüm” olmak üzere 0 ile 10 arasında derecelendirilmesi planlandı (EK III).

3.3.4. Osteopontin ve D vitamini düzeyi Ölçümü

Çalışmaya katılan hasta grubunun venöz kanları biyokimya tüpüne alındı ve 4000 devirde 10 dk santrifüj edildi. Elde edilen serumlar -80 °C'de saklandı ve ELISA yöntemiyle serum osetopontin ve D vitamini düzeyleri ölçüldü.

3.3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmada kullanılan kategorik değişkenler cinsiyet, MS hastalık tipi, hastalık progresyonu ve ilaç tipi isimli değişkenleriydi. Kullanılan sürekli değişkenler ise yaş, osteopontin düzeyi, D vitamini düzeyi, MS hastalık yılı, atak sayısı, yıllık atak oranı ve EDSS skoru isimli değişkenlerdi.

Çalışmada öncelikle ele alınan değişkenlerin dağılımları incelendi. Kategorik değişkenlerin sunumunda her bir kategoriye ilişkin frekans ve yüzdeler (f (%)) verildi. Sürekli değişkenlerin sunumunda ise ilgi değişkene ait ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerler (ortalama±ss; medyan(min-maks)) kullanıldı.

Daha sonra çalışmaya konu olan asıl istatistiksel testlere geçmeden önce, sürekli değişkenlerin normal dağılımlı olup olmadıklarına bakıldı. Bunun için, gruplardaki birey sayılarının 50 veya daha az olduğu durumlarda Shapiro-Wilk testi, 50'den büyük olduğu durumlarda Kolmogorov-Smirnov testi dikkate alındı.

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadıkları test edildikten sonra asıl analizlere geçildi. Bu kapsamda kategorik değişkenlerin kategorilerine (gruplarına) göre sürekli değişkenlerin ortalamalarının farklılaşıp farklılaşmadıkları incelendi. İki kategoriye sahip değişkenlerin grupları arasında sürekli değişkenlerin ortalamaları açısından bir fark olup olmadığı incelenirken, ilgili gruplar bazında sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığına göre farklı testler kullanıldı. Eğer normal dağılım sağlanmışsa, söz konusu karşılaştırmalar için student t-testi, normal dağılım sağlanmamışsa bu durumda Mann-Whitney U testi kullanıldı. İkiden fazla kategoriye sahip değişkenlerin grupları arasında sürekli değişkenlerin ortalamaları

açısından fark olup olmadığının testi için de yine öncelikle normal dağılım varsayımının sağlanıp sağlanmadığı değerlendirildi. Bu bağlamda normal dağılım varsayımının sağlanmadığı görüldüğü için söz konusu çoklu grup karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis tek yönlü varyans analizi kullanıldı.

Son olarak sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler test edildi. Bu amaçla ele alınan sürekli değişkenlerin normal dağılımlı olmaması sebebiyle, söz konusu test için Spearman korelasyon testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Bu çalışma 28.05.2020-04.06.2020 tarihleri arasında yaş ve cinsiyet eşleştirmeli 40 MS hastası ve 40 sağlıklı birey olmak üzere toplamda 80 kişi üzerinde yapıldı. Çalışmaya dahil edilen sağlıklı bireyler kontrol grubu (sağlıklı grup) olarak ele alındı. Hastaların özürlülük durumu EDSS ölçeği ile aynı nörolog tarafınca değerlendirildi. Hem hasta grupta hem sağlıklı grupta yer alan 40'ar kişinin 15(%37,5)'i erkek, 25(%62,5)'i kadındı. MS hastalarının yaş ortalaması 34,95±11,26 ve kontrol grubunun yaş ortalaması 34,68±10,47 idi (Tablo 2).

Tablo 2. MS hasta grubu ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaşa göre dağılımı

	MS **n=40**	**Sağlıklı kontrol** **n=40**	**Toplam** **n=80**
28Cinsiyet			
Erkek f (%)	15 (%37.5)	15 (%37.5)	30 (%37.5)
Kadın f (%)	25 (%62.5)	25 (%62.5)	50 (%62.5)
Yaş ortalama ± ss	34,95±11,26	34,68±10,47	34,81±10,80

MS: Multipl Skleroz
f: frekans, ss: standart sapma

MS hasta grubuna ilişkin hastalık tipi, hastalık progresyonu ve ilaç tipi değişkenlerine göre dağılım incelendi. Hastaların %75'inde görülen hastalık tipi RRMS idi. SPMS hastalık tipinde %20 hasta varken, PPMS hastalık tipinde yalnızca %5 hasta olduğu gözlendi. Hastalık progresyonu değişkeni açısından ise hastaların %75'i RRMS sınıfında iken %25'i progresif MS sınıfındaydı. MS hastalarının %25'i fingolimod, %20'si teriflunamid, %12.5'i interferon beta1-a, %12.5'i interferon beta-b ve yine %12.5'i ocrelizumab kullanmakta iken, yalnızca % 10'u natalizumab ve %7.5'i ise dimetilfumarat kullanmaktaydı. MS hastalarının hastalık tipi ve kullandığı immünomodulatör ilaçlar Tablo 3'te gösterildi.

Yine Tablo 3'te gösterildiği gibi, MS hastalarının ortalama hastalık yılı 5,58 ±2,85, ortalama atak sayısı 3,98±2,86, yıllık atak oranı 0,66±0,57 ve ortalama EDSS skorları 2,7±2,41 idi.

Tablo 3. MS hasta grubuna ilişkin hastalık tipi, hastalık progresyonu ve immünmodulatör tedavi değişkenlerine göre dağılım

	f (%)
MS Hastalık Tipi	
RRMS	30 (%75)
SPMS	8 (%20)
PPMS	2 (%5)
Hastalık Progresyonu	
RRMS	30 (%75)
Progresif MS	10 (%25)
İmmünomodulatör tedavi	
İnterferon beta 1-a	5 (%12,5)
İnterferon beta 1-b	5 (%12,5)
Teriflunamid	8 (%20)
Dimetilfumarat	3 (%7,5)
Fingolimod	10 (%25)
Natalizumab	4 (%10)
Ocrelizumab	5 (%12,5)
	ortalama±ss; medyan(min-maks)
MS hastalık yılı	5,58±2,85; 5(2-12)
Atak sayısı	3,98±2,86; 3(1-13)
Yıllık atak oranı	0,66±0,57; 1(0-2)
EDSS	2,7±2,41; 1,5(0,5-8)

MS: Multipl Skleroz, RRMS:Relapsing Remitting Multipl Skleroz, SPMS:Sekonder Progresif Multipl Skleroz, PPMS: Primer Progresif Multipl Skleroz
f: frekans, ss: standart sapma, min: minimum, maks: maksimum

MS hasta grubu ve kontrol grubu açısından ortalama osteopontin ve D vitamini düzeyleri incelendi.

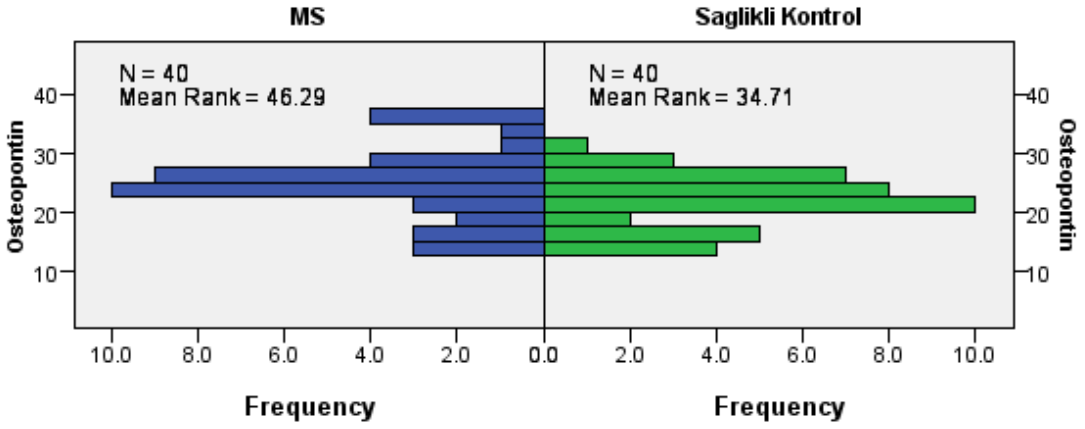
MS hasta grubunda osteopontin düzeyi ortalama olarak 24,93±6,01ng/mL, kontrol grubunda ortalama olarak 21,98±4,67ng/mL olarak saptandı. Osteopontin düzeyleri MS hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksekti (p= 0.026) (Tablo 4, Şekil 1).

MS hastalarının ortalama D vitamini düzeyi 14,12±6,72ng/mL, sağlıklı kontrol grubunun 17,72±11,12ng/mL idi. MS hastalarında D vitamini düzeyi kontrol grubuna göre daha düşüktü ancak bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.086) (Tablo 4, Şekil 2).

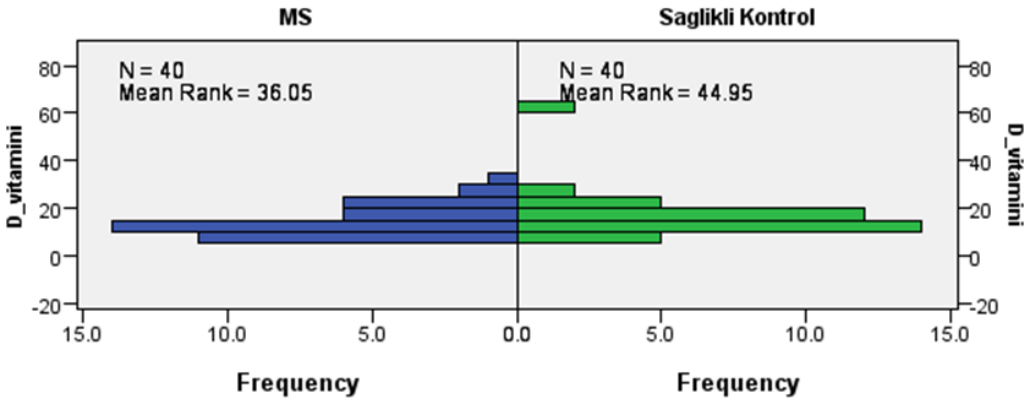
Tablo 4. MS hasta grubu ve kontrol grubu açısından ortalama osteopontin ve D vitamini düzeyleri

	MS ortalama±ss; medyan (min-maks)	**Sağlıklı kontrol** ortalama±ss; medyan (min-maks)	**p-değeri**
Osteopontin (ng/mL)	24,93±6,01; 24,7(13,2-36,4)	21.98±4,67; 22,3(14-30,2)	**0.026**
D vitamini (ng/mL)	14,125±6,72; 14(5-34)	17,72±11,12; 16,59(5,67-60)	0.086

MS: Multipl Skleroz, ss: standart sapma, min: minimum, maks: maksimum
Mann-Whitney U testi



Şekil 1. MS hasta grubu ve kontrol grubu açısından osteopontin düzeylerinin karşılaştırılması



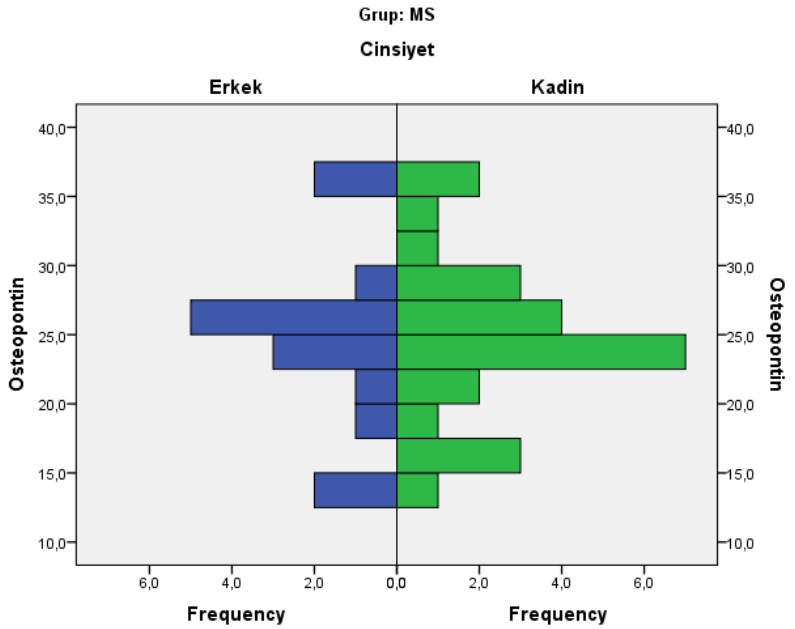
Şekil 2. MS hasta grubu ve kontrol grubu açısından D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması

Hem MS hasta grubunda hem de kontrol grubunda cinsiyete göre osteopontin düzeyleri arasında fark olup olmadığına bakıldı. MS hastalarında ortalama osteopontin düzeyi kadınlarda 24,952±5,92ng/mL, erkeklerde 24,907±6,37 olarak saptandı. Fakat ortalamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.982) (Tablo 5, Şekil 3). Kontrol grubunda ortalama osteopontin düzeyi kadınlarda 22,704±4,6ng/mL, erkeklerde 20,773±4,68ng7mL olarak saptandı. Sağlıklı kontrol grubunda da istatistiksel olarak cinsiyete göre osteopontin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.209) (Tablo 5, Şekil 4).

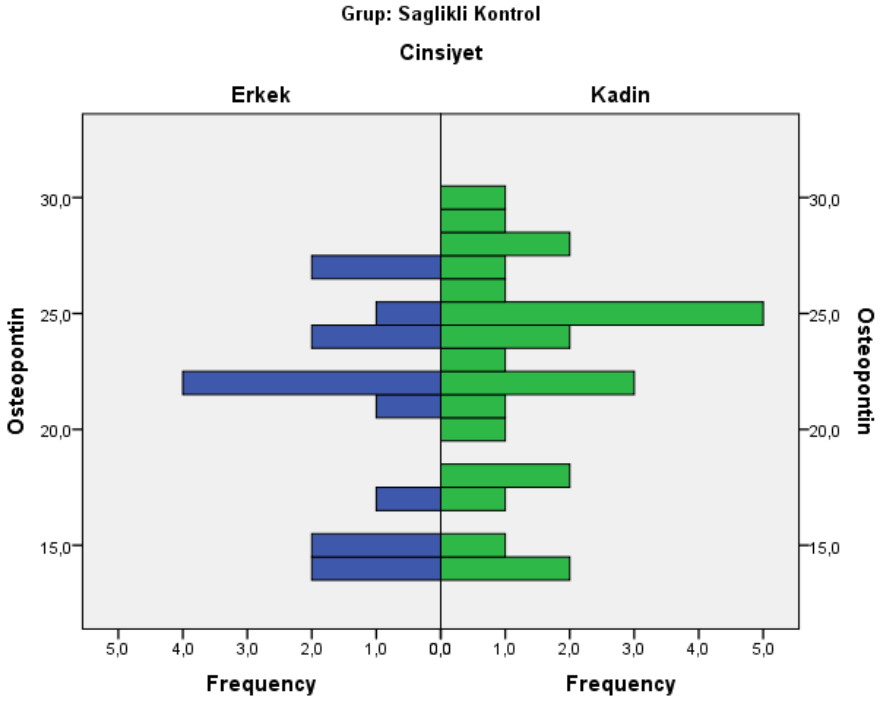
Tablo 5. MS hasta grubu ve kontrol grubu bazında osteopontin düzeyinin cinsiyete göre dağılımı

Osteopontin (ng/mL)	**Kadın**	**Erkek**	**p-değeri**
MS			
f (%)	25 (62,5)	15 (37,5)	
ortalama±ss	24,952±5,92	24,907±6,37	0,982
Sağlıklı kontrol			
f (%)	25 (62,5)	15 (37,5)	
ortalama±ss	22,704±4,60	20,773±4,68	0,209

MS: Multipl Skleroz, f: frekans, ss: standart sapma
Student t-testi



Şekil 3. MS hastalarının cinsiyete ve osteopontin düzeyine göre dağılımı



Şekil 4. Sağlıklı kontrol grubunda cinsiyete ve osteopontin düzeyine göre dağılım

MS hastaları genelinde cinsiyet, hastalık progresyonu ve ilaç kategorileri arasında hem osteopontin düzeyinin hem D vitamini düzeyinin ortalamaları açısından fark olup olmadığı incelendi (Tablo 5).

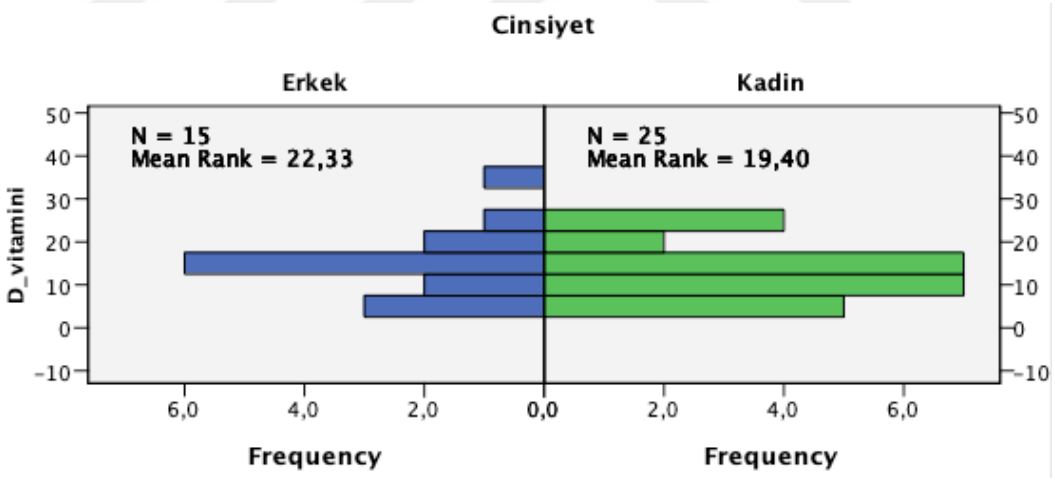
Tablo 6. MS hastaları genelinde cinsiyet, hastalık progresyonu ve ilaç kategorileri arasında hem osteopontin düzeyinin hem D vitamini düzeyinin ortalamalarının karşılaştırılması

	Osteopontin (ng/mL) ortalama±ss	**p-değeri**	**DVitamini (ng/mL)** ortalama±ss	**p-değeri**
Cinsiyet: f (%)				
Erkek: 15 (37,5)	24,907±6,37	0,982*	15,267±7,41	0,440**
Kadın: 25 (62,5)	24,952±5,92		13,440±6,49	
Hastalık progresyonu: f (%)				
RRMS: 30 (75)	24,213±5,99	0,192*	14,300±7,17	0.963**
Progresif MS: 10 (%25)	27,100±5,84		13,600±5,95	
İmmünmodulatör tedavi: f (%)				
İnterferon beta 1-a: 5 (%12,5)	24,080±2,94		14,000±3,00	
İnterferon beta 1-b: 5 (%12,5)	27,080±6,64		11,200±3,90	
Teriflunamid: 8(%20)	22,825±7,18		13,000±9,20	
Dimetilfumarat: 3 (%7,5)	21,267±6,52	0.536***	10,333±7,57	0.608***
Fingolimod: 10 (%25)	24,960±5,76		16,900±7,71	
Natalizumab: 4 (%10)	24,400±5,42		14,750±7,63	
Ocrelizumab: 5 (%12,5)	26,400±7,17		15,200±5,45	

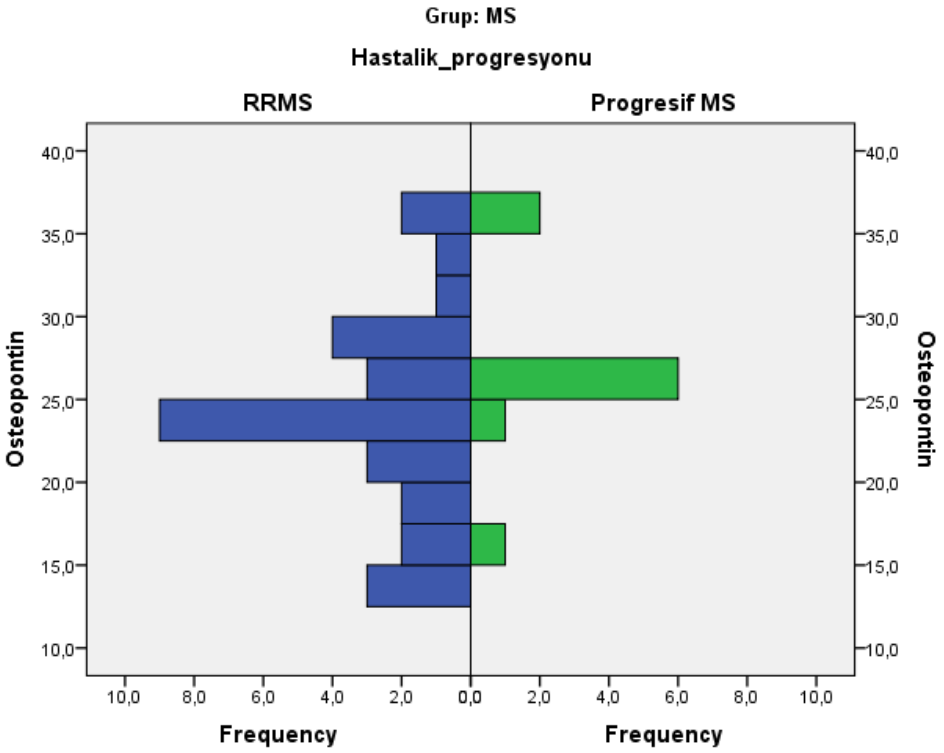
ss: standart sapma
Student t testi, **Mann-Whitney U testi, * Kruskal Wallis testi*

Ortalama osteopontin düzeyi MS grubunda erkeklerde 24,907±6,37ng/mL, kadınlarda 24,952±5,92ng/mL olarak saptandı, cinsiyet açısından osteopontin düzeyi anlamlı farklılık göstermedi (p =0,982) (Tablo 5, Şekil 3). D vitamini düzeyi erkeklerde ortalama 15,267±7,41 ng/mL, kadınlarda ortalama 13,44±6,49ng/mL olarak saptandı, istatistiskel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,440) (Tablo 5, Şekil 5). Osteopontin düzeyinin MS hastalık progresyonu ile ilişkisine bakıldı. RRMS'te osteopontin düzeyi ortalaması 24,213±5,99ng/mL, progresif MS'te ortalama 27.1±5,84ng/mL olarak saptandı (Tablo 5, Şekil 6). MS hastalık progresyonu

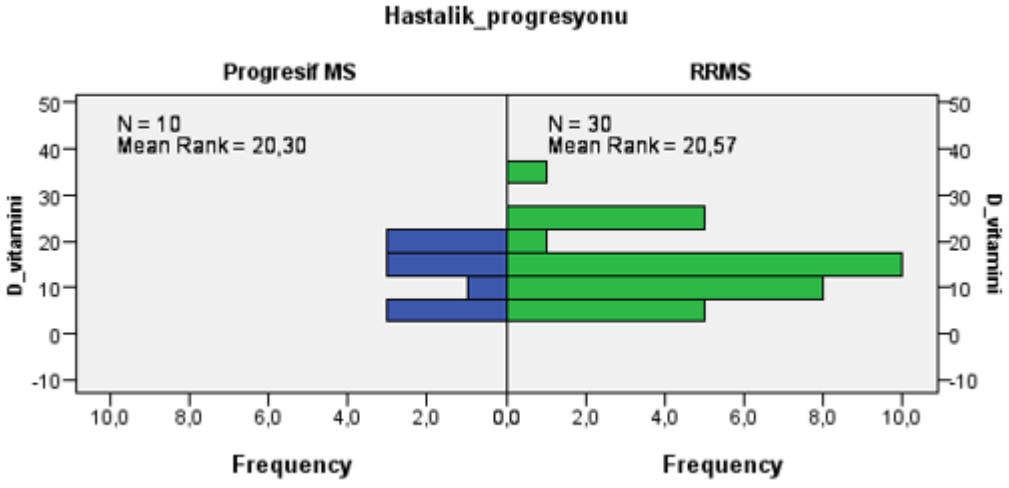
açısından, osteopontin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,192). MS hastalık progresyonuna göre D vitamini düzeyleri arasında fark olup olmadığına bakıldı. RRMS grubunda D vitamini ortalaması 14,3±7,17ng/mL, progresif MS grubunda 13,6±5,95ng/mL idi, ortalamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,963) (Tablo 5, Şekil 7). MS hastalarının aldıkları immünomodulatör tedavi ile osteopontin düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde ise osteopontin düzeyi interferon beta 1-a'da 24,08±2,94ng/mL, interferon beta 1-b'de 27,08±6,64ng/mL, teriflunamid'de 22,825±7,18ng/mL, dimetilfumarat'da 21,267±6,52ng/mL, fingolimod'da 24,96±5,76ng/mL, natalizumab'da 24,40±5,42ng/mL ve ocrelizumab'da 26,40±7,17ng/mL olarak saptandı (Tablo 5, Şekil 8). İmmünomodulatör tedavi ile osteopontin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,536). MS hastalarının aldıkları immünomodulatör tedavi ile D vitamini değerleri arasında fark olup olmadığı incelendiğinde ise yine ilaç kategorileri ve D vitamini düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,608) (Tablo 5, Şekil 9).



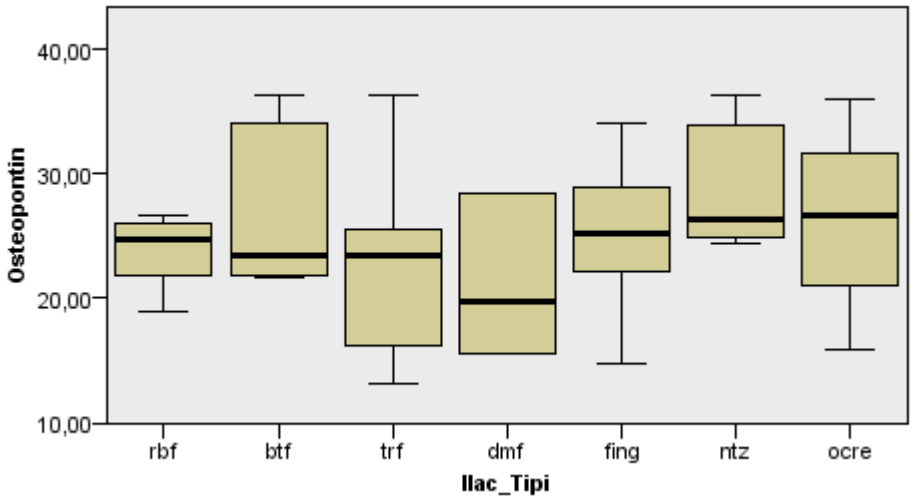
Şekil 5. MS hastalarının cinsiyete ve D vitamini düzeyine göre dağılımı



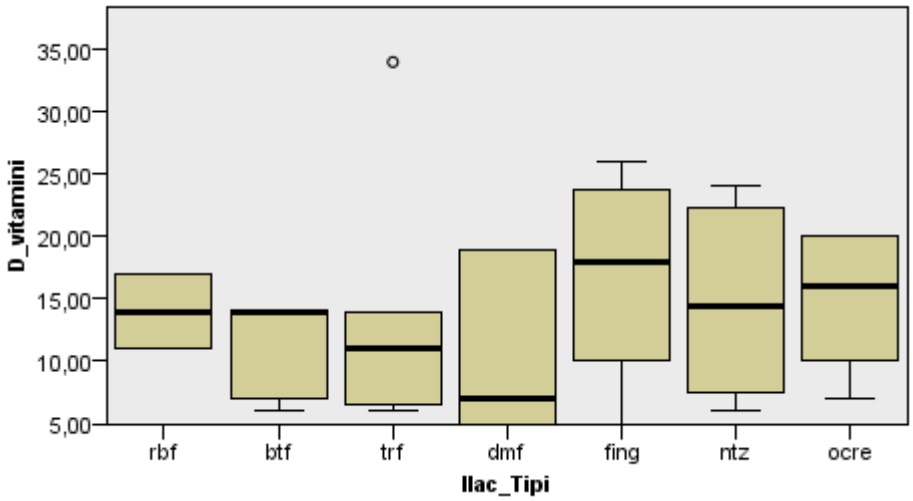
Şekil 6. MS hastalarının hastalık progresyonu ve osteopontin düzeyine göre dağılımı



Şekil 7. MS hastalarının hastalık progresyonu ve D vitamini düzeyine göre dağılımı



Şekil 8. MS hastalarının immünomodulatör tedavi ve osteopontin düzeyine göre dağılımı



Şekil 9. MS hastalarının immünomodulatör tedavi ve D vitamini düzeyine göre dağılımı

MS hastalarının osteopontin düzeyi ile D vitamini düzeyi, MS hastalık yılı, atak sayısı, yıllık atak oranı, EDSS skoru ve yaş değişkenleri arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldı. MS hastalarında osteopontin ile arasındaki korelasyonun anlamlı bulunduğu tek değişken yaş değişkeniydi (p=0.036). Bu iki değişken arasındaki korelasyon katsayısı r=0.333'tü. Bu durum yaş artarken osteopontin düzeyinin de arttığı anlamına gelmekteydi. MS hastalarında osteopontin düzeyi ile D vitamini düzeyi, MS hastalık yılı, atak sayısı, yıllık atak oranı ve EDSS skoru arasındaki

korelasyon ise istatistiksel olarak anlamlı değildi. MS hastalarında yalnızca osteopontin düzeyi ile D vitamini arasındaki ilişkinin negatif yönlü olduğu görüldü. Bu durum osteopontin düzeyi artarken D vitamini düzeyinin azaldığını (veya tam terisini) göstermekteydi, ancak bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diğer taraftan osteopontin ile MS hastalık yılı, atak sayısı, yıllık atak oranı ve EDSS skoru arasındaki ilişkinin ise pozitif yönlü olduğu görüldü. Bu durum ise söz konusu değişkenlerden biri artarken diğerinin de arttığı veya biri azalırken diğerinin de azaldığını göstermekteydi ancak bu korelasyonlar da istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 7).

Tablo 7. MS hastalarının osteopontin düzeylerinin D vitamini düzeyi, MS hastalık yılı, EDDS, atak sayısı, yıllık atak oranı (ARR), EDSS ve yaş ile arasında ilişki

		D vitamini	MS hastalık yılı	Atak sayısı	Yıllık atak oranı	EDSS	Yaş
Osteopontin	**r**	-0,106	0,235	0,239	0,162	0,264	0,333
	p	0,514	0,145	0,138	0,319	0,100	**0,036**

MS: Multipl Skleroz; r: korelasyon katsayısı; p: p-değeri
Spearman korelasyon testi

Kontrol grubunda ostepontin düzeyinin D vitamini ve yaş ile ilişkisine bakıldı. Analiz sonuçları değerlendirildiğinde osteopontin ve D vitamini arasındaki ilişki negatif yönlü olarak saptandı yani osteopontin düzeyi artarken D vitamini azalmaktaydı (veya tam tersi), ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi (korelasyon katsayısı (r)=-0.029, p=0.857). Sağlıklı kontrol grubunda osteopontin düzeyi ile yaş arasında da anlamlı korelasyon saptanmadı (korelasyon katsayısı=0.077, p=0.638) (Tablo 8).

Tablo 8. Kontrol grubunda osteopontin düzeyinin D vitamini ve yaş ile ilişkisi

		D vitamini	Yaş
Osteopontin	**r**	-0,029	0,077
	p	0,857	0,638

Spearman korelasyon testi,r: korelasyon katsıyısı, p: p değeri

Bütün bireylerde (hasta grup ve sağlıklı grup) osteopontin düzeyi ile D vitamini ve yaş arasında korelasyon olup olmadığı incelendi. Yapılan analizde osteopontin düzeyi ve D vitamini düzeyine ilişkin korelasyon katsayısı (r)=-0.136 olarak negatif yönlü saptandı. Bu da osteopontin değeri artarken D vitamini değerinin azaldığını (veya tam tersi) göstermekteydi, ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p=0.228). Kontrol grubunda osteopontin düzeyi ile yaş arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı (Tablo 9).

Tablo 9. Bütün bireylerde (hasta grup ve sağlıklı grup) osteopontin düzeyinin D vitamini ve yaş ile ilişkisi

		D vitamini	**Yaş**
Osteopontin	**r**	-0,136	0,224
	p	0,228	**0,046**

Spearman korelasyon testi, r: korelasyon katsıyısı, p: p değeri

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, MS hastaları ile yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş sağlıklı kontrol gruplarında, osteopontin ve D vitamini düzeyleri, birbirleriyle olan ilişkisi, ayrıca MS hastalarında osteopontin düzeyinin cinsiyet, yaş, özürlülük skorları, hastalık yılı, atak sayısı, yıllık atak oranı, immünmodulatör tedavi ve hastalık progresyonu ile ilişkisi araştırıldı. Çalışma sonunda MS hastalarında osteopontin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında D vitamini düzeyinde anlamlı fark saptanmadı. MS grubunda osteopontinin D vitamini ile ilişkisi negatif yönlü, MS yılı, atak sayısı, yıllık atak oranı, EDSS ve yaş ile ilişkisi değerlendirildiğinde pozitif yönlü olduğu saptandı, bunlar arasında sadece yaş ile ilgili değişken istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Özetle MS hastalarında osteopontin düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulundu fakat osteopontinin D vitamini ve özürlülük ile ilişkisi anlamlı bulunmadı.

Multipl Skleroz, bağışıklık hücrelerinin ve sitokinlerin miyelin hasarında önemli rolünün olduğu merkezi sinir sisteminin enflamatuvar, otoimmün ve nörodejeneratif bir hastalığıdır (109). Enflamatuvar süreç, otoimmün bozukluklar patogenezinin bir parçasıdır (110).

MS'in etiyolojisinde farklı çevresel ve genetik faktörler söz konusudur. Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, güneş ışığı, D vitamini, ırk ve iklim MS gelişiminde önemli rol oynayan çevresel faktörlerdir (111).

MS hastalarında doku hasarı, immün sistem ile glia ve nöronların kompleks etkileşimi sonucu oluşmaktadır. Burada Th1 ve Th17 kritik rol oynamaktadır. Th17 hücrelerinin tanımlanması ile beraber MS ve deneysel otoimmün ensefalomyelitte Th1/Th2 oranında dengenin Th1 yönüne kayması araştırılmıştır. Th17 hücreleri kan-beyin bariyerinde IL-17 ve IL-22 gibi sitokinleri salgılayarak SSS endotel hücrelerindeki proteinlerin yapısını bozmakta, Th17 aracılı enflamasyon SSS'ye nötrofil girişi ve nöron ölümü ile sonuçlanmaktadır (112, 113). Th1 ve Th17 hücreleri ve salgıladıkları sitokinler, MS patogenezinde rolü olan iki T hücresi alt kümesidir (114). Bu hücreler tarafınca salgılanan proenflamatuvar sitokinlerin, MS

patogenezinde anahtar rol oynadığı ileri sürülmüştür. Osteopontinin MS lezyonlarında en fazla eksprese edilen sitokin olarak tanımlanmasından bu yana, çeşitli çalışmalar osteopontinin MS'la olan ilişkisini doğrulamıştır (106) 'Erken T-hücre aktivatörü' veya 'sekrete fosfoprotein-1' olarak bilinen osteopontin, hücre aracılı bağışıklık, enflamasyon, kanser ve birçok otoimmün hastalık patogenezinde rol oyanmakta, integrin ve CD44 ile etkileşerek Th1 yanıtı uyarmakta, Th2 yanıtını inhibe etmekte ve makrofajlarda osteopontin-integrin etkileşimi ile immün yanıtın Th1 yönüne kaymasını sağlamakta, Th2 hücrelerinin IL–10 ve IL–4 salınımı önlemektedir. Özellikle MS patogenezinde de anahtar rol oynayan IL-17 üzerindeki etkileri nedeniyle MS'te sıkça araştırılmaktadır (101, 108). Osteopontinin integrin reseptörleri, αvβ3 ile etkileşiminin biyokimyasal etkilerinden biri, IL-6 ekspresyonunu artırmaktır (115). Osteopontin gen promotörünün, glukokortikoid ve VDR dahil özgül bağlanma bölgeleri içermesi osteopontin bağımlı genlerin biyolojik aktif bileşikler tarafından düzenlenmesi için olasılıklar oluşturabiliceğini düşündürmektedir (14).

2005 yılında 115 RRMS (46 remisyon, 26 relaps, 43 IFN-ß tedavisi altında), 35 sekonder progresif MS, 71 primer ve sekonder progresif MS'den oluşan 221 kişilik hasta grubu ve 36 sağlıklı kontrolle Comabella ve ark. tarafınca yapılmış olan bir çalışmada osteopontin değerleri SPMS, remisyondaki RRMS ve progresif MS hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Relapstaki MS hastalarında osteopontin değerleri remisyondaki RRMS hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur. MS hastalarında osteopontin ile nörolojik özürlülük ilişkisine göre değerlendirildiğinde sadece relapsing MS'le negatif bir ilişki saptanmıştır. IFN-ß tedavisi alan RRMS hastalarında osteopontin değerleri IFN-ß tedavisi almayan RRMS hastalar ile aynı seviyede saptanmıştır (108). Çalışmamızda da osteopontin değerleri, MS hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksekti fakat hastalar ayrıca akut atak sırasında değerlendirilmedi. Çalışmamızda MS hastalarında EDSS ile değerlendirilen özürlülük oranı, yıllık atak oranı, hastalık yılı, hastalık tipi ve progresyonu, kullanılan ilaç tedavi grupları ile osteopontin değerleri açısından fark saptanmadı.

2019'da İran'da, Morteza ve ark. tarafınca 40 RRMS , 38 sağlıklı kontrolle yapılmış olan bir çalışmada hasta grubu olan remisyondaki RRMS'te osteopontin düzeyleri, sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek saptanmış ve IFN-ß tedavisi

alanlar ve almayanlar kıyaslandığında osteopontin değerleri açısından fark saptanmamıştır. Plazma osteopontin seviyeleri ile EDSS skoru, hastalık başlangıç yaşı ve hastalık yılı arasında da korelasyon saptanmamıştı (116). Benzer şekilde çalışmamızda remisyon dönemindeki MS hastalarında osteopontin düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı şekilde yüksekti, ilaç tedavi grupları arasında osteopontin düzeyleri açısından fark yoktu ve plazma osteopontin seviyleri ile EDSS, hastalık başlangıç yaşı ve hastalık yılı arasında da korelasyon saptanmadı.

Kivisakk ve ark. tarafınca 492 MS hastası ve 54 sağlıklı kontrolle yapılmış olan çalışmada RRMS ve SPMS'de osteopontin düzeyleri sağlıklı kontrollerden daha yüksek saptanmış fakat MS alt grupları arasında, EDSS ile, ve hastalık süresiyle osteopontin seviyeleri ilişkisiz bulunmuş, yaş ile ostopontin seviyleri arasında pozitif koralasyon saptanmıştır. Çalışmamızda da MS alt grupları arasında, EDSS ve hastalık süresiyle osteopontin seviyeleri arasında ilişki saptanmadı. Yaş ile osteopontin seviyeleri değerlendirildiğinde ise çalışmamızda da pozitif korelasyon mevcuttu. Çalışmamızda ek olarak osteopontin değerleri hem hasta hem kontrol grubunda cinsiyete göre farklılaşmamaktaydı.

Ayrıca MS hastaları ve kontrol grubunda, D vitamini düzeyleri ve osteopontin arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldı, MS hastaları ve sağlıklı kontrollerde D vitamini düzeyi açısından fark saptanmadı. Osteopontin ve D vitamini arasındaki korelasyon incelendiğinde ise MS hastaları ve sağlıklı kontrol gruplarının her ikisinde de negatif yönlü, fakat anlamlı olmayan ilişki bulunmaktaydı.

D vitamini, çocuklarda ve yetişkinlerde sadece kemik sağlığının önemi nedeniyle değil, aynı zamanda otoimmün hastalıklar, kanser ve kardiyovasküler hastalık gibi kronik hastalık riskini azaltmak da dahil olmak üzere birçok alanda etkisi olduğu kabul edilen bir vitamindir (117).

MS'in etiyolojisinde farklı çevresel ve genetik faktörler söz konusudur. D vitamini MS gelişiminde önemli rol oynayan çevresel faktörler arasındadır (111). D vitamini, kalsiyum metabolizmasında, bağışıklık sisteminde, ve santral sinir sisteminde önemli rol oynamaktadır. Erken evre RRMS hastalarında, düşük D vitamini

seviyesi ilerideki hastalık aktivitesinin belirteci olarak değerlendirilmekte, D vitamini seviyesindeki her %25'lik artış RRMS ve CİS'da %14-36 arasında relapslarda azalma ile ilişkilendirilmektedir (94, 118). Vitamin D'nin VDR aracılığıyla immün sistem üzerine etki ettiği ve T hücre proliferasyonunu baskılayarak Th1'lerin, Th2'ye kaymasını sağladığı, böylece immün toleransı artırarak immün mekanizmaların eşlik ettiği hastalıkları önlediği, B hücre farklılaşması ve çoğalmasını inhibe ederek immünglobulin sekresyonunu azalttığı yönünde çalışmalar mevcuttur. Ayrıca, enflamatuvar Th17 fenotipinden düzenleyici T hücrelerine (Treg) dönüşümü kolaylaştırırarak enflamatuvar sitokinlerin (IL- 17,21) üretimini azaltıp, IL-10 gibi anti-enflamatuvar sitokinlerin üretimini arttırdığı öne sürülmüştür (119-121).

Ülkemizde son zamanlarda yapılmış MS ve D vitamini ilişkisi inceleyen çalışmalara baktığımızda; Küçük ve ark. tarafınca 2014 yılında yapılmış olan bir çalışmada RRMS, CİS ve kontrol gruplarında D vitamini düzeyi karşılaştırılmış her üç grupta da D vitamini normale göre düşük saptanmıştır. Ayrıca RRMS ve CİS gruplarında, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık yaratan düşüklük saptanmış fakat RRMS ile CİS grupları arasında ise D vitamini açısından anlamlı fark saptanmamıştır (122). Çalışmamızda CİS hastaları değerlendirilmemiş olmakla beraber benzer şeklide hem MS hastaları hem sağlıklı kontrol gruplarında D vitamini düzeyleri normalden daha düşük seviyede bulunmuştur. Ancak D vitamini düzeyindeki bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

D vitamininin, proenflamatuvar moleküller olan IL-6 ve osetopontin üzerindeki etkisi diyabetik fareler üzerinde incelendiğinde osetopontin ve IL-6 mRNA düzeyinin serum D vitamini düşüklüğü ile korele olduğu görülmüş ve D vitamini tedavisinin her iki molekülün mRNA düzeyini düşürdüğü görülmüştür. (14). Osteopontinin, D vitamini ile negatif korelasyon göstermesi çalışmamızla benzer bulunmuştur.

Literatürde MS hastalarında plazma osetopontin düzeyi ile D vitamini ilişkisini inceleyen çok az çalışma mevcuttur. 2010 yılında Vogt ve ark. tarafınca 36 RRMS hastası ve 20 sağlıklı kontrolle geçekleştirilen, plazma ve BOS osteopontin düzeyinin kemik spesifik belirteçler ve D vitamini ile ilişkisinin incelendiği bir çalışmada,

osteopontin düzeyi RRMS hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek saptanmış, osteopontin düzeyi ile D vitamini arasında negatif korelasyon saptanmış fakat, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (123). Çalışmamızda da aynı şekilde MS hastalarında osteopontin düzeyi ile D vitamini arasında istatistisksel olarak anlamlı olmayan negatif korelasyon mevcuttu. Osteopontin artarken D vitaminin azaldığını (veya tersini) gösteren bu sonuç, biri proenflamatuvar diğeri antienflamatuvar özellik gösteren bu iki molekülün etki mekanizmaları açısından beklenen sonuçlarına uygundu.

Çalışma sonuçlarımız bize, MS hastalarında D vitamini takviyesinin proenflamatuvar bir protein olan osteopontin seviyesinde düşmeye neden olabileceğini düşündürdü. MS hastalarında osteopontin ve D vitamini arasındaki ilişki, MS hastalarının hem atak hem de ataklar arası dönemini kapsayacak daha geniş bir hasta grubunda yapılacak olan çalışmalar ile daha kapsamlı veriler elde edilerek ortaya çıkarılabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda proenflamatuvar bir belirteç olan osteopontinin, antienflamatuvar özellikleri gösterilmiş olan D vitamini ile ayrıca MS hastalarında özürlülük ve hastalık progresyonu ile ilişkisi incelendi, osteopontin düzeyi daha önce yapılmış olan çalışmalara uygun olarak MS hastalarında, kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı.

MS hastalarında özürlülük (EDSS) ile osteopontin ilişkisine bakıldığında ise literatürde sonuçları çok farklı olan yayınlar olmakla beraber, çalışmamızda osteopontin düzeyi ile özürlülük arasında bir ilişki saptanmadı.

Hastalar, MS alt tipleri açısından RRMS, SPMS, PPMS arasında ve hastalık progresyonuna göre RRMS ve progresif MS grupları arasında incelendiğinde, osteopontin düzeyleri açısından açısından fark saptanmadı.

MS hastalarında, osteopontin düzeyleri ile hastalık yılı, atak sayısı, yıllık atak oranı, kullanılan immünmodulatör tedavi arasında ilişki yoktu.

Çalışmamızda MS hastalarında ve tüm katılımcılarda osteopontin düzeyleri ile yaş arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı.

Osteopontin ve D vitamini arasındaki ilişkiyi inceleyen çok az çalışma olmakla beraber çalışmamızda literatürle uyumlu olarak osteopontin ve D vitamini arasında negatif korelasyon saptandı, fakat bu korelasyon anlamlı değildi.

Literatürde daha önce MS hastalarında osteopontin ile D vitamini ilişkisinin, MS alt tipleri ile osteopontin düzeyinin az çalışmada incelenmiş olması çalışmamızın güçlü yönleri arasında sayılabilir. Fakat çalışmanın geniş hasta grubunda yapılmamış olması, osteopontin ve D vitamini düzeylerinin ataklar ve atak dışı dönemlerde ayrıca değerlendirilmemiş olması çalışmanın zayıf yönleri olarak değerlendirilebilir.

Proenflamatuvar belirteçler, hem hastalık tanısında hem tedavi hedefi olarak MS immünpatogenezinde önemli yer tuttuğundan bu alanda yapılan çalışmalar literatüre önemli katkı sağlamaktadır. Sonuç olarak MS hastalarında osteopontin düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksekti, özürlülük ve hastalık progresyonu ile ilişkisi anlamlı değildi. Çalışma sonuçlarımız bize osteopontinin, MS hastalarında tanı aşamasında biyobelirteç olabileceğini düşündürdü. Osteopontin düzeyi ile D vitamini arasında anlamlı olmayan negatif korelasyon vardı.

MS hastalarında yapılacak daha geniş çaplı ve uzun süreli çalışmalar, osteopontinin D vitamini ve özürlülük ile ilişkisine katkıda bulunabilir.

KAYNAKLAR

1. Feigin VL, Abajobir AA, Abate KH, Abd-Allah F, Abdulle AM, Abera SF, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. The Lancet Neurology. 2017;16(11):877-97.
2. Dilokthornsakul P, Valuck RJ, Nair KV, Corboy JR, Allen RR, Campbell JD. Multiple sclerosis prevalence in the United States commercially insured population. Neurology. 2016;86(11):1014-21.
3. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. Brain. 2006;129(3):606-16.
4. Mayr WT, Pittock SJ, McClelland RL, Jorgensen NW, Noseworthy JH, Rodriguez M. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Olmsted County, Minnesota, 1985–2000. Neurology. 2003;61(10):1373-7.
5. Bishop M, Rumrill PD. Multiple sclerosis: Etiology, symptoms, incidence and prevalence, and implications for community living and employment. Work. 2015;52(4):725-34.
6. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. Annals of neurology. 2007;61(4):288-99.
7. Gran B, Hemmer B, Vergelli M, McFarland HF, Martin R. Molecular mimicry and multiple sclerosis: Degenerate T-cell recognition and the induction of autoimmunity. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. 1999;45(5):559-67.
8. Aichele P, Bachmann MF, Hengartner H, Zinkernagel RM. Immunopathology or organ-specific autoimmunity as a consequence of virus infection. Immunological reviews. 1996;152(1):21-45.
9. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. The Lancet Neurology. 2018;17(2):162-73.
10. Lund SA, Giachelli CM, Scatena M. The role of osteopontin in inflammatory processes. Journal of cell communication and signaling. 2009;3(3-4):311-22.

11. Hur EM, Youssef S, Haws ME, Zhang SY, Sobel RA, Steinman L. Osteopontin-induced relapse and progression of autoimmune brain disease through enhanced survival of activated T cells. Nature immunology. 2007;8(1):74-83.
12. Agah E, Zardoui A, Saghazadeh A, Ahmadi M, Tafakhori A, Rezaei N. Osteopontin (OPN) as a CSF and blood biomarker for multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. PloS one. 2018;13(1).
13. Smolders J, Damoiseaux J, Menheere P, Hupperts R. Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis, a review. Journal of neuroimmunology. 2008;194(1-2):7-17.
14. Labudzynskyi D, Shymanskyy I, Veliky M. Role of vitamin D3 in regulation of interleukin-6 and osteopontin expression in liver of diabetic mice. Diabetes. 2016;37(2.12):22.1-4.4.
15. Vukusic S, Van Bockstael V, Gosselin S, Confavreux C. Regional variations in the prevalence of multiple sclerosis in French farmers. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2007;78(7):707-9.
16. Oksenberg JR, Barcellos LF. The complex genetic aetiology of multiple sclerosis. Journal of neurovirology. 2000;6(2):S10.
17. Kurtzke JF. Multiple sclerosis in time and space-geographic clues to cause. Journal of neurovirology. 2000;6(2):S134.
18. Hernán MA, Olek MJ, Ascherio A. Geographic variation of MS incidence in two prospective studies of US women. Neurology. 1999;53(8):1711-.
19. Orton S-M, Herrera BM, Yee IM, Valdar W, Ramagopalan SV, Sadovnick AD, et al. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. The Lancet Neurology. 2006;5(11):932-6.
20. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. The Lancet Neurology. 2010;9(5):520-32.
21. Yong VW. Immunopathogenesis of multiple sclerosis. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 2004;10(6):11-27.
22. Gold R, Wolinsky J. Pathophysiology of multiple sclerosis and the place of teriflunomide. Acta neurologica scandinavica. 2011;124(2):75-84.

23. Frohman EM, Shah A, Eggenberger E, Metz L, Zivadinov R, Stüve O. Corticosteroids for multiple sclerosis: I. Application for treating exacerbations. Neurotherapeutics. 2007;4(4):618-26.
24. Hemmer B, Archelos JJ, Hartung H-P. New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. Nature Reviews Neuroscience. 2002;3(4):291-301.
25. Inglese M. Multiple sclerosis: new insights and trends. American journal of neuroradiology. 2006;27(5):954-7.
26. Tzartos JS, Friese MA, Craner MJ, Palace J, Newcombe J, Esiri MM, et al. Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis. The American journal of pathology. 2008;172(1):146-55.
27. Batoulis H, Addicks K, Kuerten S. Emerging concepts in autoimmune encephalomyelitis beyond the CD4/TH1 paradigm. Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger. 2010;192(4):179-93.
28. O'connor KC, Bar-Or A, Hafler DA. The neuroimmunology of multiple sclerosis: possible roles of T and B lymphocytes in immunopathogenesis. Journal of clinical immunology. 2001;21(2):81-92.
29. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. 2000;47(6):707-17.
30. Patsopoulos NA, Baranzini SE, Santaniello A, Shoostari P, Cotsapas C, Wong G, et al. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. Science. 2019;365(6460).
31. Lincoln MR, Montpetit A, Cader MZ, Saarela J, Dyment DA, Tiislar M, et al. A predominant role for the HLA class II region in the association of the MHC region with multiple sclerosis. Nature genetics. 2005;37(10):1108-12.
32. De Jager PL, Jia X, Wang J, De Bakker PI, Ottoboni L, Aggarwal NT, et al. Meta-analysis of genome scans and replication identify CD6, IRF8 and TNFRSF1A as new multiple sclerosis susceptibility loci. Nature genetics. 2009;41(7):776.

33. Ramagopalan SV, Maugeri NJ, Handunnetthi L, Lincoln MR, Orton S-M, Dyment DA, et al. Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II Allele HLA-DRB1* 1501 is regulated by vitamin D. PLoS genetics. 2009;5(2).
34. Nolan D, Castley A, Tschochner M, James I, Qiu W, Sayer D, et al. Contributions of vitamin D response elements and HLA promoters to multiple sclerosis risk. Neurology. 2012;79(6):538-46.
35. Cocco E, Meloni A, Murru MR, Corongiu D, Tranquilli S, Fadda E, et al. Vitamin D responsive elements within the HLA-DRB1 promoter region in Sardinian multiple sclerosis associated alleles. PLoS One. 2012;7(7).
36. Sadovnick A, Armstrong H, Rice G, Bulman D, Hashimoto L, Party D, et al. A population-based study of multiple sclerosis in twins: update. Annals of neurology. 1993;33(3):281-5.
37. Sawcer S, Franklin RJ, Ban M. Multiple sclerosis genetics. The Lancet Neurology. 2014;13(7):700-9.
38. Hammond S, English D, McLeod J. The age-range of risk of developing multiple sclerosis: evidence from a migrant population in Australia. Brain. 2000;123(5):968-74.
39. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. The American journal of clinical nutrition. 2004;80(6):1678S-88S.
40. Smolders J, Peelen E, Thewissen M, Menheere P, Tervaert JWC, Hupperts R, et al. The relevance of vitamin D receptor gene polymorphisms for vitamin D research in multiple sclerosis. Autoimmunity reviews. 2009;8(7):621-6.
41. Sewell DL, Reinke EK, Hogan LH, Sandor M, Fabry Z. Immunoregulation of CNS autoimmunity by helminth and mycobacterial infections. Immunology letters. 2002;82(1-2):101-10.
42. Bach J-F. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. New England journal of medicine. 2002;347(12):911-20.
43. Niederman JC, Evans AS. Epstein-Barr virus. Viral Infections of Humans: Springer; 1997. p. 253-83.

44. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. 2007;61(6):504-13.
45. Love S, Louis D, Ellison D, Sobel R, Moore G. Chapter 20: demyelinating diseases. Greenfield's Neuropathology. 2008;2:1513-608.
46. Popescu BFG, Lucchinetti CF. Pathology of demyelinating diseases. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. 2012;7:185-217.
47. Frischer J, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti C, Rauschka H. Schmidbauer M et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. 2009.
48. Prineas JW, Kwon EE, Cho ES, Sharer LR, Barnett MH, Oleszak EL, et al. Immunopathology of secondary-progressive multiple sclerosis. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. 2001;50(5):646-57.
49. Barkhof F, Brück W, De Groot CJ, Bergers E, Hulshof S, Geurts J, et al. Remyelinated lesions in multiple sclerosis: magnetic resonance image appearance. Archives of neurology. 2003;60(8):1073-81.
50. DeLuca J, Nocentini U. Neuropsychological, medical and rehabilitative management of persons with multiple sclerosis. NeuroRehabilitation. 2011;29(3):197-219.
51. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. The Lancet Neurology. 2005;4(5):281-8.
52. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology. 2014;83(3):278-86.
53. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. The Lancet Neurology. 2007;6(10):903-12.
54. Awad A, Hemmer B, Hartung H-P, Kieseier B, Bennett JL, Stuve O. Analyses of cerebrospinal fluid in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis. Journal of neuroimmunology. 2010;219(1-2):1-7.

55. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. Neurology. 1996;46(4):907-11.
56. Ingle G, Sastre-Garriga J, Miller D, Thompson A. Is inflammation important in early PPMS? a longitudinal MRI study. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2005;76(9):1255-8.
57. Link H, Huang Y-M. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. Journal of neuroimmunology. 2006;180(1-2):17-28.
58. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Annals of neurology. 2011;69(2):292-302.
59. Goodin DS, Frohman E, Garmany G, Halper J, Likosky W, Lublin F. Disease modifying therapies in multiple sclerosis. Neurology. 2002;58(2):169-78.
60. Nazareth T, Datar M, Yu T-C. Treatment Effectiveness for Resolution of Multiple Sclerosis Relapse in a US Health Plan Population. Neurology and Therapy. 2019;8(2):383-95.
61. Hart F, Bainbridge J. Current and emerging treatment of multiple sclerosis. The American journal of managed care. 2016;22(6 Suppl):s159-70.
62. Health NIf, Excellence C. Multiple sclerosis in adults: management. Clinical Guidelines (CG 186), London: NICE. 2014.
63. Gajofatto A, Benedetti MD. Treatment strategies for multiple sclerosis: when to start, when to change, when to stop? World Journal of Clinical Cases: WJCC. 2015;3(7):545.
64. Scolding N, Barnes D, Cader S, Chataway J, Chaudhuri A, Coles A, et al. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. Practical neurology. 2015;15(4):273-9.
65. Govindappa K, Sathish J, Park K, Kirkham J, Pirmohamed M. Development of interferon beta-neutralising antibodies in multiple sclerosis—a systematic review and meta-analysis. European journal of clinical pharmacology. 2015;71(11):1287-98.

66. Sharief MK. Dose and frequency of administration of interferon-β affect its efficacy in multiple sclerosis. Clinical drug investigation. 2003;23(9):551-9.
67. Caporro M, Disanto G, Gobbi C, Zecca C. Two decades of subcutaneous glatiramer acetate injection: current role of the standard dose, and new high-dose low-frequency glatiramer acetate in relapsing–remitting multiple sclerosis treatment. Patient preference and adherence. 2014;8:1123.
68. Venci JV, Gandhi MA. Dimethyl Fumarate (Tecfidera) A New Oral Agent for Multiple Sclerosis. Annals of Pharmacotherapy. 2013;47(12):1697-702.
69. Food, Administration D. Gilenya (fingolimod) prescribing information. 2010.
70. Miller AE. Teriflunomide: a once-daily oral medication for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis. Clinical therapeutics. 2015;37(10):2366-80.
71. Brück W, Gold R, Lund BT, Oreja-Guevara C, Prat A, Spencer CM, et al. Therapeutic decisions in multiple sclerosis: moving beyond efficacy. JAMA neurology. 2013;70(10):1315-24.
72. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing–remitting multiple sclerosis. New England Journal of Medicine. 2008;358(7):676-88.
73. Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007(4).
74. Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, D'Amico R, Di Pietrantonj C, Beecher D, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013(6).
75. La Mantia L, Milanese C, Mascoli N, D'Amico R, Weinstock-Guttman B. Cyclophosphamide for multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2002(3).
76. Clerico M, Artusi CA, Liberto AD, Rolla S, Bardina V, Barbero P, et al. Natalizumab in multiple sclerosis: long-term management. International journal of molecular sciences. 2017;18(5):940.
77. Giovannoni G. Cladribine to treat relapsing forms of multiple sclerosis. Neurotherapeutics. 2017;14(4):874-87.

78. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. The American journal of clinical nutrition. 1999;69(5):842-56.
79. Carlberg C, Quack M, Herdick M, Bury Y, Polly P, Toell A. Central role of VDR conformations for understanding selective actions of vitamin D3 analogues. Steroids. 2001;66(3-5):213-21.
80. Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF. Expression of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 receptor in the immune system. Archives of biochemistry and biophysics. 2000;374(2):334-8.
81. Piemonti L, Monti P, Sironi M, Fraticelli P, Leone BE, Dal Cin E, et al. Vitamin D3 affects differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells. The Journal of Immunology. 2000;164(9):4443-51.
82. Griffin MD, Lutz WH, Phan VA, Bachman LA, McKean DJ, Kumar R. Potent inhibition of dendritic cell differentiation and maturation by vitamin D analogs. Biochemical and biophysical research communications. 2000;270(3):701-8.
83. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1α, 25-Dihydroxyvitamin D3 has a direct effect on naive CD4+ T cells to enhance the development of Th2 cells. The Journal of Immunology. 2001;167(9):4974-80.
84. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle J-C. Vitamin D and multiple sclerosis: an update. Multiple sclerosis and related disorders. 2017;14:35-45.
85. Simpson S, Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2011;82(10):1132-41.
86. Cortese M, Riise T, Bjørnevik K, Holmøy T, Kampman MT, Magalhaes S, et al. Timing of use of cod liver oil, a vitamin D source, and multiple sclerosis risk: The EnvIMS study. Multiple Sclerosis Journal. 2015;21(14):1856-64.
87. Karaky M, Alcina A, Fedetz M, Barrionuevo C, Potenciano V, Delgado C, et al. The multiple sclerosis-associated regulatory variant rs10877013 affects expression of CYP27B1 and VDR under inflammatory or vitamin D stimuli. Multiple Sclerosis Journal. 2016;22(8):999-1006.

88. Simon KC, Munger K, Kraft P, Hunter D, De Jager P, Ascherio A. Genetic predictors of 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. Journal of neurology. 2011;258(9):1676.
89. Mokry LE, Ross S, Ahmad OS, Forgetta V, Smith GD, Leong A, et al. Vitamin D and risk of multiple sclerosis: a Mendelian randomization study. PLoS medicine. 2015;12(8).
90. Rhead B, Bäärnhielm M, Gianfrancesco M, Mok A, Shao X, Quach H, et al. Mendelian randomization shows a causal effect of low vitamin D on multiple sclerosis risk. Neurology Genetics. 2016;2(5):e97.
91. Ricigliano VA, Handel AE, Sandve GK, Annibali V, Ristori G, Mechelli R, et al. EBNA2 binds to genomic intervals associated with multiple sclerosis and overlaps with vitamin D receptor occupancy. PLoS One. 2015;10(4).
92. Salzer J, Nyström M, Hallmans G, Stenlund H, Wadell G, Sundström P. Epstein-Barr virus antibodies and vitamin D in prospective multiple sclerosis biobank samples. Multiple Sclerosis Journal. 2013;19(12):1587-91.
93. Earthman C, Beckman L, Masodkar K, Sibley S. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. International journal of obesity. 2012;36(3):387-96.
94. Ascherio A, Munger KL, White R, Köchert K, Simon KC, Polman CH, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. JAMA neurology. 2014;71(3):306-14.
95. Kuhle J, Disanto G, Dobson R, Adiutori R, Bianchi L, Topping J, et al. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: a large multicentre study. Multiple Sclerosis Journal. 2015;21(8):1013-24.
96. Mowry EM, Waubant E, McCulloch CE, Okuda DT, Evangelista AA, Lincoln RR, et al. Vitamin D status predicts new brain magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. Annals of neurology. 2012;72(2):234-40.
97. Simpson Jr S, Taylor B, Blizzard L, Ponsonby AL, Pittas F, Tremlett H, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. Annals of neurology. 2010;68(2):193-203.
98. Mazzali M, Kipari T, Ophascharoensuk V, Wesson J, Johnson R, Hughes J. Osteopontin—a molecule for all seasons. Qjm. 2002;95(1):3-13.

99. Chen Q, Shou P, Zhang L, Xu C, Zheng C, Han Y, et al. An osteopontin-integrin interaction plays a critical role in directing adipogenesis and osteogenesis by mesenchymal stem cells. Stem cells. 2014;32(2):327-37.
100. Icer MA, Gezmen-Karadag M. The multiple functions and mechanisms of osteopontin. Clinical biochemistry. 2018;59:17-24.
101. Ashkar S, Weber GF, Panoutsakopoulou V, Sanchirico ME, Jansson M, Zawaideh S, et al. Eta-1 (osteopontin): an early component of type-1 (cell-mediated) immunity. Science. 2000;287(5454):860-4.
102. Giachelli CM, Steitz S. Osteopontin: a versatile regulator of inflammation and biomineralization. Matrix Biology. 2000;19(7):615-22.
103. Rangaswami H, Bulbule A, Kundu GC. Osteopontin: role in cell signaling and cancer progression. Trends in cell biology. 2006;16(2):79-87.
104. Nomiyama T, Perez-Tilve D, Ogawa D, Gizard F, Zhao Y, Heywood EB, et al. Osteopontin mediates obesity-induced adipose tissue macrophage infiltration and insulin resistance in mice. The Journal of clinical investigation. 2007;117(10):2877-88.
105. Gómez-Ambrosi J, Catalan V, Ramírez B, Rodriguez A, Colina I, Silva C, et al. Plasma osteopontin levels and expression in adipose tissue are increased in obesity. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2007;92(9):3719-27.
106. Niino M, Kikuchi S. Osteopontin and multiple sclerosis: an update. Clinical and Experimental Neuroimmunology. 2011;2(2):33-40.
107. Kivisäkk P, Healy BC, Francois K, Gandhi R, Gholipour T, Egorova S, et al. Evaluation of circulating osteopontin levels in an unselected cohort of patients with multiple sclerosis: relevance for biomarker development. Multiple Sclerosis Journal. 2014;20(4):438-44.
108. Comabella M, Pericot I, Goertsches R, Nos C, Castillo M, Navarro JB, et al. Plasma osteopontin levels in multiple sclerosis. Journal of neuroimmunology. 2005;158(1-2):231-9.
109. Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. Brain and behavior. 2015;5(9):e00362.

110. Rosenblum MD, Remedios KA, Abbas AK. Mechanisms of human autoimmunity. The Journal of clinical investigation. 2015;125(6):2228-33.
111. Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple sclerosis: pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy. Cell Journal (Yakhteh). 2017;19(1):1.
112. Bar-Or A, editor The immunology of multiple sclerosis. Seminars in neurology; 2008: © Thieme Medical Publishers.
113. Vojdani A, Lambert J. The role of Th17 in neuroimmune disorders: target for CAM therapy. Part I. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2011;2011.
114. Lovett-Racke AE, Yang Y, Racke MK. Th1 versus Th17: are T cell cytokines relevant in multiple sclerosis? Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. 2011;1812(2):246-51.
115. Kahles F, Findeisen HM, Bruemmer D. Osteopontin: A novel regulator at the cross roads of inflammation, obesity and diabetes. Molecular metabolism. 2014;3(4):384-93.
116. Jafarinia M, Sadeghi E, Alsahebfosoul F, Etemadifar M, Jahanbani-Ardakani H. Evaluation of plasma Osteopontin level in relapsing-remitting multiple sclerosis patients compared to healthy subjects in Isfahan Province. International Journal of Neuroscience. 2019:1-6.
117. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. Current opinion in pharmacology. 2010;10(4):482-96.
118. Smolders J, Torkildsen Ø, Camu W, Holmøy T. An Update on Vitamin D and Disease Activity in Multiple Sclerosis. CNS drugs. 2019:1-13.
119. Tang J, Zhou R, Luger D, Zhu W, Silver PB, Grajewski RS, et al. Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response. The Journal of Immunology. 2009;182(8):4624-32.
120. Penna G, Roncari A, Amuchastegui S, Daniel KC, Berti E, Colonna M, et al. Expression of the inhibitory receptor ILT3 on dendritic cells is dispensable for induction of CD4+ Foxp3+ regulatory T cells by 1, 25-dihydroxyvitamin D3. Blood. 2005;106(10):3490-7.
121. Adorini L. Selective immunointervention in autoimmune diseases: lessons from multiple sclerosis. Journal of chemotherapy. 2001;13(3):219-34.

122. Küçük A. Relapsing Remitting Multipl Skleroz Ve Klinik İzole Sendrom Gruplarinda 25 (Oh) D Vitamin Düzeyi. 2014.
123. Vogt MH, ten Kate J, Drent RJ, Polman CH, Hupperts R. Increased osteopontin plasma levels in multiple sclerosis patients correlate with bone-specific markers. Multiple Sclerosis Journal. 2010;16(4):443-9.

EKLER

EK-1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

ERİŞKİN HASTALAR İÇİN

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: **MULTİPL SKLROZ HASTALARINDA OSTEOPONTİN DÜZEYİNİN ÖZÜRLÜLÜK VE D VİTAMİNİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Sorumlu Araştırıcının Adı: Dr. MEHMET NURİ KOÇAK

Diğer Araştırıcıların Adı: Dr. ESİN GÖĞEBAKAN

Destekleyici (varsa):

"**MULTİPL SKLROZ HASTALARINDA OSTEOPONTİN DÜZEYİNİN ÖZÜRLÜLÜK VE D VİTAMİNİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**" isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizde MULTİPLE SKLEROZ hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, NÖROLOJİ Anabilim Dalında, Dr. MEHMET NURİ KOÇAK sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Çalışmamızda Multiple skleroz hastalarında osteopontin adlı molekülün hastalık özürlülüğü ve D vitamini ile ilişkisine bakmak istedik. Çalışmamıza 45 hasta ve 45 kontrol olmak üzere toplam 90 kişi almayı planlamaktayız.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalasanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

Hastalığınız nedeni ile yapılan rutin tetkik ve tedavi işlemleriniz sırasında sizden alınan kanda (5'er ml)biyomiya tüpünde osteopontin ve D vitamini isimli maddelerin düzeyinin nasıl değiştiği araştırılacaktır.*)*

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

1. Kan alımı sırasında fazla kanama, hipotansiyon gelişebilir.
2. Araştırmadan dolayı göreceğiniz olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi girişim tarafımızdan yapılacaktır; bu konudaki tüm harcalamalar da tarafımızdan karşılanacaktır

Çalışmada yer almamın yararları nelerdir?

Multiple Skleroz hastalarında tanıda kullanılması kolay olan bir molekülün tanı için kullanılıp kullanılamayacağının araştırılmsına katkıda bulunmak, bu molekül ve d vitaminin MultipleSkleroz hastalarında özürlülük ile ilişkisinim olup olmadığını değerlendirmek için çalışmamıza katılmak isteyebilirsiniz.

Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : ESİN GÖĞEBAKAN

GÖREVİ : ARŞ. GÖR.

TELEFON : 05322742478

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

AÜTF NÖROLOJİ Anabilim dalında, Dr. ESİN GÖĞEBAKAN

tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim).* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. ESİN GÖĞEBAKAN'I 05322742478 AÜTF NÖROLOJİ ABD'ten arayabileceğimi biliyorum. (Doktor ismi, telefon ve adres bilgileri mutlaka belirtilmelidir)

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

AYDINLATMA ve KATILIMCININ BEYANI KESİNLİKLE BİRBİRLERİNİN DEVAMI ŞEKLİNDE OLACAKTIR. AYRI AYRI SAYFALARDA YER *ALMAYACAKTIR.*

EK-2. Sosyo-demografik Veri Formu

SOSYO-DEMEGORAFİK VERİ FORMU

AÜTF Nöroloji ABD'da Dr.Öğr.Üyesi Mehmet Nuri Koçak sorumluğununda, Arş.Gör.Dr. Esin Göğebakan yardımcılığında yürütülen 'Multiple Skleroz Hastalarında Osteopontin Düzeyinin Özürlülük ve D vitamini ile İlişkisinin Araştırılması' konulu tez çalışması için hazırlanan sosyo-demografik veri formudur.

1. Dosya numarası:
2. Ad- soyad:
3. Yaş:
4. Cinsiyet:
5. MS hastalık tanısı kaç yılında kondu
6. Kaç defa atak geçirdiniz
7. Hangi ilacı kullanmaktasınız
8. EDSS:
    a. Piramidal fonksiyonlar
    b. Beyinsapı fonksiyonları
    c. Duyusal fonksiyonlar
    d. Görsel fonksiyonlar
    e. Mesane- bağırsak fonksiyonları
    f. Serebral fonksiyonlar

EK-3. Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS):

Genişletilmiş Özürlülük Durumu Derecesi

0= Normal nörolojik muayene (fonksiyonel sistemlerin (FS) tümünde 0 derece; serebral derece 1 ise kabul edilebilir)

1.0= Özürlülük yok, bir FS'de minimal bulgu (örn; 1. derece – serebral 1. Derece hariç)

1.5= Özürlülük yok, birden fazla FS'de minimal bulgu (1. dereceden fazla – serebral 1. derece hariç)

2.0= Bir FS'de minimal özürlülük (bir FS 2.Basamak; diğerleri 0 ya da 1)

2.5= İki FS'de minimal özürlülük (iki FS 2.Derece, diğerleri 0 ya da 1)

3.0= Bir FS'de orta derecede özürlülük (bir FS 3.derece, diğerleri 0 ya da 1); ya da 3 veya 4 FS'de hafif özürlülük (3/4 FS 2.Derece, diğerleri 0 ya da 1), tam ambulatuar hasta.

3.5= Tam ambulatuar hasta, ancak bir FS'de orta derecede özürlülük (bir adet 3.derece) ve bir ya da iki FS 2.derece; veya beş FS 2.derecede (diğerleri 0 yada 1)

4.0=Yardımsız tam ambulatuar hasta, bir FS'de 4.derece ağır özürlülük (diğerleri 0 veya 1) olmasına karşın günde 1 saat ve üzerinde kendine yetebilen hasta, ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ve dinlenmeden 500 metre civarında yürüyebilir.

4.5=Günün çoğuna yakın bir bölümünde yardımsız tam ambulatuar hasta, tam gün çalışabilir, bunun dışında aktivitesinin tam olmasında bazı kısıtlılıklar olabilir veya minimal yardıma ihtiyaç duyabilir, göreceli olarak bir FS'de 4. Derece görece olarak ağır özürlülük (diğerleri 0 veya 1) ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ya da dinlenmeden 300 metre yürüyebilir.

5.0=Yardımsız ya da dinlenmeden yaklaşık 200 metre yürüyebilir; özürlülüğü günlük aktivitelerini tam olarak yürütmesine engel olacak kadar ağırdır (özel koşul olmaksızın tam gün çalışmak gibi) (Genel olarak FS eşdeğeri tek başına bir FS'de derece 5,

diğerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4.basamaktakini aşan kombinasyonları)

5.5=Yardımsız ya da dinlenmeksizin yaklaşık 100 metre yürüyebilir; özürlülük günlük aktivitelerini engelleyecek kadar ağırdır. (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS'de tek başına 5.derece, diğerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4.basamaktakini aşan kombinasyonları)

6.0=Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı ya da tek taraflı sabit destek (koltuk değneği, baston, vb.) gerekir (FS eşdeğerleri kiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları) 6.5=Dinlenmeden 20 metre yürüyebilmek için sabit iki taraflı destek (koltuk değneği, baston vb.) gerekir (FS eşdeğerleri ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)

7.0=Yardımla bile 5 metrenin ötesinde yürüyemez, esas olarak tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekleri kendisi çevirir ve kendisi tekerlekli sandalyeye geçebilir; yaklaşık günde 12 saat ya da daha fazla tekerlekli sandalyede geçirebilir. (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS'de 4.dereceye ya da daha fazla; nadiren piramidal 5. derece)

7.5=Birkaç adımdan fazlasını atamaz; tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekli sandalyeye geçişte yardım gerekebilir; tekerlekli sandalyeyi kendisi çevirir ancak standart tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremez; motorlu tekerlekli sandalye gerekebilir (Genel olarak FS eşdeğerleri 4.derece bozukluk içeren birden fazla FS)

8.0=Esas olarak yatağa ya da sandalyeye bağımlı, ya da tekerlekli sandalyede ambule olabilir, günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok işini kendisi görebilir. (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir)

8.5=Günün çoğunda yatağa bağımlıdır; kolunu/kollarono bir dereceye kadar etkili olarak kullanabilir; bazı işlerini kendisi görebilir.(FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir)

9.0=Ümitsizce yatağa bağımlı hasta; iletişim kurabilir ve yiyebilir. (FS eşdeğerleri çoğu 4.derece ve üstünde olan kombinasyonlar)

9.5=Tümüyle ümitsiz, yatağa bağlı hasta; etkin iletişim kuramaz ya da yutma-yeme bozulmuştur. (FS eşdeğerleri neredeyse tümü 4.derece üstünde olan kombinasyonlardır)

10.0=MS'e bağlı ölüm