

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
TIBBİ RESİMLEME ANA BİLİM DALI



MULTİPL SKLEROZ HASTALIĞINDA
KAN - BEYİN BARIYERİNİN ÖNEMİNİN MEDİKAL
İLLÜSTRASYON TEKNİKLERİ İLE GÖRSELLEŞTİRİLMESİ

Yüksek Lisans Tezi

Özlem KURT

Danışman

Prof. Dr. Murat TERZİ

II.Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Özlem AYVAZ TUNÇ

SAMSUN
2022

TEZ KABUL VE ONAYI

Özlem KURT tarafından, Prof. Dr. Murat TERZİ danışmanlığında hazırlanan “Multipl Skleroz Hastalığında Kan - Beyin Bariyerinin Öneminin Medikal İllüstrasyon Teknikleri İle Görselleştirilmesi” başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından 11.4.2022 tarihinde yapılan sınav sonucunda **oy birliği / oy çokluğu** ile başarılı bulunarak Yüksek Lisans Tezolarak kabul edilmiştir.

	Unvanı Adı Soyadı Üniversitesi Ana Bilim/Ana Sanat Dalı	İmza	Sonuç
Başkan (Danışman)	Prof. Dr. Murat TERZİ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı		<input type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Ret
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Tuba GÜL Ordu Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı		<input type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Ret
Üye	Doç. Dr. Tarık YAZAR Ondokuz Mayıs Üniversitesi Grafik Tasarım Anabilim Dalı		<input type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Ret

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

ONAY
... / ... / ...
Prof. Dr. Ali BOLAT
Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI

Hazırladığım yüksek lisans tezinin bütün aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara riayet ettiğimi, çalışmada doğrudan veya dolaylı olarak kullandığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin Kaynaklar'da gösterilenlerden oluştuğunu, her unsurun enstitü yazım kılavuzuna uygun yazıldığını ve TÜBİTAK Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu Yönetmeliği'nin 3. bölüm 9. maddesinde belirtilen durumlara aykırı davranılmadığını taahhüt ve beyan ederim.

Etik Kurul Gerekli mi ?

Evet

Hayır

İmza

11 /04 / 2022

Özlem KURT

TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI

Tez Başlığı :Multipl Skleroz Hastalığında Kan - Beyin Bariyerinin Öneminin Medikal İllüstrasyon Teknikleri İle Görselleştirilmesi

Yukarıda başlığı belirtilen tez çalışması için şahsım tarafından 09 /12 / 2021 tarihinde intihal tespit programından alınmış olan özgünlük raporu sonucunda;

Benzerlik oranı : % 20 çıkmıştır.

Tek kaynak oranı : % 1 çıkmıştır.

İmza

11 /04/ 2022

Prof. Dr. Murat TERZİ

ÖZET

MULTİPL SKLEROZ HASTALIĞINDA KAN – BEYİN BARIYERİNİN ÖNEMİNİN MEDİKAL İLLÜSTRASYON TEKNİKLERİ İLE GÖRSELLEŞTİRİLMESİ ,

Özlem KURT

Ondokuz Mayıs Üniversitesi,

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Tıbbi Resimleme Anabilim Dalı

Yüksek Lisans, Nisan/2022

Danışman: Prof. Dr. Murat TERZİ

Medikal illüstrasyon tıp ile ilgili her türlü bilginin anlaşılır olması için önemli bir disiplindir. Tıp literatürüne katılan yeni bilgilerin görselleştirilerek doğru bir şekilde aktarılması hem tıp eğitimi hem de yeni gelişmeler için yol gösterici olacaktır. Literatürüne yeni bilgiler ekleyen nörolojik hastalıklardan biri olan multipl skleroz; santral sinir sisteminin inflamasyon, demiyelinizasyon, aksonal kayıp ve gliosis ile karakterize inflamatuvar-demiyelinizan bir hastalıktır. Hastalık patogenezinin ön görüldüğünden çok daha komplike olduğu bilinmektedir. Etiyolojisi henüz tam bilinmemesine rağmen hastalığın patogenezinde immün sistem önemli bir rol oynamaktadır. Bu durumda beynin normal yapı ve fonksiyonlarını sağlayan inflamatuvar reaksiyonunu sınırlayan kontrol mekanizmaları önem taşımaktadır. Bu mekanizmalardan biride kan - beyin bariyeridir. Bu tezin amacı multipl skleroz hastalığında kan - beyin bariyerinin öneminin görsel tekniklerden yararlanılarak anlatmak ve immünpatogenezin daha kolay anlaşılmasını sağlamaktır.

Anahtar Sözcükler:Multipl Skleroz, Kan - Beyin Bariyeri, Medikal İllüstrasyon, İmmünpatogenez

ABSTRACT

VISUALIZATION OF THE IMPORTANCE OF BLOOD - BRAIN BARRIER IN MULTIPLE SCLEROSIS WITH MEDICAL ILLUSTRATION TECHNIQUES

Özlem KURT
Ondokuz Mayıs University,
Institute of Graduate Studies
Department of Medikal İllustration
Master, April/2022
Supervisor :Prof. Dr. Murat TERZİ

Medical illustration is an important discipline to make all kinds of medical information understandable. It will be a guide for both medical education and new developments in the visualization and correct transfer of new information participating in the medical literature. Multiple sclerosis, one of the neurological diseases that adds new information to its literature; It is an inflammatory-demyelinating disease of the central nervous system characterized by inflammation, demyelination, axonal loss and gliosis. It is known that disease pathogenesis is much more complicated than predicted. The immune system plays an important role in the pathogenesis of the disease, although its etiology is not yet fully known. In this case, control mechanisms that limit the inflammatory reaction that provides the normal structure and functions of the brain are important. One of these mechanisms is the blood - brain barrier. The aim of this thesis is to explain the importance of blood-brain barrier in multiple sclerosis disease by using visual techniques and to provide an easier understanding of immunopathogenesis.

Keywords:Multiple Sclerosis, Blood - Brain Barrier, Medical Illustration, Immunopathogenesis

TEŞEKKÜR

Tez çalıŐmama bilgi, birikim ve tecrübeleri ile katkıda bulunan danışmanım Prof. Dr. Murat TERZİ' ye, ilgi ve önerilerini benden esirgemeyen yardımcı danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Özlem AYVAZ TUNÇ'a, sınav jüri hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Tuğba GÜL ve Doc. Dr. Tarık YAZAR'a teşekkürlerimi sunarım.

ÇalıŐmalarım boyunca maddi ve manevi desteğini benden hiç esirgemeyen, beni motive eden başta babam Nejdet KURT ve annem Gülay KURT olmak üzere aileme, arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Özlem KURT

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAYI	İ
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI	İİ
TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI	İİİ
ÖZET	İİİİ
ABSTRACT	İV
TEŞEKKÜR	V
İÇİNDEKİLER	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR	İX
ŞEKİLLER DİZİNİ	XI
TABLOLAR DİZİNİ	XII
1. GİRİŞ	1
1.1. Problem	3
1.2. Amaç	4
1.3. Önem	4
1.4. Sayıtlar	4
1.5. Sınırlılıklar.....	4
1.6. Yöntem	4
2. MULTİPL SKLEROZ	5
2.1. Tanımı ve Tarihçesi.....	5
2.2. Epidemiyolojisi	6
2.3. Klinik Özellikleri, Semptomlar ve Bulgular	7
2.4. Duyusal Semptomlar	9
2.5. Motor Semptomlar	10
2.6. Görsel Belirti ve Bulgular	11
2.7. Tanı Kriterleri.....	13
2.8. Ayırıcı Tanı	18
2.9. Genetik Faktörler.....	18
2.10. Enfeksiyonlar.....	20
2.11. D Vitamini Eksikliği	21
2.12. Tütün Tüketimi.....	21
2.13. İmmünpatogenez	22
2.14. Histopatoloji	25
3. KAN-BEYİN BARIYERİ	28

3.1. Kan – Beyin Bariyeri Araştırmalarının Tarihçesi	28
3.2. Kan – Beyin Bariyeri Fizyolojisi.....	29
3.3. Merkezi Sinir Sistemi Bariyerleri.....	30
3.4. Kan – Beyin Bariyeri Hücreleri.....	31
3.5. Bağışıklık Hücreleri	31
3.6. Mural Hücreler	32
3.7. Endotel Hücreler.....	35
3.8. Bazal Membran	37
3.9. Astrositler	37
3.10. İyon Regölasyonu.....	38
3.11. Makromoleküller	39
3.12. Nörotransmitterler	39
3.13. Nörotoksinler.....	40
3.14. Beyin Beslenmesi	40
3.15. Kan – Beyin Bariyerinin Sıkı Bağlantıları	41
3.16. Kan – Beyin Bariyerinde Taşıma	46
4. TEDAVİ.....	47
4.1. Atak Tedavisi	47
4.2. Koruyucu Tedaviler.....	47
4.2.1. İnterferon beta.....	48
4.2.2. Glatiramer asetat	48
4.2.3. Natalizumab	49
4.2.4. Okrelizumab	49
4.2.5. Alemtuzumab.....	50
4.2.6. Plazmaferez.....	50
4.2.7. Daclizumab	51
4.2.8. İntravenözimmünglobulinler (IVIg)	51
4.2.9. Metotreksat	51
4.2.10. Mitoksantron.....	51
4.2.11. Siklofosfamid.....	52
4.2.12. Azatiopürin	52
4.2.13. Rituksimab	52
4.2.14. Teriflunomid	52
4.2.15. Dimetilfumarat (BG-12)	53
4.2.16. Fingolimod.....	53

4.3. Semptomatik Tedaviler	54
4.4. Tamamlayıcı Tedaviler.....	55
5. MEDİKAL İLLÜSTRASYON	57
5.1. Medikal İllüstrasyon Tanımı	57
5.2. Medikal İllüstrasyon Tarihçesi	58
5.3. Medikal İllüstrasyon Teknikleri	63
6. MULTİPL SKLEROZ HASTALIĞINDA KAN BEYİN BARIYERİNİN ÖNEMİNİN MEDİKAL İLLUSTRASYON TEKNİKLERİ İLEGÖRSELLEŞTİRİLMESİ	67
7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	72
KAYNAKÇA	73
EK : ETİK KURUL ONAYI.....	97
ÖZ GEÇMİŞ.....	98

SİMGELER VE KISALTMALAR

MS	: Multipl Skleroz
MBP	: Miyelin bazik protein
IFN	: İnterferon
KBB	: Kan-beyin bariyeri
TJ	: Sıkı bağlantı (Tightjunction)
KBOSB	: Kan-beyin omurilik sıvı bariyeri
MSS	: Merkezi sinir sistemi
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
IL	: İnterlökin
BM	: Bazal membran
MMF	: Mikofenolatmofetil
SSS	: Santral sinir sistemi
AJ	: Adheran bağlantılar (Adherensjunctions)
BAFF	: B hücresi aktivasyon faktörü (B-cellactivatingfactor)
RRMS	: Ataklarla seyreden MS (relapsing-remitting MS)
PPMS	: Birincil ilerleyen MS
SPMS	: İkincil ilerleyen MS
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
TGN	: Trigeminal nevralsi
INO	: İnternükleeroftalmopleji
OKB	: Oligoklonalband
HLA	: Histokompatibilite antijeni
IM	: Enfeksiyözmononükleoz
EBV	: Epstein-Barr Virüs
Th	: T yardımcı hücreler
TNF	: Tümör nekroz faktör
EAE	: Deneysel alerjikensefalomyelit (Experimental Auto-immune Encephalomyelitis)
PDGFR- β	: Platelet türevli büyüme faktörü reseptörü beta
LAMs	: Lökosit adezyon molekülleri
AQP	: Aquaporin

GABA	: Gama amino bütirik asit
JAM	: Junctionaladhezyon molekülü
HLA	: Histokompatibilite antijeni
ZO	: Zonulaokludens
ACTH	: Adrenokortikotrofik hormon
Treg	: Regülatör T hücresi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.7. Aksial - sagittal T ₂ ve coronal flair kesitte beyin MRG'de jukstakortikal, periventriküler ve infratentoryal demiyelinizan lezyonların hiperintens görünümü..	18
Şekil 5.2.1. Kilise'nin tıbbî hâkim olduğu dönemde poliklinik illüstrasyon.....	59
Şekil 5.2.2. Leonardo da Vinci'nin İskelet Sistemi Üzerine Çizim ve Notları.....	60
Şekil 5.2.3. Andreas Vesalius tarafından arka yönden sunulmuş insan vücuduna ait kemikler, 1543.....	62
Şekil 5.3. Zelensky'nin arteriyel anahtar işleminin adımlarını yorumlaması	64
Şekil 6.1. Primer ve sekonder lenfoid organlar	67
Şekil 6.2. Beyin vasküler yapısı ve demiyelinizan lezyonların mekansal dağılımı	68
Şekil 6.3. Kan - beyin bariyeri	69
Şekil 6.4. Otokaktifite ve kan - beyin bariyerinden geçiş.....	70
Şekil 6.5. Otokaktif hücrelerin kan - beyin bariyerinden geçişi ve demiyelinizasyon	71

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.7. 2017 Revize McDonald Kriterleri.....	17
--	----

1. GİRİŞ

“İnsanların ilk zamanlarından günümüze dek gelen hastalıkları yenme ve yaşlanmanın önüne geçme çabaları bugüne kadar tıp biliminin itici gücü olmuştur. Tıp ve biyoteknoloji alanında yeni bir çağın başlangıcındayız ve gecen on yıllarda hayal bile edilemeyen pek çok tıbbi uygulama bugün için hayata geçmiş veya geçmek üzeredir. Bu uygulamalardan bugün için yürürlükte olan veya yakın gelecekte yürürlüğe girecek olan en dikkat çekici gelişmeler hücre ve hücrenel uygulamalar alanında yaşanmaktadır” (Ateş, 2016). Bu yeni uygulamalar ve gelişmeler ile ilgili görselleştirmelerde özellikle anlaşılması ve aktarılabilmesi bakımından büyük önem arz etmektedir.

Medikal illüstrasyonlar ile birlikte karmaşık yapılar ve fizyolojik olaylar görselleştirilerek somut ve anlaşılır hale getirilmiştir. Tıp biliminde öğrenme alanlarının sürekli genişlediğini, literatüre her gün yeni bilgiler eklendiğini ve yeni uzmanlık alanlarının oluştuğu görülmektedir (Çeliker ve Yılmaz, 2017). Dolayısıyla tıp literatürüne eklenen her yeni bilgi aynı zamanda medikal illüstrasyonunda konusu olacaktır. Yüzyıllardır iki boyutlu kâğıt üzerine manuel olarak yapılan illüstrasyonlar teknolojinin gelişmesiyle birlikte dijital ortamlara taşınmıştır. Hatta günümüzde üç boyutlu ve animasyon halinde de yapılabilmektedir. Bu bilgiler ışığında medikal illüstrasyonu her türlü tıbbi verinin; iki veya üç boyutlu halde, kâğıt veya dijital ortamlarda, hareketsiz veya hareketli olarak anlaşılır bir biçimde görselleştirilmesidir şeklinde tanımlayabiliriz.

Beynin henüz keşfedilememiş birçok yönünün yanında patolojisi de hala gizemini korumaktadır. Her geçen gün beyin ve patolojisi üzerine literatüre yeni bilgiler eklenmektedir. Özellikle beyin ve patolojisinin karmaşıklığından dolayı nörolojik hastalıkların henüz tam anlamıyla çözülememiş olması bilim insanlarını bu alanda çalışma yapmaya daha çok teşvik etmektedir. Ayrıca sadece hastaların yaşam kalitesini etkilemeyip, başkalarına ihtiyaç duyar hale gelmesi ile hasta yakınlarını da maddi ve manevi yönden oldukça etkilemektedir. Bu nedenle araştırmaların yoğun olduğu biran önce çözüme ulaştırılması gereken ciddi bir alandır. Her geçen gün literatürüne yeni bilgiler ekleyen nörolojik hastalıklardan biri olan multipl skleroz; santral sinir sisteminin inflamasyon, demiyelinizasyon, aksonal kayıp ve gliosis ile karakterize inflamatuvar - demiyelinizan bir hastalıktır. Hastalık patogenezinin daha

önceki çalışmalarda ön görüldüğünden çok daha komplike olduğu bilinmektedir. Etiyolojisi henüz bilinmemesine rağmen hastalığın patogenezinde immün sistem merkezi bir rol oynamaktadır. Bu durumda beynin normal yapı ve fonksiyonlarını sağlayan inflamatuvar reaksiyonunu sınırlayan kontrol mekanizmaları önem taşımaktadır. Bu mekanizmalardan biride kan - beyin bariyeridir. Kan - beyin bariyeri, beyinde hemostazi sağlamak üzere, beyni kanda dolaşan zararlı maddelerden ve toksinlerden korurken, gerekli besinlerin geçişine izin veren yarı geçirgen bir sistemdir(Gültürk vd., 2007; Gentry vd., 1999).

Beyin kan damarlarının endotel hücrelerince oluşturulan kan-beyin bariyeri (KBB), maddelerin kan ile beyin arasında geçişini düzenleyerek beyinde normal fonksiyonların devamını sağlar (Ballabh vd., 2004; Abbott, 2010). En önemli işlev olarak KBB, beyin dokusunu kan kaynaklı toksik maddelere karşı koruyarak nöronal fonsiyonların düzenli olarak çalışmasını sağlayan mikroçevrenin kontrolünde oldukça önemlidir (Abe vd., 1998; Haseloff, 2015; Hawkins ve Davis, 2005; Rossi, 2015; Liu ve Chopp, 2016; Osborn vd., 2016). KBB'nin bariyer fonksiyonu fiziksel, taşıma (iletim) ve metabolik mekanizmalar üzerinden gerçekleşir (Aytürk, 2018). Bariyer tipteki beyin kan damarlarının endotel hücreleri işlevlerini optimal şartlarda yürütmeleri için komşuluk ilişkisi içinde oldukları perisit, astrosit, mikroglia ve nöronlardan destek alırlar (Aytürk, 2018). Başta nöronlar olmak üzere beyin parankimindeki diğer hücrelerin işlevleri için büyük önem taşıyan KBB'nin görevleri başlıca birkaç kategoride sınıflandırılabilir: 1. MSS'yi kan damarlarında dolaşan elektrolitlerin, hormonların ve doku metabolitlerinin değişim gösteren seviyelerinden korumaktadır; 2. Belirli iyonların ve maddelerin kan akımından MSS dokularına geçişini sınırlandırmaktadır (Bernacki, 2008; Begley, 2003; Ross ve Pawlina, 2014). Bariyer tipteki beyin kan damar endotel hücrelerindeki geçirgenliğin belirgin bir şekilde arttığı multiple skleroz (MS), iskemi, Parkinson ve Alzheimer hastalıkları, epilepsi ve tümör gibi beyin tutulumlu hastalıklarında gösterilmiştir(Bronger vd., 2005; Abbott, 2010; Wohlfart vd., 2012; Zhao, 2015). Ayrıca, KBB fizyolojik ve patolojik durumlarda MSS'ye ilaçların ulaşmasını düzenler. KBB'yi serbestçe geçebilen ve beyin parankimine ulaşabilen az sayıda ilaç mevcuttur (Aytürk, 2018). Tedavide kullanılan ilaçların yaklaşık %95'i bariyer tipteki endotel hücreleri içine girse bile bu hücrelerin luminal membranlarında bulunan ve p-glikoprotein gibi tek yönlü çalışan pompalar ile tekrar dolaşıma geri atılır ve bu şekilde beyin

parankiminegeçmeleri önlenir(Bernacki, 2008; Begley vd, 2003; Miller vd., 2008). Fetal yaşam sırasında gelişen ve tamamlanan KBB, doğumla birlikte protein ve makromoleküllerin geçişini etkin biçimde kontrol etmeye başlar (Ballabh vd., 2004).

Kan beyin bariyerini oluşturan endotel hücrelerinde yer alan sıkı kavşaklar, kan ve beyin hücreler arası sıvısı arasında moleküllerin geçişini engelleyen sürekli bir hücrel membran oluşturur (Küçüktürkmen, 2014). Sıkı kavşaklar, kavşak kompleksine katkıda bulunan birçok periferal proteinle birlikte üçlü membran proteini olarak adlandırılan klaudin, okludin ve kavşak adezyon molekülünden oluşur (Zlokovic, 2008). Normal koşullarda, oksijen ve besinler KBB kontrolünde beyin parankimine kolayca aktarılırken, Ms patolojisinde KBB geçirgenliğindeki kontrolsüz bir şekilde nörotoksik plazma içeriklerinin beyin dokusuna sızmasına neden olur.

Bu kompleks yapıyı anlama, ifade etme ve çözümlene ihtiyacına yönelik illüstrasyonlar yapılmaktadır. Özellikle alan uzmanları ve öğrencileri, hasta ve hasta yakınları, medikal illüstrasyon alanında çalışma yapanlar için Multipl Skleroz hastalığının kan beyin bariyeri daha kolay anlaşılması açısından bu çalışmanın özgün değer taşıyacağı düşünülmektedir. Bu çalışmada da Multipl Skleroz hastalığı hakkında genel bilgiler verilmiştir, kan - beyin bariyeri ve önemi anlatılacak, çalışmanın sonunda Kan - Beyin Bariyeri görselleştirilmesi yapılmıştır.

Bu tezin amacı Multipl Skleroz hastalığında kan - beyin bariyerinin önemini görsel tekniklerden yararlanılarak anlatmak ve immünpatogenezin daha kolay anlaşılmasını sağlamaktır.

1.1. Problem

Santral sinir sisteminin beyaz cevher yoğunlukta olmak üzere korteks ve derin gri cevherin de etkilenebildiği kompleks bir otoimmün hastalığı olan Multipl Skleroz hastalığında kan - beyin bariyerinin kompleks yapısı nedeniyle anlaşılabilirlik düzeyinin düşük olmasına bağlı olarak ifade etme ve çözümlene ihtiyacının varlığıdır.

1.2. Amaç

Multiple Skleroz hastalığında kan - beyin bariyerinin önemini görsel tekniklerden yararlanılarak anlatmak ve immünpatogenezin daha kolay anlaşılmasını sağlamaktır.

1.3. Önem

Multipl Skleroz hastalığında kan – beyin bariyerinin karmaşık yapısını medikal illüstrasyon yöntemleriyle iki yada üç boyutlu olarak anlaşılır bir biçimde görselleştirerek çözümleme ihtiyacını gidermek bakımından önemlidir.

1.4. Sayıtlar

Multipl Skleroz hastalığında kan – beyin bariyeri illüstrasyonlar ile anlaşılır hale getirilmesi varsayılmaktadır.

1.5. Sınırlılıklar

Multipl Skleroz hastalığında Kan – Beyin Bariyeri.

1.6. Yöntem

Araştırmada betimsel tarama yöntemi kullanılmış literatür araştırması yapılarak elde edilen veri ve bulgulara bağlı olarak Multipl Skleroz hastalığında kan – beyin bariyerinin kompleks yapısı medikal illüstrasyon yöntemleriyle görselleştirilmiştir. Görsellerde yakın ve genel görünüşler konu bütünlüğü içerisinde değerlendirilmiştir.

2. MULTİPL SKLEROZ

2.1. Tanımı ve Tarihçesi

Multipl Skleroz (MS), santral sinir sisteminin beyaz cevher yoğunlukta olmak üzere korteks ve derin gri cevherinin de etkilenebildiği, kompleks bir otoimmün hastalığıdır (Grigoriadis, 2015; Bhargava ve Calabresi, 2016).

MS, beynin beyaz cevherinin çoğunu oluşturan miyelinize sinir hücrelerinin, oligodendrositler tarafından üretilen miyelin kılıfını tutarak aksiyon potansiyelinin iletimini bozar (Grigoriadis, 2015; Ak, 2008). Sonuçta hastalarda birçok nörolojik semptom ve buna bağlı gelişen fonksiyon kaybı ortaya çıkar (Ak, 2008; Nicholas ve Rashid, 2013). Hastalığın seyri çeşitli ataklar ve progresyon ile devam edebilir (Lassmann, 2008; Nicholas ve Rashid, 2013).

Ataklar sırasında hasarlanan beyaz cevher bölgeleri “plak” olarak adlandırılır (Nicholas ve Rashid, 2013; Rovira, 2008). Plak bölgelerinde lenfosit ve astrosit infiltrasyonu gerçekleşir (Lassmann, 2013). Her ne kadar ilk dönemlerde bu plak bölgelerinde aksonlar ve hücre gövdeleri göreceli olarak sağlam kalsalarda, hastalık ilerledikçe kendisini aksonal hasar ile gösterir ve aksonal hasar geri dönüşümsüz hastalığın en önemli belirleyici kriteridir (Nicholas ve Rashid, 2013; Lassmann, 2013). Genç yetişkinleri etkilemesi, sık görülmesi ve kronik bir hastalık olması nedeniyle önemli nörolojik hastalıklardan biridir (Mirza, 2002; Baumann, 2001)

MS hastalığı ilk kez yaklaşık olarak 150 yıl önce tanımlanmıştır. Hastalığa ait yeterli bilgi bulunmaması sebebiyle 1880’li yılların ikinci çeyreğine kadar yeni tanımlanmış bir hastalık yorumlanmıştır (Baumann ve Pham-Dinh, 2001; Mirza, 2002). Schiedam’lı Aziz Lidwina’nın (1380-1433) ölümünden önce veya kısa bir süre sonra yazılmış metin, multipl skleroz teşhisi için günümüzde geçerli olan klinik kriterlere büyük ölçüde karşılık gelen semptomları doğru tanımlanmıştır. Bu metinler, MS hastalığını tanımlayan en eski belgelerdir.

MS hastalığının patolojik tanımı ilk kez ve hemen hemen eş zamanlı olarak Robert Carswell ve Jean Cruveilhier tarafından yapılmıştır. Carswell anatomi atlasında lezyonların patolojisini tanımlarken, Cruveilhier ise multipl sklerozun anatomopatolojisini de tanımlamıştır. Ayrıca Cruveilhier, hastalığın kapsamlı nöropatolojik ayrıntılarının anlatıldığı 4 vaka yayımlanmıştır (Düzel, 2017; Medaer, 1979).

1849 senesinde ise Freidrich Theodore von Frerichs, hastalığın klinik ve patolojik özelliklerini belirterek hastalığı ilk klinik tanıyı koymuştur (Hickey, 1999). 1866 yılında Vulpian

tanımlanan bu tabloya ‘sclerose en plaque’ adını önermiştir ve 1868’de Chnrot, klinik semptomlar ile anatomopatolojik değişiklikler arasındaki ilişkiyi tanımlayarak ‘sclerose en plaque’ terimini kullanan ilk kişi olmuştur (Düzel, 2017; Medaer, 1979).Charcot ise klinik çalışmaların beraberinde MS hastalığının histolojik görünümünü tanımlamıştır. İnflamasyon ve miyelin kaybının temel histopatolojik görünüm olduğunu ortaya koymuştur (Düzel, 2017).

1933 yılında Rivers, Sprint ve Berry, MS hastalığının bir maymun modeli olan “Deneysel Alerjik Ensefalomyelit” (ExperimentalAutoimmuneEncephalomyelits, EAE) deneyi ile hastalığın immünopatogenezine katkı sağlamıştır (Hickey, 1999). 1948 yılında ise Elvin Kabat tarafından hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS) gamaglobülinlerin arttığını gösterilmiş ve fizyopatolojide inflamasyonun önemini vurgulamıştır(Yahr vd., 1954).

MS hastalığının ilk tanı kriterleri 1965 yılında Schumacher tarafından tanımlanmıştır. 1980’li yıllarda hastalığın tedavisinde immunsupresif tedaviler gündeme gelmiştir , (Düzel, 2017). 1981 yılında Grossman ve arkadaşları tarafından paramanyetik kontrast madde kullanılmıştır. Paramanyetik kontrast madde, bazı manyetik rezonans lezyonları tarafından tutulurken, bazıları tarafından tutulamamaktadır. Bu maddeyi tutan demiyelinizan plakların, hastalığın patogenezi ve kliniği ile korele olduğu belirlenmiştir (Es, 1973; Gonzalez-Scarano, 1987).

2.2. Epidemiyolojisi

MS hastalığının prevalansı kuzey ve güney kutuplarına yakın ülkelerde daha yüksektir. Asya, Afrika ve Güney Amerika kıtasının tropikal bölgelerinde yer alan ülkelere MS hastalığının prevalansı, Yeni Zelanda, Güney Avustralya gibi güney yarım kürenin kutuplarına yakın bölgelerinde ve İskandinav ülkeleri, Kanada gibi kuzey yarım kürenin kutuplarına yakın bölgelerde yer ülkelere göre daha düşüktür (Rosati, 2001).

MS ile ilişkili göç toplulukları üzerine birçok epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. Hastalığın prevalansının yüksek olduğu bölgelerden düşük olduğu bölgelere göç gerçekleştiğinde, göç yaşının 15’in altında olduğu takdirde prevalansın göç edilen bölgeye uyduğu görülmektedir (Düzel, 2017). Eğer göç yaşı 15’in üzerinde ise prevalans göç veren bölgedeki ile uyum içerisindedir (Alter vd., 1978).

Birçok nörolojik hastalık ilerleyen yaşlarda ortaya çıkmasına rağmen, MS bir ileri yaş hastalığı değildir (Fitzner vd., 2015).Hastalık, genellikle genç erişkin dönemde başlamaktadır ve kronik seyir göstermektedir(Ak, 2008; Fitzner vd., 2015). Hastalıkla ilgili semptomlar, hastaların %60’a varan büyük bir çoğunluğunda 20 ile 40 yaş arasında başlamaktadır (Ghezzi

vd., 1997). Hastalığın başlangıç yaşına dair dağılım tek tepelidir ve tepe değeri 20-30 yaşlar arasında görülmektedir. Nadir de olsa 10 yaşından erken ve 60 yaşından geç olmak üzere başlayabilmektedir (Fischman, 1982). MS ile ilgili semptomların 18 yaşından önce görülmesi oldukça azdır ve MS vakalarının %5'ine tekabül etmektedir (Düzel, 2017). Bu vakaların çoğu ergenlik dönemi denk gelen yaşlarda başlamaktadır (Calabresi, 2004). MS'in 10 yaşına kadarki olan çocukluk döneminde görülmesi ise sadece % 0.4'tür (Ghezzi vd., 1997).

MS hastalığının prevalansı genel olarak yüksektir ve coğrafyalara göre değişkenlik göstermektedir (Browne vd., 2014). Batı ülkelerinde MS hastalığının görülme sıklığı 800'de 1'dir (Nicholas ve Rashid, 2013). Hastalığın yıllık insidansı ise 100000 kişide 2 ile 10 arasında değişmektedir (Niedziela vd., 2014; Nicholas ve Rashid, 2013). Dünyanın tüm coğrafyalarında toplamda yaklaşık 2-2.5 milyon MS hastası bulunduğu tahmin edilmektedir. Kadınlarda MS hastalığı görülme sıklığı, erkeklerden daha fazladır. Bu oran yaklaşık 2 kattır ve genellikle MS tanısı iki ile dördüncü 10 yıllık dilimler arasında konulmaktadır (Sormani vd., 2014; Kister vd., 2010; Ak, 2008; Nicholas ve Rashid, 2013; Niedziela vd., 2014). Türkiye'de her 2000-2500 kişinin biri MS hastasıdır ve bu hastalık sıklığı Kuzey Avrupa ile Asya arasındadır (Düzel, 2017). Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmaların sonucunda ülkenin kuzeydoğusunda yer alan Kars'ta MS sıklığı 100000'de 68.97 olduğu bulunmuştur (Mirza, 2002). Orta karadeniz bölgesinde akdemir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 100000'de 45 bulunmuştur. Ayrıca yapılan çalışmalar enlem ile MS sıklığı arasında ilişki bulunduğunu göstermektedir. Enlem arttıkça hastalığın sıklığı artmaktadır (Ascherio ve Munger, 2010). Hastalık riskinin yüksek olduğu bölgelerden düşük riskli bölgelere göç eden kişiler, kısmi olarak mevcut risk düzeyini beraberinde taşımaktadır. Güneş ışığına maruz kalmak, D vitamini seviyesi, ısı-nem değişimleri, kişilerin beslenme alışkanlıkları, mikrobiyota, enfeksiyöz ajanlar gibi çevresel etkenler prevalanstaki değişkenliğin etkeni olarak açıklanabilmektedir.

MS hastalarında ailede etkilenmiş başka bireyler bulunabilmektedir ve bu oran %15 civarlarına kadar çıkabilmektedir. En yüksek risk, MS hastasının kuzenlerinde görülmektedir (Düzel, 2017). Birinci derece akrabalarda yaklaşık %5 risk bulunurken, monozigot ikizlerde bu oran %25-30 arasındadır. Dizigotlarda ise risk oranı %2 ile %4 arasında değişmektedir (Sawcer, 2008).

2.3. Klinik Özellikleri, Semptomlar ve Bulgular

MS hastalığının neden olduğu inflamasyon, spinal kord, beyin veya optik sinirin herhangi birinde veya birkaçında ortaya çıkabilmektedir. Bu inflamasyon, sinir sistemi ile alakalı belirti

gösterebilmektedir (Yılmaz, 2016). MS hastalığı hastaların %80'e varan büyük bir kısmında relaps ve remisyonlar (Relapsing-Remitting MS, RRMS) ile seyretmektedir (Haider, 2015). Hastalığın başlangıç evresinden itibaren şiddetli ve yıkıcı klinik gösteren birincil ilerleyen MS (PPMS), hastaların %5-10'luk bir kısmında görülebilmektedir (Storoni ve Plant, 2015; McDonald vd., 2001). 20 ile 25 yıl arasında süre kapsayan relaps-remisyon dönemini takiben, hastaların çoğu ikincil ilerleyen MS (SPMS) safhasına geçmektedir. Bu safha ilerleyici ve daha ağır seyirli nörolojik bulgular ile klinik göstermektedir (Gilgun-Sherki vd., 2004; Storoni ve Plant, 2015; McDonald vd., 2001).

Hastalığın klinik seyrine göre 4 farklı tipi tanımlanabilmektedir:

1. Ataklarla Seyreden MS (RRMS): Multipl Skleroz hastalarının yaklaşık yüzde 85'inde başlangıçta bu teşhis konmaktadır. Açıkça tanımlanmış yeni atak veya tekrarlayan bulgular görülmektedir. Akut atakları izleyen tam ya da tama yakın iyileşmeler görülebilmektedir. Bu tip MS'de enflamasyon belirgin şekildedir.

2. Birincil İlerleyici MS (PPMS): MS hastalarının yaklaşık %10'una PPMS tanısı konmaktadır. Erken nöksler veya remisyonlar olmaksızın ilerleyen formdur. Semptomların başlangıcından itibaren artarak kötüleşen nörolojik fonksiyonlar ile karakterizedir. Buna karşın arada sırada geçici iyileşmeler görülebilmektedir. PPMS formu üzerine yapılan araştırmalar sonucunda hastaların kullanılan ilaçlara daha dirençli olduğu bulgusuna varılmıştır (Goldenberg, 2012).

3. İkincil İlerleyen MS (SPMS): Bu form, önceki ataklarla seyreden gidişatını takip etmektedir. RRMS tanılı hastaların yaklaşık %50'si ikincil ilerleyici gidişata dönmektedir. Hastalığın atak ve remisyonlar ile devam ederek kötüleşmeye gidildiği dönem ve semptomların şiddeti göz önüne alınarak SPMS tanısı konulmaktadır (Yılmaz, 2016).

4. Progresif Tekrarlayan MS (PRMS) : MS hastalarının küçük bir kısmı, ilerleyici nökseden versiyonuna sahiptir. Remisyon dönemi bulunmayan ve hastalığın ilk döneminden itibaren ilerleyen semptomların artması ile hastalığın kötüleşmesi gözlenebilmektedir (Yılmaz, 2016).

Hastalarda tek bir nörolojik semptom görülebildiği gibi, bu semptomların kombinasyonları da rastlanabilmektedir (Crayton ve Rossman, 2006). Atak, akut-subakut ile başlayan, kısa zaman içerisinde maksimum düzeye erişen ve sonrasında semptom ve bulgularda çeşitli seviyelerde iyileşmenin olduğu nörolojik desiftlerdir. Hastaların çoğunda belirtiler günler içinde artış göstermektedir. Bu belirtiler 2 ile 6 hafta arasında sürmektedir ve bazen tam

bazen kısmi düzelmektedir. Ataklar için azami süre bir gündür ve iki atak arasında en az bir aylık süre bulunması gerekmektedir (Yılmaz, 2016). Atakların yaklaşık %40'ında kalıcı sekeller ortaya çıkmaktadır (Schapiro, 2006).

2.4. Duyusal Semptomlar

Duyusal semptomlar MS'un başlangıç semptonları arasında en sık rastlanandır ve hastalık boyunca hastaların %90'a varan büyük çoğunluğunda görülmektedir. Duyusal özellikleri spinotalamik, posterior kolon veya arka kök giriş lezyonlarını yansıtabilmektedir. MS dizestezi, allodini gibi pozitif duyu semptomlarına ve hipoestezi gibi negatif duyu semptomlarına sebep olmaktadır (Yılmaz, 2016).

Uyuşmalar, karıncalanmalar, rahatsız edici duylar, yanmalar gibi duyu semptomları görülebilir. Bu semptomlar aylarca sürebilmektedir. Semptomun nerede gerçekleştiği, MS lezyonu yeri ile alakalıdır (Yılmaz, 2016). Kimi durumlarda parmakta uyuşma şeklinde gerçekleşebilirken kimi zaman da bir ekstremitenin tamamında şiddetli duyu kaybı şeklinde olabilmektedir (Lublin vd., 2003; Crayton ve Rossman, 2006).

MS hastalarında en çarpıcı nöks Oppenheim'in kullanılmayan el sendromudur. Bu semptomda, hastaların üst ekstremitede seçici olarak proprioseptif duyu kaybı olabilmektedir. Bunun yanı sıra, dokunma duyu, motor ve serebellar muayene normaldir. Çoğunlukla herhangi bir girişim olmaksızın kendiliğinden iyileşme gerçekleşmektedir. Muayenede psödoatetoz görülebilmektedir. Hasta gözlerini kapattığı zaman, ellerini ve parmaklarını öne uzatılmış pozisyonda gergin olarak tutamamaktadır (Yılmaz, 2016).

MS hastalarında ağrı oranları normal toplumdakine benzer seviyededir (Svendsen vd., 2003). Fakat MS hastaları ağrıyı, normal topluma göre daha yoğun hissetmektedir ve ağrıları azaltmak için sıklıkla ağrı kesici kullanmaktadırlar (Akçay, 2017). Hissedilen yoğun ağrılar neticesinde MS hastalarının yaşam kalitesi ciddi seviyede düşüş olmaktadır (Svendsen vd., 2003). Hastaların bazılarında başın fleksiyona doğru getirilmesiyle tetiklenen medulla spinaliste yukarıdan aşağıya doğru seyreden ve servikal bölgede arka kolon tutulumunu tetikleyen, ani başlayan, kısa süreli, elektrik şoku benzeri duyumsama olan "Lhermitte belirtisi" gözlenmektedir (Schapiro 2006; Al-Araji ve Oger, 2005; Akçay, 2017). Lhermitte, 1924 tarihinde MS hastalarında boyunun öne doğru eğilmesini takiben hızlı ve kısa bir elektrik boşalımı olduğunu ifade etmiştir. Prevelansı yaklaşık %40 seviyesindedir (Al-Araji ve Oger, 2005; Kanchandani ve Howe, 1982). Her üç hastanın birinde görülmektedir. Bu bulgu, servikal posterior kolumnadaki demiyelinizan plağın aksonu komprese etmesine bağlı olmaktadır

(Yılmaz, 2016). Lhermite bulgusu ile manyetik rezonans görüntüleme (MRG) görülen intramedüller servikal spinal kord patolojileri arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Lhermitte bulgusu diğer servikal patolojilerde de görüldüğü için MS için patognomik değildir (Al-Araji ve Oger, 2005; Gutrecht vd., 1993). Bunun yanı sıra bu bulgu, subakut kombine spinal dejenerasyon, boyun travması, radyasyon miyeliti veya herniyasyona uğramış servikal diskopati durumlarında görülebilmektedir (Akçay, 2017).

MS hastalarında rölatif olarak nadir olan trigeminal nevralji (TGN), bir diğer ağrı sendromudur. Bilateral trigeminal nevralji, MS için patognomik olarak kabul edilmektedir (Yılmaz, 2016; Akçay, 2017). MS hastalığındaki TGN, beşinci kraniyal sinirin nükleusundaki plağa veya beyin sapındaki liflerin etkilenmesine bağlı olmaktadır (Schapiro, 2006; Stenager vd., 1995). Tipik olarak tek taraflı, aralıklı oluşan ve genellikle trigeminal sinirin ikinci ve üçüncü divizyonunu etkileyen elektrik çarparmış gibi yoğun ağrı şeklindedir ve diş fırçalama, sıcak veya soğuk içecekler tüketme gibi çeşitli şekillerde tetiklenebilmektedir (Akçay, 2017).

2.5. Motor Semptomlar

Motor semptomlar ve özürlülük, kortikospinal ve kortikobulber traktusların tutulumu, anormal refleksler ve duygudurum bozuklukları gibi belirtiler eşliğinde zuhur etmektedir. Süreğen veya akut şekilde ilerleyebilmektedir ve çoğunlukla diğer belirtilerle birlikte görülmektedir (Yılmaz, 2016). Hastalarda kaslarda kuvvet kaybıyla ortaya çıkan kuadriparezi, paraparezi, hemiparezi, bir ekstremitede istenç zayıflığı çoklukla görülen belirtilerdir (Miller vd., 2008). Hastalığın ilerleyen süreçlerinde motor nöronlarda kayıplar belirlemektedir (Nicholas ve Rashid, 2013; Lucchinetti vd., 2000). Kortikospinal yol tutulumu oranı hastalığın başlarında %32-41 iken ilerleyen dönemlerde bu oranın %62'ye kadar çıktığı görülmektedir (Yılmaz, 2016). Bu durumdan bacaklar kollardan daha fazla etkilenmektedir. Derin tendon reflekslerinde artışla beraber patolojik reflekslerde görülmektedir (Karabudak, 2013). Kortikal ve subkortikal yolların etkilenmesi ve limbik sistem tutulumu yaşayan hastalarda kognitif işlev bozuklukları saptanabilmektedir (Ak, 2008; Lassmann, 2013).

Bilhassa uzun zamandır hasta olan bireylerde mesanede işlev bozukluğu ve gastrointestinal sistem sorunları hemen hemen her hastada saptanmaktadır (Nicholas ve Rashid, 2013; Lassmann, 2013). Omurilik tutulum bulguları ve ürolojik problemleri olan hasta popülasyonunun yalnızca % 25'inin bağırsak fonksiyonları normal çalışmaktadır. Bu hastaların %36'sı kabızlık, %30'u ise 3 ayda bir kez gaita inkontinansı yaşamaktadır (Chia vd., 1995; Hinds vd., 1990). Hinds ve arkadaşlarının (1990) yapmış oldukları çalışmalarda da aynı oranlar

görülmektedir. 10.000 MS hastası üzerinde çalışan Marrie ve arkadaşları hastalarda %80 oranında bağırsak veya mesane semptomları tanımlamışlardır (Marrie vd., 2007).

Altı aylık takip süresi boyunca hastaların %64'ünde idrar yolu enfeksiyonu bulgularına saptanmıştır. Bu durumun da toplumdaki kadın nüfusuna oranı, yaklaşık olarak 6 katı kadar büyük bir orandır. Cinsiyet, hastalık süresi ve yüksek özürlülük oranı ile ürolojik fonksiyon bozukluğu görülme oranı arasında pozitif yönde doğru orantı görülmektedir (Akçay, 2017). Klinik olarak, alt ekstremitelerde zaaf ve spastisitesi olan hastalarda otonom tutulum ihtimali artmaktadır. Radyolojik çalışmaların sonucunda, pontin tutulumu olanlarda detrusor hiporefleksi sık sık meydana gelirken detrusor-sfinkter dissinerjisi spinal kord lezyonlarında artış görülmektedir (Araki vd., 2003).

MS hastalarında cinsel fonksiyonlarda bozukluklar sıkça görülmektedir. MS tanısından 2 ile 5 yıl arasında değişen süreçte erkek hastaların %50'sinin kadın hastaların %14'ünün cinsel fonksiyonlarında bozulmalar Norveç'te yapılan araştırmalar sonucunda tespit edilmiştir (Nortvedt vd., 2007). Erkek hastalar genellikle ereksiyon olmakta ve ereksiyonu sürdürmekte, kadın hastalar ise orgazma ulaşmakta sorun yaşamaktadır. Bu problemleri yaşayan MS hastalarının kullandığı ilaçların kontrol edilmesi gerekmektedir (Akçay, 2017).

MS hastalığının erken aşamasında kasların şiddetli derecede kasılı halde kalması görülmeyebilir fakat ilerleyen zamanlarda yaklaşık %70 oranında spastisite saptanabilmektedir. Hastalığın nüksetmesi durumunda stres seviyesinde ve günün farklı dilimlerinde spastisinin şiddetinde değişkenlik olmaktadır. Spastisitenin sıklaşma potansiyelinin etkenleri arasında böbrek taşları, bağırsak sorunları, pnömoni, idrar yolu rahatsızlıkları, menstruasyon, yara yeri enfeksiyonları, ısı farklılığı, yorgunluk, postür ve içe doğru uzayan tırnaklar gösterilebilmektedir. Bazı hastalarda spastisitenin artması interferon tedavisinden sonraki dönemde sitokinlerin direk etkisi ile veya nöronal uyarılabilirliğe etkileri sebebiyle gerçekleşmektedir. Kalça adduktor kaslarındaki kasılmalar, sfinkter problemlere ve cinsel fonksiyonlarda bozulmaya yol açmaktadır (Yılmaz, 2016). MS hastalarında kas atforisi bulgusunun görülmesi beklenmemektedir fakat ileri dönem immobil hastalarda alt ve üst ekstremitelerde kas küçülmesine sebebiyet verebilmektedir (McDonnell, 2007).

2.6. Görsel Belirti ve Bulgular

MS'de başlangıç semptomları arasında ağrı ve tek taraflı baş ağrısı ile karakterize optik nörit sıkça görülebilmektedir. Akut-subakut görme kaybı ve ağrı ile birlikte ortaya çıkmaktadır (Yılmaz, 2016).

Görme fonksiyonlarında azalma ve görme alanında kayıp, hastaların %95'e varan büyük çoğunluğunda tek taraflı başlamaktadır ve kısa zaman içerisinde maksimum şiddete ulaşmaktadır. Süreç, tam görme kaybına kadar ilerleyebilmektedir. Buna karşın, hastadan hastaya değişkenlik göstermekle birlikte, haftalar içerisinde iyileşme süreci başlayabilmektedir ve bu süreç aylarca devam edebilmektedir. Şiddetle görme kayıplarında dahi tam ve/veya tama yakın düzelmeler olabilmektedir.

Bazen görme fonksiyonlarındaki bozulma hafif olmaktadır ve görme kaybı tam olmamaktadır. Bunun beraberinde görme işlevlerinde tek taraflı bulanıklaşma, santral, parasantral veya sentrocekal skotomlar olabilmektedir. Renkli görme bozukluğu oluşabilmektedir (Yılmaz, 2016).

Hastalarda ışık hassasiyetine neden olabilmektedir ve göz etrafında ağrı meydana gelmektedir. Bu ağrılar göz hareketleri ile belirginleşmektedir. Akut lezyonlarda optik diskte soluklaşma veya florid papillit saptanabilmektedir. Hastaların yaklaşık %5'inde sinir başındaki inflamasyon, disk şişmesine yol açmaktadır İnflamasyon retrobulber ise fundus başlangıçta normaldir.İltihap çözüldükçe disk genellikle soluktur ve temporaldedir. Temporal solukluk, makülopapüler bölgedeki demiyelinizasyona bağlı olarak değişkenlik gösterir. Çoğunlukla dört ile altı hafta sonra gelişmektedir. İpsilateral Marcus Gunn pupili saptanabilmektedir (Yılmaz, 2016).

Hiçbir görme fonksiyonu bozukluğu veya muayene bulgusu olmadan da subklinik optik sinir etkilenimi olabilmektedir. Görsel uyarılmış potansiyeller incelemesi sonucunda latans uzaması saptanabilmektedir (Yılmaz, 2016). Görme sinirinin iltihabının iyileşme süresini tahmin etmek oldukça zordur. Hastaların büyük çoğunluğunda 6 hafta içinde iyileşme gerçekleşirken bu süreç 12 aya kadar uzayabilmektedir (McDonnell, 2007; Noseworthy vd., 2000).

Optik sinir demiyelinizasyonuna özgü olmamakla birlikte optik nöropatide MS'e bağlı olarak "Uhthoff fenomeni" görülebilmektedir. Hastalar egzersiz sırasında veya sıcağa maruz kaldıklarında tam görme kaybına varan görme bozukluklarından rahatsızlık duymaktadırlar. Soğuma ile bu rahatsızlıklar geçmektedir. Örneğin banyo sırasında meydana gelen görme kaybı gibi sıcağa bağlı olan bu rahatsızlıklar, Uhthoff fenomeni demiyelinize sinirde iletimin sıcaklık sebebiyle bloğa uğraması ile ilişkilendirilmektedir.

"Pulfrich bulgusu", optik sinir demiyelinizasyonunda görülen bir diğer fenomendir. Derinlik hissinin kaybolmasına sebebiyet vermektedir. Hastalar his kaybı sonucunda, düz

çizgide yol alan nesnelere eliptik şekilde hareket ediyormuş gibi algılanmaktadır. Bu algının sebebi, optik sinirde iletimin diğerine göre yavaş olmasına bağlanmaktadır (Yılmaz, 2016).

Göz hareket bozukluklarında nistagmus, en sık rastlanan bozukluk olarak karşımıza çıkmaktadır. Gözlerin bir tarafa doğru hareketinin yavaş bir hızla gerçekleşirken, aksi istikamete daha hızlı bir hareket yapması sışrama (jerk) nistagmusudur ve sıklıkla saptanmaktadır. Bunun yanı sıra görsel ve serebellar bozukluğu olan MS hastalarında pandüler nistagmus görülebilmektedir. Çift görme, görme yolları ile ilgili bir diğer belirtidir. Çift görme, beyin sapında III., VI. ve bazen IV. kraniyal sinirin etkilenmesi sonucu meydana gelmektedir.

İnternükleer oftalmopleji (INO), beyin sapında medial longitudinal fasikül (MLF) hasarı yüzünden ortaya çıkan ender bir durumdur ve özellikle genç yaşlarda görüldüğü durumlarda MS'in ayırt edici bir bulgusu olmaktadır. Bilateral INO, MS hastalarında sıkça görülür. Lezyon tarafındaki gözde adduksiyon kısıtlılığı ve abduksiyon yapan diğer gözde dissosiyasyon nistagmus ile ayırtkanlaşmaktadır (Mengi vd., 2021; Yılmaz, 2016). Lezyon çoğunlukla pons veya orta beyinde olmaktadır. Pontin paramedian retiküler formasyonun ipsilateral abduksiyon nükleusu ve kontrateral üçüncü kraniyal sinir nükleusunun bağlantısını engellemektedir (McDonnell, 2007; Noseworthy vd., 2000). MS hastalarında az rastlanmakla beraber gözlerde vertikal kayma ile ilerleyen skew deviasyon görülebilmektedir (Yılmaz, 2016).

2.7. Tanı Kriterleri

MS hastalığı tanısında 1965 yılında Schumacher ve arkadaşları tarafından oluşturulan kriterler hâlen kısmi olarak geçerliliğini korumaktadır:

- MS başlangıç yaşı 10 ile 50 arasında değişmektedir.
- Tanı koymak için SSS'ye ait nesnel nörolojik belirtilerden yararlanılır.
- Bu nörolojik bulgular en az iki ayrı bölgeye ait olmalıdır.
- Hastadaki nörolojik bulgular en az 6 ay devam etmelidir ya da hastada en az 30 gün arayla görülen ve her biri en az bir gün süren en az 2 atak anamnezi olmalıdır.
- MS tanısı kesinlikle bir nöroloji uzmanı tarafından konulmalıdır.
- Klinik tablo, başka bir nörolojik hastalık tanısı ile açıklanamamalıdır.

1983 yılında Poser ve arkadaşları tarafından daha kapsamlı fakat daha kompleks kriterler ortaya atılmıştır. 2001 yılında ise McDonald ve ark. tarafından yeni tanı kriterleri ortaya konmuştur. Bu kriterler, 2008 yılında revize edilmiştir. Yapılan çalışmalar neticesinde farklı tanı kriterleri

veya revizyon önerileri bulunsa da günümüzde geçerliğini koruyan ve klinik pratikte uygulanmaya devam eden tanı kriterleri bunlardır. MS hastalığının tanısındaki esas prensip, SSS içindeki lezyonların ve neden olduğu klinik tablonun zamanda ve alanda yayılımının gösterilmesi ve yakın özelliklere sahip alternatif hastalıkların klinik ve/veya inceleme yöntemleri ile ayrıştırılmasıdır (McDonald, 2001). Bazı vakalarda MS tanısı klinik ve laboratuvar bulguları ile rahatlıkla konulabilmektedir fakat bazı olgularda tanıyı koymak oldukça güç olmaktadır. Örneğin KİS döneminde ve atipik klinik ve MRG özelliklerine sahip olgularda tanı koymakta zorluk yaşanmaktadır. Bu olgularda tanı klinik ve radyolojik takip neticesinde konulmaktadır. MS olarak kabul edilmeyen “radyolojik izole sendrom”, 5 yıl içinde hastaların yaklaşık %30’unda MS hastalığı da görüldüğü için bu hastalarda klinik ve radyolojik takip önerilmektedir. Tanı kriterleri oluşturmaya yönelik çalışmaların hâlen devam etmesinin sebebi kesin MS tanısını koymayı sağlayacak patognomonik bir klinik veya laboratuvar bulgu olmamasıdır. MS tanısı ilk kez 1965 yılında Schumacher paneli ile belirlenmiştir. Bu kriterler, klinik özellikler temelinde belirlenmiştir ve geliştirilen tüm klinik tanı kriterlerinin temeli niteliğindedir. Tanıdaki temel prensip, SSS’deki hastalığın klinik olarak zamanda ve alanda yayılımının gösterilmesidir. 1983 yılında Poser ve arkadaşları tarafından ortaya konulan daha kapsamlı tanı kriterleri, Schumacher kriterinin yerini almıştır ve uzun süre MS tanısında kullanılmıştır. Poser kriterlerinde laboratuvar verileri tanının bir bileşenidir. Temel laboratuvar kanıt beyin omurilik sıvısında (BOS) oligoklonal band (OKB) varlığı ise de MRG ve uyandırılmış potansiyeller de paraklinik kanıt olarak değerlendirilmiştir. Poser kriterlerine göre dört farklı tanı kategorisi tanımlanmıştır. Bu kategoriler klinik olarak kesin MS, laboratuvar destekli kesin MS, klinik olarak olası MS ve laboratuvar destekli olası MS’dir.

2001 yılında McDonald öncülüğünde gerçekleşen bir uluslararası panelde MRG’nin katkısı artırılarak, uyandırılmış potansiyellerden görsel uyandırılmış potansiyeller (VEP) ön plana çıkarılarak ve ilerleyici MS tanı kriterleri eklenerek yeni tanı kriterleri geliştirilmiş ve yayınlanmıştır. Bu kriterler, McDonald kriterleri olarak isimlendirilmiştir. BOS bulgularının tanıya katkısı korunarak devam etmiştir. Bunun yanı sıra OKB pozitifliği ve immunglobulin G (IgG) indeks yüksekliği, tanıyı destekleyici BOS bulgusu olarak kabul edilmiştir.

Bu bulgular neticesinde, ilk atakta bile MS tanısını koyabilme imkanı oluşmuştur. 2001 yılında McDonald kriterleri hastaları MS, olası MS ve MS dışı olmak üzere 3 kategoriye ayırmıştır. Sonraki 4 yılda kriterlerle ilgili kanıta dayalı veriler analiz edilerek yeni bir revizyon yapılmıştır. Bu revizyonda kriterlerin temel özellikleri korunmuştur. Özellikle görüntüleme ve

BOS ile ilgili yorumlamayı güçleştirici veya yanlış yorumlamaya neden olan özellikler sadeleştirilmiştir.

2010 yılında yapılan revizyon ile 2001-2005 yılında belirtilen McDonald kriterlerinin özgülüğü korunmuştur. Bununla beraber bu kriterlerin duyarlılığı artırılmış ve zamanda ve mekanda yayılım kriterleri basitleştirilmiştir. Fakat bu basitleştirme ve kriterlerin daha az kısıtlayıcı olmasının özgüllükten ödün verilebileceği ve aşırı tanılamaya neden olabileceği endişesi ortaya konmuştur.

Bunun yanı sıra çocuklar, Asyalılar, Latinler gibi farklı toplumlarda da aynı duyarlılık ve özgülüğü göstereceği konusunda da belirsizlik oluşmuş ve bu gruplar için ilave çalışmalara gereksinim duyulduğu belirtilmiştir. Yeni veriler ve gelişen teknolojiler eşliğinde “Multipl Sklerozda Klinik Araştırmalara İlişkin Uluslararası Danışma Komitesi” 2016 ve 2017’de 2 kez toplanmıştır. Bunun sonucunda McDonald 2010 kriterlerini güncellemiş ve 2017 revizyonu yayınlanmıştır.

Panelde 2010 McDonald kriterlerinde büyük bir değişiklik yapılmamıştır. 2017 revizyonunda yapılan değişiklik sonucunda, MRG alanda yayılım kriterlerine kortikal lezyonlar jukstakortikal lezyonların eşdeğeri olarak girmiştir. Alanda yayılım kriterlerinde infratentorial ve spinal lezyonlar için ve zamanda yayılım kriterlerinde kontrastlanan lezyonlar için semptomatik-aseptomatik ayrımı ortadan kaldırılmıştır.

İlaveten, BOS’da OKB varlığı, zamanda yayılım kriterine alternatif kriter olarak yer bulmuştur. Birincil ilerleyen MS tanısında da lezyonların semptomatik-aseptomatik ayrımı kaldırılmıştır. Fakat 2017 revizyonunda da optik nörit (ON) ile başvuran hastalarda optik sinirdeki lezyonlar yeterince delil bulunmaması sebebi ile değerlendirme dışı tutulmuştur.

2017’de gerçekleşen panelde ayrıca, tanı konduğunda hastalığın geçmiş yıldaki seyrini değerlendirilerek hastalık tipi (RR, birincil ilerleyen, ikinci ilerleyen) ve aktif ya da inaktif olduğunun belirlenmesini ve bir periyot içinde yeniden değerlendirme yapılması önerilmiştir. 2017 revizyonunda da, hastanın özellikleri kriterleri tam olarak karşılıyorsa ve klinik presentasyon için daha iyi bir izahı yok ise tanı “MS” olarak kabul edilmeye devam edilmiştir.

“Olası MS” tanısı, bulguların MS’u düşündürdüğü fakat kriterleri tam olarak karşılamadığı durumda yapılmaktadır. Eğer klinik durumu daha iyi açıklanabilen bir hastalık tanısı içeriyorsa “MS değil” tanısı konmaktadır. Panel, “olası MS” kategorisine atıpkı prezentasyonlu olguların dahil edilmesini tartışmasına rağmen bu konuda görüş birliği

oluşmamıştır ve bu olgulara daha çok odaklanmış çalışmalara ihtiyaç olduğuna karar verilmiştir.

Panelde radyolojik izole sendromu da ele alınmıştır. Bu sendromun şimdilik hastalık olarak tanımlanmaması, ancak tipik KİS ortaya çıkarsa ve beraberinde mekanda ve zamanda yayılım kriterlerini karşılayan MRG bulguları yer alıyorsa MS tanısı konulması önerilmiştir. Radyolojik izole sendromu olan ve buna ilaveten BOS'da-spesifik OKB saptanan kişilerde MS tanısı konulması incelenmiştir, fakat bu fikrin yeterince destek bulmadığı bildirilmiştir.

Panel, 2010-2017 yılında yapılan çalışmaları değerlendirdiğinde, bu kriterlerin Asya, Ortadoğu ve Latin topluluklarında kullanılamayacağını gösteren bir ibare olmadığı kanısına varmıştır. Buna rağmen 2017 kriterlerini uygularken MS'in daha nadir fakat nöromiyelitis optikanın, MS ile karışabilecek enfeksiyöz hastalıkların ve beslenme eksikliklerinin daha fazla görüldüğü bu topluluklarda MS tanısı koyarken daha temkinli davranılmasını önermişlerdir. 2010 kriterlerinin özellikle 10 yaşından büyük çocuklarda kullanımının uygun olduğunu belirten birçok çalışma olmakla birlikte, panel 2017 kriterlerinin ADEM kliniği ile başvuran çocuklara uygulanmamasını önermektedir.

Bu kriterlerin 60 yaş üstü hastalarda da dikkatli kullanılması önerilmiştir. Mekanda ve zamanda yayılımı göstermek için ilave bir teste ihtiyaç duyulmamaktadır fakat beyin MRG tüm hastalara yapılmalıdır. Tanıyı destekleyecek yetersiz klinik ve MR bulguları olan kişilerde, KİS olmayanlarda, atipik özellikleri olan hastalarda ilaveten spinal kord MRG ve BOS tetkiki yapılmalıdır.

Öyküdeki atağa ait dökümanite edilmiş objektif nörolojik bulgular yoksa öykü enflamatuvar demyelinizan olaya ait tipik semptom ve klinik gelişim özelliklerini içermelidir. Bu tetkikler yapılamadıysa ya da negatifse MS tanısı koymadan önce dikkatli olunmalı ve alternatif tanıların olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Objektif nörolojik belirtiler eşliğinde konulmuş klinik tanı en güvenilir olanıdır(Efendi ve Kuşçu, 2018).

Ancak en az bir atak objektif bulgularla desteklenmelidir. Objektif kanıtların yokluğunda dikkatli olunmalıdır. 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(Efendi ve Kuşçu, 2018).

Asya, Ortadoğu ve Latin topluluklarında 2010 tanı kriterlerinin kullanılmayacağını gösteren bir veri olmadığı kanaatine varmıştır. Fakat yine de 2017 yılında tanı kriterlerini revize edilerek MS'in daha nadir fakat NMO'nun, MS ile karışabilecek enfeksiyöz hastalıkların ve beslenme yetersizliklerinin daha sık görüldüğü bu topluluklarda MS tanısı koyarken daha dikkatli davranılmasını önermişlerdir. (Efendi ve Kuşçu, 2018).

2017 Tanı Kriterleri şu şekilde revize edilmiştir:

Tablo 2.7. 2017 Revize McDonald Kriterleri

Atak	Objektif klinik bulgulu lezyon sayısı	MS tanısı için gerekli ek veri
≥2 atak	≥2	Yok ^a
≥2 atak	1+ öyküde başka bir alanda ki lezyona ait atak ^b	Yok ^a
≥2 atak	1	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ^c ile mekanda yayılımın gösterilmesi
1 atak	≥2	Ek bir klinik atak veya MRG ^d ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKBe 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
Sinsi progresyon	1 yıl klinik progresyon (retrospektif veya prospektif, ataktan bağımsız olarak)	Aşağıdakilerin 2'si <ul style="list-style-type: none"> MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal veya infratentoryal) alanlarda ≥1 lezyon Spinal kordda ≥2 lezyon BOS-spesifik OKB varlığı
<p>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 yapılmadıysa ya da negatifse MS tanısı koymadan önce dikkat edilmeli ve alternatif tanılar göz önünde bulundurulmalıdır.</p> <p>b : Atak için objektif nörolojik bulgular temelinde konulmuş klinik tanı en güveniliridir. Öyküdeki atağa ait dökümanente edilmiş objektif nörolojik bulgular yoksa, öykü enflamatuvar demyelinizan olaya ait tipik semptom ve klinik gelişim özelliklerini içermelidir. Ancak en az bir atak objektif bulgularla desteklenmelidir. Objektif kanıtların yokluğunda dikkatli olunmalıdır.</p>		

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

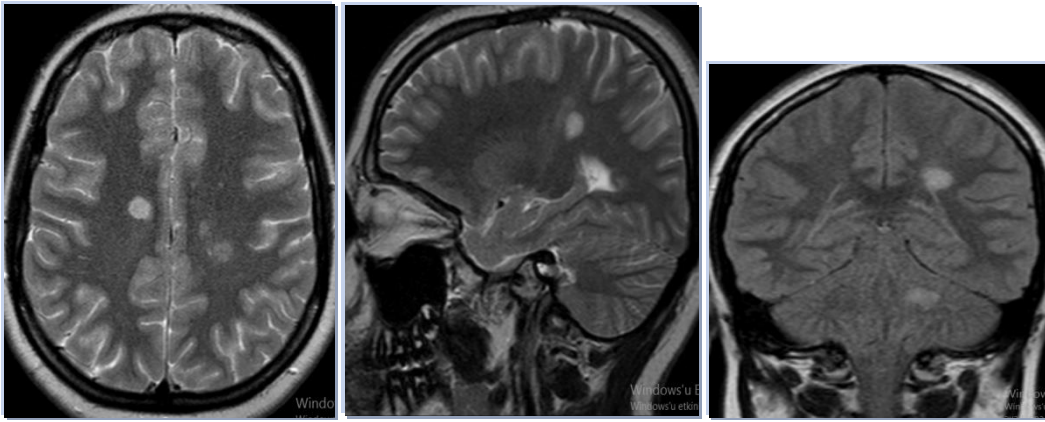
d : MRG'de zamanda yayılım; herhangi bir zamanda çekilen MRG'de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların aynı anda bulunması veya takip MRG'sinde ilk MRG (çekildiği zamandan bağımsız olarak) referans alındığında yeni bir T2 hiperintens lezyonun ya da kontrast tutan lezyonun olması.

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



Şekil 2.7. Aksial - sagittal T₂ ve coronal flair kesitte beyin MRG'de jukstakortikal, periventriküler ve infratentoryal demiyelinizan lezyonların hiperintens görünümü

2.8. Ayırıcı Tanı

MS için halen net bir tanı testi bulunmamasından dolayı bir dışlama tanısıdır. MS'e benzer semptomlar gösteren hastalıklar, kapsamlı öykü ve nörolojik muayene ile detaylı görüntüleme metotları ve laboratuvar incelemeleri ile dışlanabilmektedir (Düzel, 2017).

2.9. Genetik Faktörler

Charcot'nun 1860'lı yıllarda "*sclérose en plaques*" adı ile kliniğinde tanımladığı demiyelinizan tür olan MS hastalığının keşfinden bu yana 150 yıl geçmiş olmasına rağmen patofizyolojisi hâlen tam olarak bilinmemektedir (Gilgun-Sherki, Melamed, ve Offen, 2004; Lassmann H., 2013; Pappalardo, Patti, Reggio, ve Guglielmino, 2004; Storoni ve Plant, 2015). MS hastalığı etiolojisinde çevresel, viral, genetik ve immünolojik faktörlerin etkili olduğu düşünülen, kompleks ve multifaktöriyel bir hastalık olarak bilinmektedir (Brück vd., 2003).

Genetik ve çevresel etkenler arasında kompleks bir ilişki bulunmakla birlikte, tanımlanan tek bir gen veya çevresel bir etken mevcut değildir (Ron ve Kahana, 2010). Bazı ırklarda MS

prevalansının daha yüksek olması, ikizlerde birlikteliğin fazla olması ve MS hastalarının birinci derece akrabalarında MS'in görülme yüzdesinin yüksek olması gibi bulgular genetik faktörlerin önemini artırmıştır. MS çoğunlukla beyaz 6 ırkta görülmektedir (Düzel, 2017). Asya kökenli popülasyonlarda ve siyah ırkta görülme olasılığının istatistiksel olarak diğer ırklara göre düşük olduğu bilinmektedir (Merritt, 2010). MS hastalarının yaklaşık %20'sinde ailesel faktörlerin etkisi tespit edilmiştir. Hastaların kardeşleri risk grubunun başında bulunmaktadır (Düzel, 2017). MS hastalığının ikizlerde görülme oranı tek yumurta ikizlerinde %20-30 iken, çift yumurta ikizlerinde bu oranın %3-5'e düştüğü saptanmıştır (Tienari vd., 2006). İkizler üzerine yapılan araştırmalarda birlikteliğin mono ve dizigotik ikizlerde aynı olmaması, MS'in poligenik bir hastalık olduğunu düşündürmektedir (Sadiq ve Miller, 1995).

Genetik faktörlerle bağlantılı olduğunu düşündüren diğer bulgu, hastaların bazı histokompatibilite antijeni (HLA) tipleri ile ilişkisi olduğu bilinmektedir (Düzel, 2017). Yapılan araştırmalara göre bu konudaki en güçlü bağlantı 6. kromozomdaki DR bölgesi olarak gösterilmiştir. HLA haplotiplerinden HLA DR2 (Human Leukocyte Antigen - antigen D Related), MS'e yakalanma riskini DR3, B7 ve A3 ün arttırdığına yönelik bazı çalışmalar bulunmaktadır. Hastalık riskinin 3-5 kat artmasında bu haplotiplerden bir tanesinin bile bulunmasının etkili olacağı bilinmektedir (Düzel, 2017).

Kesinleşmemiş olsa da bu genlerin çoğunun T hücrelerinin çoğalması, farklılaşma ve olgunlaşma gibi çeşitli immunolojik olaylarda görev yaptığı öngörülmektedir (Dyment vd., 2004; Sotgiu vd., 2002). Yapılan asosiyasyon çalışmalarında sınıf II doku grubu kompleksi allelleri DR15 ve DQ6 ile aynı bağlantı grubu içerisinde TNF- alfa'yı kodlayan gen arasında bir ilişki bulunduğu gözlemlenmiştir (Barcellos vd., 2006).

Mevcut bulgular MS'e yatkın 50 civarında genin olduğunu düşündürmektedir (Kürtüncü ve Eraksoy, 2008). 2007 yılında, HLA bölgesi dışında IL-2RA (interlökin-2 reseptör alfa) ve IL-7RA (interlökin-7 reseptör alfa) bölgeleriyle multipl skleroz etyopatogenezi arasında ilişki olduğunu bildiren araştırmalar tedavi gelişimi bakımından umut verici olmaktadır (Arizmendi-Vargas vd., 2011).

Hastalarda yeni sekans analiz yöntemlerinin gelişmesiyle yapılan genom boyu bağlantı araştırmaları genome-wide association studies (GWAS) MS ile ilgili çok sayıda lokus ve gen saptamıştır. Bu araştırmalar genetiğin MS'e yatkınlık oluşturduğunu kanıtlamaktadır (Düzel, 2017). Bu araştırmalarda iyi tanımlanmış olanlar; CD6, CD25, CD40, CD226, Ctypelectin domain family member 16 A (CLEC16A), glypican 5 (GPC5), CD58, ectopic viral integration

site 5 (EVI5), tyrosinekinase 2 (TYK2) ve tumornecrosis faktör receptorsuperfamilymember 1A (TNFRSF1A) olarak belirtilmiştir (Lin vd., 2012).

2.10. Enfeksiyonlar

MS hastalığının ortaya çıkmasında genetik faktörlere ilaveten çevresel faktörler de etkili olabilmektedir. Bakteriyel ve daha sıklıkla viral enfeksiyonlar çevresel faktörlere örnek gösterilebilir. MS hastalığıyla ilişkili olarak üzerinde en çok araştırılma yapılan virüsler HerpesSimplex, HTLV (humanlenfotropik virüs) 1, HHV (humanherpes virüs) 6, Epstein- Barr virüs, kızamık, korona virüs, paramiksovirus, parainfluenza, retrovirüs gibi virüslerdir (Düzel, 2017). Bu çevresel faktörlerin MS atağının başlamasında etkili olabileceği ve atakları provoke edebileceği düşünülmektedir(Cook, 2006; Gay, 2007).

Birçok virüsün demiyelinizan ensefalomyelit ile alakalı olduğu viral modeli gözlem ile desteklemektedir. (Kurtzke ve Hyllested, 1979; Gilden, 2005).Human herpes virüs 6 (HHV6), klamidyia pnemoniae ve endojen retrovirüsler üzerine yapılan araştırmalar, bu virüslerin MS hastalığı ile bağlantılı olduğunu gösterememiştir (Giovanni ve Cutter, 2006). Bunun yanı sıra, güçlü bulgularla desteklenen patojen, Epstein-Barr Virüs (EBV) olmuştur (Akçay, 2017).

Epstein-Barr virüs, enfeksiyöz mononükleoz (IM), lenfoma ve nazofarinks karsinomu ile bağlantılıdır. Erişken hastaların bir kısmı EBV ile enfektedir. Bunun yanı sıra, IM ve MS adolesanlar ve genç erişkinlerde gözükmektedir. MS hastalığının coğrafi enlem özellikleri, enfeksiyon mononükleozda da görülmektedir(Warner ve Carp, 1981). IM’de olduğu gibi EBV’e geç dönemde yakalanmak, MS gelişim riski ile alakalı iken MS prevalansı az olan Asya bölgesinde olduğu gibi erken yaşlarda virüs ile enfekte olmak MS riskini arttırmadığı gözükmektedir (Akçay, 2017).MS riskinin, yüksek serum EBV nükleer antijen-1 (EBNA-1) ile de bağlantılı olduğu bulunmuştur (Levin vd., 2003).

Yapılan epidemiyolojik ve serolojik çalışmalar, Epstein-Barr virüsün MS hastalığına yatkınlıkta etkin rolünün olduğunu desteklemektedir. Hijyen hipotezine göre erken çocukluk döneminde aşırı patojenle temas halinde olmanın immünolojik profili MS hastalığına karşı koruyucu yönde geliştirmektedir. EBV salt olarak bu hipotezi açıklamaya yeterli olmamaktadır (Akçay, 2017).Bunun beraberinde EBV açısından seronegatif olanlarda bu seronegativite sürdüğü sürece, MS gelişim riski düşük olmaktadır(Ascherio, 2007). Diğer açıdan enfekte olan ve IM geliştiren kişilerde MS gelişim riski daha yüksek olmaktadır (Thacker vd., 2006). Hijyen hipotenizine göre EBV varyantı iyi hijyenin MS hastalığından koruyucu yönündedir. (Ascherio ve Munger, 2007). Aloisi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar MS hastalığı gösteren kişilerde

meninkslerde lenfoid folikül varlığını göstermektedir(Serafini vd., 2007). Bu yapı plazma hücreleri ve bol sayıda B hücreleri ile EBV enfeksiyon delilleri içermektedir (Akçay, 2017).

B hücre düzen bozukluğu, ataklı yineleyici hastalarda anti-CD20 antikorunun etkili olduğunu göstermektedir (Hauser vd., 2008). Bunun sayesinde EBV ve MS ilişkisinin B hücre disregülasyonu açısından daha ileri düzeyde değerlendirilmesi kritik görünmektedir (Akçay, 2017).

İn vitro çalışmalar, Epstein-Barr virüs proteinleri ile miyelin bazik proteini (MBP) arasında ortak özellikleri olan aminoasit gruplarının olduğunu ve EBV'ye karşı gösterilen immün reaksiyonun çapraz etkileşim ile miyelinlere karşı da sergilenebileceğini kanıtlamaktadır (Akçay, 2017).Genetik bağlamda yatkın hastalarda, uygun şartlar altında bunun gibi otoreaksiyonlar için sınır değer düşük olabilmektedir. Örnek olarak EBV'ye immün reaksiyon, vitamin D ile düzenleniyor olabilmesine karşın, suboptimal D vitamini düzeyleri otoreaktif T hücrelerinin aktivasyonuna yol açabilmektedir (Holmøy, 2008). Epstein-Barr Virüs veya diğer mikrobiyal tetikleyici ajanların kesin olarak kanıtlanamamaktadır. Bununla birlikte pek çok türde infeksiyöz ajanlar MS'de inflamatuvar sürecin başlamasında rol alabilmektedir (Akçay, 2017).

2.11. D Vitamini Eksikliği

MS hastalığı için risk faktörlerinden biri olan D vitamini yetersizliği, hastalık insidansının ekvatorndan kutup bölgelere doğru gidildiğinde artmasına neden olmaktadır. D vitamini ana kaynağı ultraviyole dalgalarıdır. Ultraviyole dalgalar (UVB) ile enlemler arasındaki ilişki sebebiyle, D vitamini eksikliği MS hastalığıyla birlikte incelenmektedir. Yapılan çalışmalar, D vitamini ve MS ilişkisinin, hastalığın şeyri üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, D vitamini eksikliğin MS hastalığı için kayda değer düzeyde risk faktörü olduğunu desteklemektedir (Cantorna, 2006). İmmün patogenez ile ilintili proinflamatuvar sitokin hakimiyeti ve bozulmuş bağışıklık düzenleyici mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır (Stinissen vd., 1997).

2.12. Tütün Tüketimi

MS'e yatkınlık ile tütün mamülleri tüketimi arasında $\alpha = 0.001$ önem seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($p < 0.001$) (Ascherio ve Munger, 2007). Tütün mamulü kullanımı ayrıca ikincil ilerleyicifaza geçişle de alakalıdır (Hernán vd., 2005). Sigara içmek, MS'in akut kötüleşmesini kolaylaştırıcı bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır

(Courville vd., 1964). Tütün tüketimi sebebiyle alınan toksinler, enfeksiyon gibi çevresel faktörlerin MS hastalığını değişik düzeylerde etkilemektedir (Akçay, 2017).

2.13. İmmünpatogenez

Multipl skleroz, immün sistem aracılı demiyelinizan ve nörodejeneratif bir merkezi sinir sistemi hastalığıdır. Farklı yollar ve moleküller tarafından oluşturulan immün bir atağa bağlı olarak miyelin hasarlandığı ve buna bağlı nöronal etkilenme ile neticelenen bir hastalıktır (Düzel, 2017). MS hastalarında miyelinoligodendrositglikoprotein (MOG), miyelinbasic protein (MBP) ve proteolipit protein (PLP) gibi çeşitli miyelin antijenlerine karşı reaksiyon gösteren otoreaktif T hücreler ve otoantikorlar saptanmaktadır (Sotgiu vd., 2002). Hastalık patogenezinde aktive olan immün mekanizmaların Thelper 1 (Th1) yönündeki farklılaşmanın beraberinde Th17, regülatuar T (Treg) ve B lenfosit hücreleri ve sitokinleri de kapsamaktadır (Kasper vd., 2010). Bu konu üzerine araştırma yapanların çoğunluğu, MS hastalığını bir CD4(+) Th1 ilişkili enflamatuvar - demiyelinizan hastalık olarak nitelendirmektedir (Hafler, 2004) (Şekil 6.5).

T yardımcı hücrelerinin Th1, Th2, Th17, CD8+ sitotoksik gibi alt tipleri bulunmaktadır. Th1 ve Th17 tipleri proinflamatuvar özellik gösterirken, Th2 ise antiinflamatuvar özelliktedir. Bu durumun antiinflamasyon doğrultusunda olması iyileşme dönemlerine, inflamatuvar yönde olması ise iyileşme dönemleri ile ilişkilidir. Th1 hücreleri, hücre sel bağışıklık yanıtında etkin role sahiptir. Tümör ve intrasellüler patojenlere karşı bağışıklık cevabında görev almaktadırlar. IL-2, INF- γ ve TNF- α salınımı bu hücreler tarafından yapılmaktadır. Vücudun kendi proteinlerine karşı aktive olması MS, tip 1 diabetes mellitus ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi Th1 hücre sebebiyle oluşan çeşitli otoimmün hastalıkları içermektedir. Th2 hücreleri ise antikor aracılı bağışıklık yanıtında yer almaktadır ve interlökin-4 (IL-4), interlökin-5 (IL-5), interlökin-10 (IL-10) ve TGF- β üretiminde rol almaktadır (Düzel, 2017). Bu hücreler, bakteri ve parazit gibi ekstrasellüler mikroorganizmaların konak cevabında rol oynamaktadır (Hafler, 2004).

Otoreaktif T ve B hücrelerinin, otoimmün cevabın neticesinde meydana gelen MS, MSS miyelini veya oligodendroglial hücreleri hedef almaktadır (Düzel, 2017) (Şekil 6.5). Aktive CD4+ Th1 hücreler IL-2, IFN- γ , TNF- α gibi proinflamatuvar sitokin salınımına sebep olmaktadır. Böylece kan beyin bariyeri endotel hücre yüzeyinde yer alan adezyon moleküllerini aktive

etmektedir ve T hücrelerin kan beyin bariyerini (KBB) geçmesini sağlamaktadır (Lafaille vd., 1997). Bu otoreaktif hücreler merkezi sinir sistemine girip, mikroglialar aracılığıyla sunulan otoantijenler ile etkileşimde bulunmaktadırlar (Stinissen vd., 1997).

İnflamasyonun SSS'de oluşturduğu doku hasarı yaygınlığı ve yoğunluğu, CD8+ T hücre, antikolar gibi doğal veya mikrogliya/makrofajlar gibi edinsel yanıt sonucu oluşmaktadır (Kurne vd., 2006) (Şekil 6.4.). İnflamasyona öncülük etmesinin beraberinde, CD4+ T hücrelerinin bir grubu olan CD4+ Treg hücrelerin, enflamasyonun engellenmesi ve azaltılmasında büyük rolü bulunmaktadır (Düzel, 2017). MS'in T hücre aracılı otoimmün bir hastalık olduğu konusunda kuvvetli kanıtlar var olmasına karşın, otoreaktif T hücrelerinin nasıl yeniden aktive olduğu ve enflamasyonun süreç içinde niçin tekrar ettiği halen bilinmezliğini sürdürmektedir (Dittel, 2008).

CD8+ T hücrelerinin MS patogenezinde önemli bir rolü vardır. Bu hücrelerin MS hastalığının şiddeti ve patolojisi üzerinde etkili olduğu deneysel otoimmün ensefalomyelit modellerinde (DAE) gösterilmiştir (Jiang ve Pernis, 1992). CD8+ T hücreleri ve makrofajların miktarının, MS lezyonlarında aksonal zararın yoğunluğu ile ilintili olduğu tespit edilmiştir (Bitsch vd., 2000). CD8+ T hücreleri tarafından tanınan antijen veya immunodominant epitoplara ne olduğu bilinmemesine karşın, yapılan çalışmalarda CD8+ T hücrelerinin yıkıcı etkileri olarak oligodendrositlere ve nöronal hücrelere hasar bırakabildiklerine dair bulgulara erişilmiştir (Neumann vd., 2002) (Şekil 6.5). Bu hücreler, oligodendrosit hücrelerine MHC-1 üzerinden zarar vermesi neticesinde aksonal hasar oluşmaktadır (Kurne vd., 2006; Neumann vd., 2002). MS'e ait DAE oluşturulmuş hayvan modellerinde MHC-1'i olmayan farelerde aksonal hasar oluşmadığı gözlenmiştir (Kurne vd., 2006).

MS'te otoimmün mekanizmalar başlaması, genetik yatkınlığa bağlı olarak çevresel tetikleyiciler aracılığıyla harekete geçen antijen sunan hücrelerin (APC\ASH) CD4+ T lenfosit hücrelerine ilgili antijenleri sunmasıyla olmaktadır (Şekil 6.4). Bu durum, pro-inflamatuvar Th ve alt tiplerinin üretimlerinin arttırmasını sağlamaktadır. Sistemik immün yanıtı ile merkezi sinir sistemine etkisi özelleşmiş kan beyin bariyeri (KBB) sebebiyle periferik inflamatuvar yanıt birbirinden farklıdır. Bu özgün yapı, mitokondriden daha zengin, endotel hücrelerinin birbirlerine sıkıca bağlandığı ve periferik endotel hücrelerine nazaran daha az pinositik veziküllere sahip olan endotel, perivasküler makrofajlar ve astrositik ayaklı sonlanmalardan meydana gelen kompleks bir yapıdır (Düzel, 2017). KBB yoluyla kandan perivasküler aralığa geçiş, merkezi sinir sistemine lökosit girişi için en önemli yol durumundadır (Lassmann, 2008; Man vd., 2007).

Otoreaktif T hücreleri,bozulmuş KBB üzerinden geçişi MSS venüllerininendotelyal yüzeyindeki adezyon molekülleri, proteazlar ve kemokinler yardımıyla yapmaktadır. Lökositlerin transendotelialmigrasyonlarıselektinler ve onların ligandları, integrinler, endotelyal hücre adezyon molekülleri, kemokinler ve matriksmetallopeptazların (MMP) etkisiyle meydana gelmektedir (Düzel, 2017). Lökositlerin yuvarlanması, diapedezi ve adezyonu, vasküler hücre adezyon molekülü-1(VCAM-1) ile çok geç aktivasyon molekülü-4 (VLA-4) ve intraselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ile lenfosit fonksiyonu ilintili antijen-1 (LFA-1)'in interaksiyonları vasıtasıyla gerçekleşmektedir (Bitsch vd., 2000; Kebir vd., 2009).

İnflamatuvarproses, APC'lerin etkin olup CD4+ Th1 hücrelerine antijeni sunmasıyla başlamaktadır (Düzel, 2017). IFN- γ ve TNF- α üreten CD4+ Th1 cevabı, IL-17 ve IL-23 sentezleyen CD4+ Th17 ile birlikte harekete geçmektedir (McFarland & Martin, 2007). IL-17, IL-23 ve IFN- γ sitokinleri,inflamatuvar sürecin KBB'yi aşarakMSS'ye geçmesine, lökosit göçünün denetimine ve adezyon moleküllerinin üretimine yardım etmektedir (Kebir vd., 2009). IL-1 ve IL-6'nın uyardığı ve sonrasında APC'lerin salgıladığı, IL-23 tarafından etkin kılınanbir diğer yol olarak Th17 tanımlanmıştır (Düzel, 2017). Th17, IL-17 üretmektedir ve aralarında TNF- α , granülosit-makrofajstimüle edici etkenin (CMSF) olduğu, EAE gelişiminde rol oynayan çok sayıda sitokinin kaynağıdır (Bennett ve Stüve, 2009).

Sinir sisteminde venüllerin endotel tarafındaki adezyon molekülleri, kemokinler ve proteazların desteği sayesinde hasarlanmış KBB üzerinden otoreaktif T hücreler MSS'ye geçiş yapmaktadır. Lökositler endotelial bariyerden geçmesinin ardından bazal membranların degradasyonuna ve tekrardan biçimlendirilmesine aracılık eden proteazlara eksprese olmaktadır. Bilhassa matriks metallopeptinaz (MMP-9) bu sürece destekte bulunmaktadır. Aktive T lenfositler MSS'ne geçerek antikor sunan hücreler bir makrofaj hücresi olan mikroglyalar ve endojen yerleşimli astrositler ileinteraksiyona girmektedir. SSS'de miyelin bazık protein, miyelin ile ilintili glikoprotein, miyelin oligodendrosit glikoproteini, proteolipid proteini ve S-100 proteini hedef antijenlerdir. Antijen sunan hücrelerin yüzeyinde HLA II molekülü bulunmaktadır. Bu molekül, T hücre reseptörü ve antijenden oluşan kompleks yapı CD4 Th1 hücrelerini etkinleştirmektedir. Etkinleşen hücre proinflamatuvar sitokinler olan IFN- γ , TNF- α , IL-1, IL-2, IL-12, IL-23'ü salgılamaktadır (Düzel, 2017). Oluşan antikorlar, serbest radikaller, proteazlar, nitrik oksit, glutamat, inflamatuvar sitokinler miyelin ve oligodendrosit hücre hasarına sebebiyet vermektedir (Man vd., 2007; Navikas ve Link, 1996).

Hastalığın patogeneğinde B hücreleri ve otoantikorlar önem kazanmaktadır. B cell activating factor (BAFF) B lenfositler için dirimsel önem taşımaktadır (Düzel, 2017). MS

lezyonlarının BAFF içerdiği ve BAFF seviyelerinin MS te lenfoid dokulardan eksprese edilen ile korelasyon içerdiği bulunmuştur (Meinl vd., 2011). B hücreleri, MS'li hastalarda BOS'ta IgG yapımı ile ilişkili oligoklonal bant oluşumuna neden olmaktadır. Bunun yanı sıra, yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda T hücrelerine antijen prezentasyonu ve sitokin salınımı ile hastalığın akut sürecinde inflamatuvar cevaplarasebep olmaktadır (Weber ve Hemmer, 2009; Racke, 2008). MS hastalarında B hücrelerinden salınan IgM BOS'ta limitli saptanmıştır. IgM'nin hedefinin lipid antijenleri özellikle de fosfatidilkolin olduğu bulgusuna ulaşılmıştır (Düzel, 2017).

Hastaların BOS'unda SSS'de bulunan B lenfositleri tarafından üretilen oligoklonal immun protein antikorlarının yer alması humoral immun sistemin hastalık sürecinde etkisinin olduğunu göstermiştir (Düzel, 2017). IgG miktarı ve IgG sentez hızı BOS'ta artış göstermiştir (Cross ve Stark, 2005).

2.14. Histopatoloji

MS'inoimmün bir hastalık olduğu lezyonlarda yapılan histopatolojik çalışmalar ile MS hastalarının serum ve beyin omurilik sıvısı (BOS) örneklerindeki immünolojik belirteçler sonucunda düşünülmüştür (Düzel, 2017). Çevresel toksinler, bakteri veya virüsler, genetik olarak duyarlı kişilerde immün cevabı aktive edebilmektedir (Akyıldız ve Sav, 2004).

MS'de inflamatuvar ve dejeneratif bulgular bir aradadır. Birincil nörodejenerasyon sürecinde demiyelinizasyon ve akson kaybı birbirinden bağımsız hem de bağımlı süreçler olarak ilerlemektedir (Martino, 2004). Demiyelinizasyon, MS lezyonlarında ön planda olmaktadır. Demiyelinizasyon dışında oluşan aksonal hasar ise nörolojik defisitlerinesas sebebini oluşturmaktadır. Kan beyin bariyerinde hasar ve hücre infiltrasyonuna, demiyelinizasyona ve oligodentrosit hasarına, astrositoza, aksonal yıkıma ve sınırlı demiyelinizasyona MS lezyonlarında akut ve kronik safhada rastlanmaktadır. Multiple sklerozun bu yanı ile demiyelinizasyon, inflamatuvar ve nörodejeneratif bir hastalık olduğu söylenebilmektedir (Düzel, 2017). Yapılan çalışmalarda aksonal yıkımın MS hastalarının beyin dokusundaki etkilerini ortaya koymuştur (Trapp vd., 1998). MS'de oluşan hasar, yoğun oligodentrosit apoptozisinin sebep olduğu miyelin dokuya karşı mikroglial aktivasyonudur (Düzel, 2017). Bu süreçte lenfositler hemen hemen hiç yer almazlar iken miyelin fagositozu görünebilmektedir (Barnett ve Prineas, 2004).

İnflamasyon günümüzde bölgesel hasara cevap olarak canlı dokuda sıvı ve kan hücrelerinin birikiminin görüldüğü lokal reaksiyon olarak tanımlanmıştır. Akut inflamatuvar

reaksiyon birkaç dakikadan biriki güne kadar değişkenlik gösterebilen, kısa süreli, nötrofil toplanmasına eşlik eden ödem birikimidir. Kronik reaksiyon ise aylarca sürebilen uzunlukta olup, iltihabi dokuda lenfosit ve makrofajların varlığı ile anjiogenesis ve fibrozis ile karakterizedir (Düzel, 2017). Hipoksi, fiziksel- kimyasal ajanlar, ilaçlar, infeksiyon etkenleri, immun aracılı olaylar, plazma ve hücresele mediatörler gibi çeşitli uyarılar inflamatuvar reaksiyonu gerçekleştirebilmektedir ve üretimini tetikleyebilmektedir (Platten ve Steinman, 2005).

Kısmi aksonal korunmaya karşılık demiyelinize bölgelerde gelişen serebral veya spinal plaklar MS'in karakteristik patolojik bulgusudur. Bu plaklar genellikle periventriküler beyaz cevher, beyin sapı ve spinal kord yerleşimli gelişmektedir. İntrakortikal miyelinize lifleri yalnız etkisi altına alan mikroskop altında gözlenen kortikal küçük plaklar da vardır. Aktif plaklarda gerçekleşen histolojik kesitlerde, vasküler alan yakınlığından daha fazla olmak üzere T lenfositleri, makrofajlar ve ara sıra plazma hücreleri görülmektedir. Plaklar CD4+ ve CD8+ T hücreleri içerirken, akut lezyonlar yoğun makrofaj infiltrasyonu içermektedir (Şekil 6.2). Makrofajlar yıkılan miyelin artıklarını içermektedir ve bütünlüğü kaybolan miyelin kılıfı ile ilişkilidir. Makrofajların zarar görmüş alanda bulunması miyelin proteinlerinin fagositozu, lezyonda devam eden demiyelinizasyon aktivitesinin varlığını göstermektedir. Bunun yanı sıra demiyelinize alanda miyeline özel T hücre, miyeline karşı antikor oluşturan B hücreside yer alabilmektedir. İmmunhistokimyasal olarak yapılan çalışmalarda devam eden immun reaktivasyonun neticesinde aktif plaklarda sitokinlerin ve kemokinlerin arttığı bulgusuna ulaşılmıştır (Düzel, 2017).

Beyin dokusu kesitlerinde yeni gelişen ve aktif plaklar pembe-sarı renkte olurken, kronik plaklar ise gri-kirli beyaz renktedir. Makroskopik düzeyde bakıldığında atrofi, ventrikül dilatasyonu, medulla spinaliste MS plakları görülebilmektedir. Bu lezyonlar çapı 1-2 cm arasında değişmekte olup, bazen birleşme eğilimindedirler. Sıklıkla plaklar periventriküler beyaz cevher, infratentoryal alan ve medulla spinaliste bulunmaktadır. Aktif MS plaklarında inflamasyonu tetikleyici sitokinler ve kemokinler yer aldığı görülmüştür (Düzel, 2017). Aktif demiyelinizasyon akson hasarının şiddeti ve inflamasyon ile ilişkilidir (Lucchinetti vd., 2000).

Postmortem beyin dokusunda yapılan çalışmalar, kortikal demiyelinizasyonun bilhassa kronik MS hastalarında sıkça görüldüğüne ve şiddetli olduğuna ilişkin görüşler ile uyumluluk içerisindedir. Kortikal lezyonlar beyin dokusu lezyonlarından enflamatuvar hücre infiltrasyonu, gliosis ve demiyelinizasyon açısından farklılık içermektedir. Yapılan gözlemler sonucunda inflamasyonun daha az olduğu fakat reaktif mikrogliosisin fazla olduğu bilgisine ulaşılmıştır.

Eksperimental modeller kortikaldemiyelinizasyondaantimiyelin antikorlarının tayin edici rol oynadığını belirtmekte fakat güncel modeller kortikal MS lezyonlarında nöronlarda, dendritlerde ve sinapslardameydana gelen hasarları ön planda göstermektedir (Düzel, 2017). Son dönemlerde MS'te yoğun gri madde tutulumuna işaret edilmiştir. Günümüze kadar ak madde hastalığı olarak addedilen MS'in, kortikaldemiyelinizasyon, kortikal hasar ve onarımı patogenezi üzerine yapılan çalışmalar aracılığıyla aynı zamanda bir gri madde hastalığı olduğunu göstermiştir ve bu alanda yeni çalışmaları da beraberinde getirmiştir (Stadelmann vd., 2008).

Akut ve kronik MS lezyonlarında MCP ailesinden kimi üyeler saptanmıştır. MS hastalarının postmortem SSS dokusunda kemokin reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir. Ayrıca aktif MS plaklarında CCR1, CCR2, CCR3 ve CCR5 kemokin reseptörü için özelleşmiş ligandlar taşıyan köpüksü makrofajlar ve aktif mikroglialarsaptanmıştır (Düzel, 2017). CCR8 varlığı da MS lezyonlarında benzer bölgelerde gösterilmiştir ve süregelen aktif demiyelinizasyon ile korelasyon içerdiği tespit edilmiştir. Buna ilaveten, farklı kemokin yanıtız hayvan modellerinde, DAE başlangıcında rötör ve şiddetinde de azalma izlenmiştir (Cartier vd., 2005).

3. KAN-BEYİN BARIYERİ

3.1. Kan – Beyin Bariyeri Araştırmalarının Tarihçesi

Dolaşıma verilen boya enjeksiyonları ile yapılan çalışmalar sonucunda, kan ve erişkin beyin dokusu arasında belli maddelerin hareketini önleyici bir bariyerin varlığına ilişkin bulgular elde edilmiştir. Alman bilim adamı Paul Ehrlich, hayvan dokularının teorik ve pratik olarak boyanmaları üzerine çalıştığı tıp alanında doktora tezini 1878 yılında tamamlamıştır. Bunun beraberinde Berlin Medikal Kliniği'nde dokuların boyanması üzerine çalışmalar yürüten Profesör Frerichs'in yanında asistan olarak göreve başlamıştır. 1885 yılına gelindiğinde, Ehrlich, erişkin hayvanlara dokularına uygulanan farklı vital boyaların parental enjeksiyonundan sonra, omurilik ve beyin dışındaki tüm organların boyandığını raporlamıştır. Raporunda bu durumun merkezi sinir sisteminin (MSS) belirgin bir özelliğinin vital boyalara karşı eksik ya da düşük afinitesinin olmasından kaynaklandığı belirtilmiştir (Aytürk, 2018). Bunun yanı sıra Paul Ehrlich, kimi anilin boyalarının intravenöz uygulamaları sonrasında merkezi sinir sistemi haricindeki çoğu hayvansal dokuyu boyarken, beyin dokusunu boyamamasını bu boyaların farklı bağlanma afinitelerinden kaynaklanabildiği fikrini öne sürmüştür (Pardridge, 2006; Fricker ve Ott, 2014).

Beyin kan damarlarında bir bariyerin varlığı 20. yüzyılın başlarında hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda intraventriküler uygulanmasından sonra nörolojik semptomların rastlanmasına sebebiyet veren sodyum ferrosiyaniid ve kolik asidin intravenöz uygulanmasıyla MSS'ye hiçbir farmakolojik etkisinin bulunmadığı gösterilmiştir. Lewandowsky bu olayı "Kan-Beyin Bariyeri (KBB)" olarak tanımlamıştır. Bu tanım, bazı boyaların kandan beyin dokusuna geçemediklerinin temel sebebi belirtilene kadar açıkça ifade edilememiştir (Aytürk, 2018). Bunun sebebi 1950 yılında Tschirgi tarafından bu boyaların genellikle albümin olmak üzere plazma proteinlerine bağlanmakta olduğunu tespit etmesinden kaynaklıdır (Pardridge, 2006; Fricker ve Ott, 2014).

Dr. Paul Ehrlich ile çalışma yürüten Goldman 1909 ve 1913 yılında yaptığı çalışmalarda, asidik özellik gösteren bir boya olan Tripan mavisinin hayvana intravenöz enjekte edilmesinin beraberinde beyin ve omurilik dışında, geri kalan vücut bölgelerinin mavi renge dönüştüğünü göstermiştir (Pardridge, 2006; Fricker ve Ott, 2014). Goldman, daha sonra Tripan mavisini köpek ve tavşanların beyin ventriküler sistemi içine enjekte etmiştir ve beyin dokusunun mavi renge boyandığını bulgusua erişmiştir. Bu deneyler sonucunda Goldman, boyanma eksikliğinin beyin dokuları için boyanın afinite eksikliği ile açıklamanın doğru olmadığını ileri sürmüştür (Aytürk, 2018). KBB ile ilgili bu öncü araştırmalar neticesinde koroid pleksus vasitasıyla beyin

dokusuna madde taşınımı için ihtiyaç duyulan aracının, beyin omurilik sıvısı (BOS) olduğunu hipotez olarak sunmuştur (Pardridge, 2006; Fricker ve Ott, 2014).

3.2. Kan – Beyin Bariyeri Fizyolojisi

Kan beyin bariyerinin anatomisini, histolojik ve moleküler düzeyde en iyi şekilde açıklanabilmektedir. Histolojik olarak KBB, spesifikleşmiş kalın bir glikokaliks, azaltılmış veziküller aktiviteli ve TJ'li fenestrasız endotel hücreleri, vasküler ve gliya limitantları olmak üzere iki bazal membran (BM) ve astrositik son ayaklardan meydana gelen çok katlı bir nörovasküler birimdir (Şekil 6.3).

Bunun yanı sıra moleküler düzeyde, KBB boyunca madde transferini düzenleyen ya da geçiş trafiğini tersine çeviren bu katmanların birkaçında ektoenzimler, reseptörler ve taşıyıcılar bulunmaktadır (Aytürk, 2018).

Kan damarları oksijen ve besini dokulara taşıyacak olan kanı kalpten alarak vücuttaki her doku ve organa ulaştırırken, dokulardan da metabolik atıkları ve karbon dioksiti tahliye etmektedir. Vasküler ağaç, kanı dokulara taşıyan arter ve arterioller, dokular içinde gaz ve besin alışverişi için ihtiyaç olan kapillerler ve dokulardan kanı uzaklaştıran venler ve venüllerden oluşmaktadır. Özellikle, mikrodamarlaşma kapiler ve post-kapiler venüllerden meydana gelmektedir (Aytürk, 2018). Kanlandırdıkları dokuların gereksinimlerine göre çeşitli özellikleri mevcuttur (Richard ve Alexandre, 2015).

Kapillerin yapısal olarak 3 farklı sınıfı mevcuttur. Bunların ilkiderinin ve akciğerin kesintisiz fenestrasız kapilerleridir. Bunlar hücresel bağlantılarla birbirlerine bağlanmaktadır. Beyindeki bariyer tipteki kapiler damarların tamamlanmış sürekli bir BM'ye sahiptir. Plazma membranlarında fenestra veya por içermemektedir. İkinci sınıfı, bağırsak vilusu ve endokrin bezlerin kesintisiz fenestralı damarlarıdır. İlki gibi bunlar da süreklilik gösteren bir yapıya sahip olsa da, membranları boyunca diyaframlı fenestra içermektedirler. Karaciğerdeki kesintili kapilerler bir diğer sınıftır. Bu sınıfta, hücre boyunca geniş boşluklar görülmektedir ve BM kesintilidir (Aytürk, 2018). Bu tip kılcal damarlar en çok kısıtlayıcı olan kesintisiz fenestralı kapilerler ve en az kısıtlayıcı olan kesintili damarlar olduğu için kan ve dokular arasında çözünenlerin hareketinin düzenlenmesi konusunda diğerlerinden farklılık göstermektedir (Aird, 2007).

Kan-beyin bariyeri, MSS'nin mikrodamarlaşma sisteminde bilhassa kapiler yatağı en açık tanımlayan özel bir terimdir. Beyindeki kan damarlarının %95 orana varan büyük çoğunluğunu kapiler kan damarları oluşturmaktadır. Kan ile beyin dokusu arasındaki madde değişimi de bu kapiler kan damarlarının bulunduğu bölgede gerçekleştiği için, kapiler endotel hücreleri terim

olarak KBB olarak ifade edilmektedir (Aytürk, 2018). Beyindeki kan damarlarınınnerdeyse tamamı kesintisiz bir BM yanında fenestra yapıları da içermemektedir, ancak kan ile beyin arasında moleküllerin, iyonların ve hücrelerin hareketlerini sıkı bir şekilde kontrol etmeye müsaade eden bir dizi ilave özellikler de içermektedir (Zlokovic, 2008; Daneman, 2012) (Şekil 6.2).Bu sınırlayıcı bariyer kapasitesi KBB endotel hücrelerineMSS homeostazisini düzenleme olanağı sağlamaktadır (Şekil 6.3). Bunun yanı sıra KBB, MSS'yi toksinlerden, patolojilerden, enflamasyondan, hasar ve hastalıklardan korumaktadır(Aytürk, 2018). KBB'nin kısıtlayıcı yapısı, MSS'ye ilacın etken dozda ulaşması için bir zorluk oluşturmaktadır. Bu sebeple, terapötiklerin beyin dokusuna ulaşması için KBB'yi geçebilmekveya modüle etmek için bazı metodlar geliştirilmiştir (Larsen vd., 2014). Felç, MS, beyin travmaları ve nörodejeneratif bozukluklar gibi nörolojik hastalıklar sırasında bu bariyerin bir kısmının veya çoğunun kaybedilmektedir (Zlokovic, 2008; Daneman, 2012).KBB'deki işlev bozukluğu iyon düzensizliğine, homeostazi sinyalinin değişimine, MSS'ye immün hücrelerin ve moleküllerin girişine, nöronal işlev bozukluğuna ve dejenerasyona sebebiyet veren süreçlere neden olmaktadır(Richard ve Alexandre, 2015)(Şekil 6.5).

Beyinde bariyer tipteki kan damar endotel hücreleri fenestra bulunmaması, daha yoğun TJ'leri ve seyrek pinositik veziküller içermesi bakımından vücutta bulunan diğer endotel hücrelerinden farklılık göstermektedir. Beyindeki bariyer tip kan damarlarının endotel hücreleri, içerdikleri TJ yapılarının katkılarıyla hidrofilik moleküllerin KBB'den paraselüler geçişini limitlendirmektedir (Aytürk, 2018). Diğer taraftan, oksijen ve karbondioksit gibi küçük lipofilik maddeler konsantrasyon gradientleri boyunca bariyer tipteki endotel hücrelerinin plazma zarlarından rahatlıkla geçebilmektedir (Grieb vd., 1985).

3.3. Merkezi Sinir Sistemi Bariyerleri

Gelişmiş tüm organizmalar güçlü bir kan beyin bariyeri yapısına sahiptirler (Abbott, 2005). İnsanların mensubu olduğu memelilerin omurilik ve beyinlerinde KBB, kapiler kan damarlarının duvarlarını oluşturan endotel hücreleri tarafından oluşturulmuştur (Aytürk, 2018). Bu damarların tümleşik yüzey alanları, kan ile beyin arasındaki alışveriş için en geniş bariyeri oluşturmaktadır ve yetişkin bir insanda 12 ile 18 m² arasında alan kapsamaktadır (Nag, 2005).

İkinci bariyer, Kan-Beyin Omurilik Sıvısı Bariyeri (KBOSB) olan kan ile beyin omurilik sıvısına bakan koroid pleksuslarınepitel hücreleri tarafından meydana gelmektedir (Aytürk, 2018). Kan beyin bariyerinin kapiler endotel hücreleri tarafından beyin hücreleri arasında sıvı

sağlanırken(Cserr vd., 1981; Abbott, 2005; Dolman vd., 2005), beyin ventriküler sistemi içerisine koroid pleksus epitel hücreleritarafından beyin omurilik sıvısı sağlanmaktadır (Brown vd., 2004)(Şekil 6.2).

Üçüncü bariyer, kan ile duranın altında bulunan ve MSS bütünüyle örten avasküler araknoid epiteli arasında yer almaktadır (Abbott, 2005).

Her üç bariyerde de bariyerin işlevi fiziksel bariyer (paraselüler yolak ya da intersellüler yarık ile hücreler arasındaki akışı azaltan TJ'ler), taşınma bariyeri (çözünen akışını rahatlatan özel taşınım mekanizması) ve metabolik bariyer (taşınımında molekülleri metabolize eden enzimler) düzeninden kaynaklanmaktadır (Aytürk, 2018).

3.4. Kan – Beyin Bariyeri Hücreleri

Kan damarları iki temel hücre tipinden oluşmaktadır. Endotel hücreleri kan damarlarının cidarını oluşturmaktadır. Endotel hücre tabakasının abluminal yüzeyine yerleşen perisit hücreleri ise kan-beyin bariyerinin özellikleri genellikle endotel hücreleri içerisinde gösterilmektedir (Şekil 6.3). Sinir hücreleri, glial hücreler, immün hücreler ve mural hücreler ile etkileşimler aracılığıyla indüklenmektedir ve sürekliliği sağlanmaktadır (Aytürk, 2018).

3.5. Bağışıklık Hücreleri

Merkezi sinir sistemi kan damarları, merkezi sinir sistemi içerisinde bulunan çeşitli bağışıklık hücre popülasyonları ve kan ile etkileşimde bulunmaktadır. Merkezi sinir sisteminin iki ana hücre popülasyonu perivasküler makrofajlar ve mikroglial hücrelerdir.

Perivasküler makrofajlar, vasküler damarın abluminal tarafına yer alan, genellikle merkezi sinir sistemine giren veya çıkan ven ve arterlerin abluminal yüzeylerinde dizilen içi küçük miktarda sıvı dolu olan Virchow-Robin boşluğunda bulunan hücrelerdir. Monosit hücrelerden olan bu hücreler, kan kaynaklı öncül hücrelerden üretilmektedir. Kimera deneyleri perivasküler makrofajların kan-beyin bariyerini geçebildiklerini iddia etmiştir (Aytürk, 2018).

Beyin mikroglia hücreleri iskemiye ilk tepki verecekler hücreler arasında yer almaktadır. Nötrofil akışından önce gelecek olan periferik makrofajların, lenfositlerin ve dentritik hücrelerin infiltrasyonu bu tepkiye katılmaktadır (Polfliet vd., 2001; Williams vd., 2001; Gelderblom vd., 2009; Jickling vd., 2015).

Astroditler, hücre atıkları yutabildiği için doğuştan gelen bağışıklığın ilk basamağını oluşturur(Aytürk, 2018)(Şekil 6.3.). Mikroglial hücreler de merkezi sinir sistemi bağışıklık hücrelerindedir ve yolk kesesindeki progenitorlardan türetilmektedir. Embriyonik gelişim boyunca beyne girmektedirler(Ginhoux, vd., 2010). Nöronal gelişimde, doğuştan bağışıklık

serilerinde ve yara iyileşmesinin düzenlenmesinde aktif yer almaktadırlar ve edinilmiş bağışıklıkta antijen-sunucu hücreler gibi davranabilmektedirler (Streit vd., 2005; Ajami vd., 2007).

Bunun yanı sıra, nötrofil, T hücreleri ve makrofajları içeren çeşitli kan kaynaklı bağışıklık hücre popülasyonları etkin olduklarında merkezi sinir sistemindeki kan damarlarıyla etkileşim halinde olabilmektedir (Aytürk, 2018)(Şekil 6.4). Ayrıca enfeksiyon, yaralanma ve hastalık durumlarına yanıt olarak vasküler geçirgenliği artırabilen reaktif oksijen türlerinin (ROS) salınmasıyla kan beyin bariyerini düzenlediği düşünülmektedir (Persidsky vd., 1999; Hudson vd., 2005; Sun vd., 2015; Fukuda vd., 2016).

3.6. Mural Hücreler

Mural hücreler, büyük ve mikro damarların endotel duvarlarını kaplayan perisitleri çevreleyen vasküler düz kas hücrelerdir (Armulik, vd., 2011; Sweeney vd., 2016). Mural hücreler olarak da adlandırılan perisitler, ilk defa Eberth ve Rouget tarafından 19. yüzyılda tanımlanmıştır. Kapillerlerin düz kısımlarında ve dallanma noktalarında bulunan, kapillerlerin dış yüzeyinde yumru gibi izole duran hücrelerdir (Eberth, 1871; Rouget, 1873; Hartmann vd., 2015)

Perisitler, mikrovasküler endotelyal tübün abluminal yüzeyinde yer almaktadır ve vasküler BM'nin içinde gömülü bulunmaktadır (Sims, 1986; Hartmann vd., 2015). Perisitler uzantılarını kapiler yatağın arteriyol sonunda daha çok çevresel uzantılarla, kapiler yatağın ortasında daha uzun ve kapillerin venül sonunda ise stellat morfolojisiyle birlikte hem kapillerin etrafına hem de kapiler boyunca uzatmaktadır. Perisit, endotel hücrelerini sararak bu hücrenin yüzeyini %90'lara varan oranda kaplamaktadır (Aytürk, 2018). Perisitlerin damar fizyolojisindeki mikrodamarlaşma sırasında hücre-hücre ilişkisi açısından oldukça büyük öneme sahiptir (Zimmermann, 1923; Mathiisen vd., 2010; Dore-Duffy ve Cleary, 2011; Fernandez-Klett ve Priller, 2015; Hartmann vd., 2015).

Perisitler, beyindeki endotel hücre yoğunluğunun fazla olmasıyla ilişkili olarak nöral dokuda çokça bulunmaktadır. KBB işlevinin ve damar akışının düzenlenmesinde etkisi bilinmesine karşın, malign gliomaların biyolojisinde perisitlerin rolleri henüz tanımlanmamıştır (Jackson vd, 2017). Perisit hücrelerinde, onlara has bir belirteç (sadece perisitler tarafından üretilen) bulunmaması çalışma zorluğu yaşatmaktadır. Bu sebeple perivasküler alana oturan diğer hücrelerle çoğunlukla karıştırılabilmektedir (Armulik vd., 2011).

Son zamanlarda, platelet türevli büyüme faktörü reseptörü beta (PDGFR- β ; platelet derived growth factor beta,) ve sinir-glia antijeni 2 (NG2; nerve-glia antigen 2, PDGF in

koreseptörü) ve alfa-düz kas antijeni (α SMA; alpha-smooth muscle antigen) proteinleri beyindeki perisit hücrelerin molekül tanımlayıcısı olarak kabul edilmektedir (Aytürk, 2018).

PDGFR- β kapiler ve düz kas hücrelerinde yapılırken, α SMA perivasküler hücrelerde ve büyük damarların çevresinde bulunan düz kaslar tarafından bolca üretilmektedir (Verbeek vd., 1994). Perisit tanımlayıcısından olan α SMA ise prekapiler arteriyollerde ve dallanma noktalarında yapılmaktadır (Bandopadhyay, vd., 2001).

NG2 yapımı, fetal merkezi sinir sisteminde bulunan erken perisit aktivasyonu ile ilişkilidir. Yetişkin beyinde sadece hastalıkla ilişkili perisitlerde (akut hasar ya da dejeneratif patolojiler) görülmektedir (Virginio vd., 2007; Dimou ve Gallo, 2015). Buna karşın, perisitleri tanımlayabilmek için Anpep (CD13), desmin, Rgs5, Abcc9, Kcnj8, Dlk ve Zic1'i içeren çeşitli belirteçler kullanılabilir fakat bu belirteçlerin hiçbirisi bu hücre için kusursuz tanımlayıcı niteliği taşımamaktadır (Armulik vd., 2011).

Perisitler, çoğunlukla birkaç endotel hücre gövdesini kapsayan, endotel hücrelerinin abluminal yüzeyi boyunca hücresel uzantılarını uzatmaktadır. Bu hücreler kontraktil proteinler içermektedir (Şekil 6.3). Kasılabilirlik yetenekleri sayesinde kapillerlerin çaplarını kontrol edebilmektedirler (Peppiatt vd., 2006; Hall vd., 2014).

Yapılan çalışmalarda, retina (Peppiatt vd., 2006; Wu vd., 2009), beyincik (Peppiatt vd., 2006) ve beyin korteksinde (Hall vd., 2014) izole edilen kasılabilir perisitlerin, depolarizasyon, nörotransmitter aksiyonu ya da nöronal aktivite neticesinde kapiler çapını değiştirebildiğini bulgusuna ulaşılmıştır (Aytürk, 2018).

Özellikle, *in vivo* olarak beyin korteksinde, hemen hemen birçok kılcal damar nöronal aktiviteye bağlı olarak genişlemektedir. Bu genişleme, arteriyol genişlemesinden önce meydana gelmektedir. Kılcal damar genişlemesi damarda perisit varlığı ile alakalıdır (Hall vd., 2014).

Bu durum, arteriyol genişlemesi neticesinde oluşan lokal kan basıncının artışına pasif bir cevap olmasından ziyade, perisitlerin aktif olarak gevşemesiyle beraber kılcal damarların da genişlediğini göstermektedir (Attwell vd., 2016).

Perisitler endotelial tüp boyunca sıralanmalarına karşın, hücre gövdelerinin ve uzantıları büyük kısmı endotele dokunmamaktadır. Bu hücreler içine gömülü oldukları bazal membran ile ayrılmaktadır (Aytürk, 2018). Uzantılar peg-ve-soket bağlantıları olarak tanımlanmış olan belli bölgelerden adezyon molekülü olan N-kaderin vasıtasıyla endotel ile hücreler arası adezyonlar oluşturmaktadır (Gerhardt vd., 2000).

Bunun yanı sıra, diğer perisit-endotelial hücreler arası adezyonları ise oluklu bağlantılar (gap junction), adezyon plakları ve TJ'ler olarak tanımlanmaktadır (Aytürk, 2018). *In vitro* ortamda gerçekleştirilen %5 oksijen seviyelerine varan hipoksik koşullarda perisitteki mitokondriyal

aktivitenin devam etmesini kolaylaştırmaktadır ve endotel hücrelerine bitişik TJ bariyer bütünlüğünü korumaya yardımcı olabilmektedir (Courtoy ve Boyles, 1983; Cuevas vd., 1984; Diaz-Flores vd., 2009; Engelhardt vd., 2014).

Beyin dokusundaki perisitler, diğer dokulardaki perisitlere göre benzersiz özelliktedir (Aytürk, 2018). Periferal dokulardaki perisitler mezoderm kökenli iken, aksine MSS perisitleri nöral krest hücre kökenlidir (Majesky, 2007). Ayrıca, perisit hücreleri MSS mikrodamarlarında yüksek miktarda bulunmaktadır. Bu bağlamda karşılaştırıldığında endotel:perisit oranı 1:1 ile 3:1 arasında değişirken, kas hücrelerinde bu oran 100:1 şeklinde olmaktadır. Endotel : perisit oranı, kan beyin bariyerinin devamlılığında önemli role sahiptir (Shepro ve Morel, 1993; Armulik vd., 2011; Daneman vd., 2010; Bell vd., 2010).

Perisitler metabolizmada çeşitli işlevlere sahiptir. Anjiyogenezin düzenlenmesinde, yara iyileşmesinde, ekstrasellüler matriksin birikiminde, bağışıklık hücrelerinin infiltrasyonunda ve nöronal aktiviteye yanıt olarak beyin kan akımının ve kapiler çapının düzenlenmesinde işlevleri buna örnek gösterebilmektedir. Bununla birlikte bazı çalışmaların raporları, perisitlerin merkezi sinir sisteminin multipotent kök hücreleri olabileceğini önermektedir (Armulik vd., 2011).

Bu hücreler kan beyin bariyerinin oluşmasını düzenleme rol almasına ilaveten, yetişkinlikte ve yaşlanmada KBB işlevinin sürekliliğini sağlamaktadır(Armulik vd., 2011; Daneman vd., 2010; Peppiatt vd., 2006; Hall vd., 2014; Mishra vd., 2016). Perisitlerin her biri farklı fonksiyonlara sahip olan farklı alt birimlerinin olup olmadığı perisit biyolojisinin en önemli sorularından birisi olarak sayılabilmektedir. Tanımlayıcı belirtecin net olmamasından ötürü, perisitler tarafından gerçekleştirildiği düşünülen tüm farklı fonksiyonların aynı hücreler tarafından, ya da farklı perisit alt grupları tarafından ya da damara bitişik oturan perisit olmayan hücreler tarafından gerçekleşip gerçekleşmediği açıkça bilinmemektedir (Aytürk, 2018). Perisite özgü belirteçlerin bunun yanında perisitlerin alt gruplarının belirteçlerin tanımlanması bu bilinmezin çözülmesine katkı sağlayamaktadır (Richard ve Alexandre, 2015).

Perisit dejenerasyonu nörovasküler işlev bozukluğunu gösteren demans(Montagne vd., 2015), Alzheimer hastalığı (Sengillo vd., 2013; Farkas ve Luiten, 2001; Baloyannis ve Baloyannis, 2012; Sengillo vd., 2013; Halliday vd., 2016) ve Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS)(Sengillo vd., 2013) gibi çoklu nörodejeneratif hastalıklarda bulunmaktadır (Aytürk, 2018). Buna ilaveten, iskemik felçten sonra perisitlerin öldüğü ve felcin reperfüzyon aşamasında kapiler kan akışını limitlediği gösterilmiştir (Yemisci vd., 2009; Hall vd., 2014). Bu sebeple perisit dejenerasyonunun beyin kan akışındaki düzensizlik ve nörovasküler işlev bozukluğuna sebebiyet verip vermediğinin ortaya konulması önem teşkil etmektedir (Kisler vd., 2017).

3.7. Endotel Hücreler

Endotel hücreleri, kan ve lenf damarlarının iç yüzünü oluşturan mezodermal kökenli hücrelerdir (Aytürk, 2018)(Şekil 6.3). Büyük arterlerin ve venlerin çapları çokça endotel hücrelerinden oluşmaktadır. Kapiler damarın endotel hücreleri bu damarların duvarını oluşturmaktadır (Aird, 2007).

Beyin dokusundaki bariyer tip kan damarlarının endotel hücreleri ile diğer dokulardaki endotel hücreleriyle karşılaştırıldığında, kan ve beyin arasındaki hücrelerin, moleküllerin ve iyonların hareketlerini sıkı bir şekilde düzenlenmesini sağlayan benzersiz özelliklere sahip olduğu görülmektedir (Aytürk, 2018). Bu hücreler TJ yapıları ile bir arada tutulmaktadır ve bu yapılar varlığında paraselüler yolakla madde geçişi önemli ölçüde engellenmektedir (Reese ve Karnovsky, 1967; Brightman ve Reese, 1969; Westergaard ve Brightman, 1973).

Beyin doku kan damarlarının endotel hücreleri, periferik dokudaki kan damarlarının endotel hücrelerine göre daha düşük oranda transendotelial geçirgenliğe maruz kalmaktadır. Bunun sonucunda maddenin endotel hücreleri vasıtasıyla azaltılmış veziküller taşıyımına kolaylaştırılmış transselüler hareketini önemli ölçüde kısıtlamaktadır (Coomber ve Stewart, 1985; Varatharaj ve Galea, 2017). Endotel hücre membranındaki kaveolar veziküllerin transselüler taşıymadaki etkinliğini belirtebilmek için alternatif olarak, KBB'deki polariteyi sağlayacak luminal ve abluminal yüzeyler arasındaki farklılıkları karşılaştırabilmek için, endotel hücresinin plazma membran kaveolar vezikülleri mikrodamarlardan izole edilebilmektir ve bu yöntemle taşıyma hareketindeki rolleri gösterilebilmektedir. Bu sıkı paraselüler ve transselüler bariyerler, belli luminal ve abluminal membran içerikleriyle polarize bir hücre oluşturmaktadır (Aytürk, 2018). Böylece kan ile beyin arasındaki hareket düzenlenmiş hücresel taşıym özellikleri sayesinde sıkıca kontrol edilebilmektedir (Betz, 1980; Betz, 1978; Sánchez del Pino, 1992).

Endotel hücre zarı üzerinde bulunan taşıyıcı proteinler KBB'nin klasik tipik özelliğidir. Buna karşın, son 30 yıl içinde MSS'ye ilacın ulaştırabilmesinde pekçok tanımlama yapılmıştır. Beyin kan damarlarındaki endotel hücreleri tarafından yerine getirilen iki ana taşıyıcı sistemi mevcuttur (Aytürk, 2018). Bunların ilki, efluks olarak adlandırılan, luminal yüzeye polarize olan ve lipofilik molekülleri taşıyan taşıyıcılarıdır. Bu taşıyıcılar, kendi substratı olan maddelerin beyne geçişine müsaade etmeyerek, maddeleri endotel hücrelerinden yeniden kana geri pompalanmasını sağlamaktadır (Cordon-Cardo vd., 1989; Thiebaut vd., 1989; Löscher ve Potschka, 2005). Taşıyıcı proteinler vasıtasıyla transendotelial difüzyonla KBB'yi geçmeyi başaramayan düzenleyici proteinler gibi olan pek çok büyük moleküllerin MSS'ye ulaşmaları

sağlanmaktadır (Kastin ve Pan, 2008). Diğer bir taraftan, beyin mikrodamarlarının endotel hücre membranları üzerinde yer alan ve tek yönlü çalışan taşıyıcı proteinlerin varlığından ötürü birçok madde fizikokimyasal karakteristiklerine bağlı olarak tahmin edilenden daha düşük oranlarda MSS'ye ulaştıkları yönünde görüşler mevcuttur (Banks, 2016). İkinci temel taşıyıcı ise MSS'ye KBB'yi geçerek özel besinlerin transferini kolaylaştıran özel besin taşıyıcılarıdır. Bununla birlikte atık ürünleri de MSS'den kana taşımaktadırlar (Mittapalli vd., 2010). İnsan beyinde toplamda yaklaşık 600 km uzunluğunda kan mikrodamarları bulunmaktadır ve 10 µm çapından daha düşük büyüklükte olan kapiler kan damarlarının bulunduğu bölgelerde kan ile beyin arasında madde transferi gerçekleşmektedir. Bu mimarinin zorluğu, hücrelerin normal işlevlerine sürdürebilmesi için ihtiyaç duyulan düzenli bir yerleşik ortamdır (Aytürk, 2018). Beyin mikrodamarlaşması 15 ile 25 m² arasında değişen geniş bir yüzey alanına sahip olduğundan, homeostazisin sürdürülebilirliğini sağlama ve sinyal üretimindeki ve iletimindeki karşılaşılabilecek zorlukları engellemek güçtür (Wong, vd., 2013). Beyinde, periferik doku kan damarlarının endotel hücreleri, bariyer tipteki kan damarlarının endotel hücrelerine göre daha az miktarda mitokondri içermektedir (Oldendorf vd., 1977). Beyinde bariyer tipteki endotel hücreleri çok az miktarlarda lökosit adezyon molekülleri (LAMs) eksprese etmektedir ve diğer organlardaki endotel hücrelerine kıyaslandığında immün hücrelerin MSS'ye girmesini önemli ölçüde kısıtlanmaktadır (Henninger vd., 1997; Aird vd., 2007; Daneman vd., 2010). Bunun dışında, moleküllerin reaktivite, çözünürlük ve taşınma gibi fiziksel özelliklerini değiştirerek bir bariyer meydana getiren endotel hücrelerinde farklı bir vasküler metabolizması olduğu düşünülmektedir (Aytürk, 2018). TJ'lerle sağlanan fiziksel bariyer, düşük orandaki trans endotelyal geçirgenlik ve effluks taşıyıcıları, özel metabolizma, düşük LAMs gibi moleküler bariyer özelliklerinin birleşmesi ile ihtiyaç duyulan besinleri beyne ulaştıran özel taşıyıcılar sayesinde endotel hücreleri beyindeki homeostazın sıkı bir şekilde düzenlemesine katkı sağlamaktadır (Richard ve Alexandre, 2015).

Beynin farklı bölgelerindeki KBB'nin, lokal nöral devrenin işlevi için gereken benzersiz niteliklere sahip olup olmadığını bilmesi önemlidir. Örneğin, belirli besinlerin lokalize aktarımını hücrelerinin belirgin alt sınıflarının işlevlerinin gelişimi için elzem olabilmektedir (Aytürk, 2018). MSS'nin birçok bölgesinin KBB özelliklerini içeren kapiler tarafından vaskülerize olmasına karşın, subfornikal organ, postrema alanı, pineal bez ve media eminens dikkate değer oranda pasif geçirgenlik özelliğine sahiptir (Ufnal ve Skrzypecki, 2014). Bu sirkumventriküler organların kapiler kan damarları sürekli fenestralı damarlardır ve maddelere karşı yüksek geçirgenlik göstermektedir (Richard ve Alexandre, 2015).

3.8. Bazal Membran

Vasküler tüp, iç vasküler BM ve dış parankimal BM olmak üzere iki BM tarafından çevrelenmiştir. Vasküler BM, endotel ve perisit hücreleri tarafından üretilen bir ekstrasellüler matrikstir. Buna karşın parankimal BM, öncelikli olarak erişkin damar sistemine doğru uzanan astrositik uzantılar tarafından üretilmektedir (Aytürk, 2018). Perisit ve astrositler tarafından üretilen tip IV kollajen, laminin, nidojen, heparin sülfat proteoglikan ve diğer glikoproteinlerden oluşan matriks proteinlerini içeren çeşitli moleküller, bu BM'leri oluşturmaktadır. Vasküler ve parankimal BM'nin farklı kompozisyonu mevcuttur. Örneğin $\alpha 4$ ve $\alpha 5$ lamininlerden oluşabildiği gibi $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ lamininleri de içerebilmektedir (Del Zoppo vd., 2006; Wu vd., 2009; Sorokin, 2010; Reinhold ve Rittner, 2017). BM, damar sistemi içerisinde birçok sinyal mekanizması için bir bağlantı oluşturmaktadır, ancak bununla birlikte moleküllerin ve hücrelerin sinir dokusuna ulaşmalarından önce ilave bir bariyer olanağı sağlamaktadır (Aytürk, 2018). Matriks metalloproteinazlar (MMP) aracılığıyla bu BM'lerin bozulması, KBB fonksiyon bozukluğu ve birçok farklı nörolojik hastalıklarda gözlenen lökosit infiltrasyonu için signifikatif bir bileşendir (Richard ve Alexandre, 2015).

3.9. Astrositler

Astrositler hem nöronal uzantıları hem de kan damarlarını saran kutuplaşmış hücresel uzantılarını uzatan, beyinde bolca bulunan ve beyin kan akışının düzenlenmesinde rolü bulunan elzem bir glial hücre tipidir (Şekil 6.3). Sinyal iletimi, besin taşınması, beyin mikroçevresinin ve ekstrasellüler matriksinin denge devamlılığının sağlanması gibi çeşitli görevlerde rol almaktadırlar (Aytürk, 2018). Bunun yanı sıra, astrositler MSS'nin enflamatuvar yanıtına katılmaktadır ve KBB bütünlüğünü sağlamaktadır (Abbott, 2005; Fidler, 2011; Alvarez vd., 2011; Rossi, 2015; Liu ve Chopp, 2016; Osborn vd., 2016). Astrosit bazal uzantıların son ayakları hemen hemen vasküler tübü tamamıyla sarmaktadır ve distroglikan, distrofin ve aquaporin (AQP)-4'ü içeren çeşitli protein dizilerini kapsamaktadır. Distroglikan-distrofin protein kompleksi son ayak hücre iskeletini BM ve agrine bağlanarak birleştirmede önemlidir (Lee vd., 2003). Bu bağlantı MSS'de su homeostazisini koordine etmekte önemli olan partiküllerin ortogonal dizisindeki AQP-4'ü düzenlemektedir. Kan damarlarının glial hücreleri ile çevrelenmiş olması, kan ve beyin parankimi arasında su transferine kolaylık sağlamaktadır (Aytürk, 2018). AQP'ler ve su kanalı gibi görev üstlenen transmembran proteinleri aracılığıyla hücresel kısımlar boyunca suyun hareketi gerçekleşmektedir. AQP-4, astrositik perivasküler son ayakçıklar tarafından üretilmektedir ve en baskın AQP tipidir (Wolburg vd., 2011; Noell vd., 2011). Astrositler, sinir ağı ile kan damarları arasında hücresel bir

bağlantınısağlanmasında rol üstlenmektedir (Aytürk, 2018). Bu nörovasküler bağlantı sayesinde, nöronal aktiviteye cevap olarak kan akışını kontrol eden sinyaller astrositlere bildirilmektedir. Yapılan bazı in vivo çalışmalar sonucunda, astrosit kayıplarının ardından astrosit proliferasyonu ve aktivasyonu olduğunu bulgusuna ulaşılmıştır (Attwell vd., 2010; Gordon vd., 2011; Biesmans vd., 2013; Cardoso vd., 2015). Bunun dışında, kapileri çevreleyen perisitler ile beraber arteriyelleri çevreleyen vasküler düz kas hücrelerinin kontraksiyon ve gevseme olaylarını düzenlemektedir. Astrositler KBB oluşumunun ve işlevinin temel araçları olarak belirtilmektedir. Aynı zamanda, in vitro ko-kültür paradigmalarındaki kültüre edilmiş endotel hücrelerinde bariyer özelliklerini harekete geçirmektedir.

Astrositler, iskemik felçten sonra KBB yıkımını kolaylaştıran etki göstermektedir (Aytürk, 2018). Endotel hücreler ve astrosit ko-kültüründe, oksijen-glikoz eksikliğinin beraberinde, endotel hücre kökenli mikroveziküller tarafından uyarılan artmış astrosit apoptozisine KBB geçirgenliğinin yükselmesi ile TJ proteinlerinden okludin ve kludin-5'in miktarının düşmesine eşlik etmektedir (Abbott, 2005; Pan vd., 2016). Bu çalışmalarda astrositlerin sık sık neonatal kemirgen beyinlerinden kültüre edildikleri ve çoğu kez hücre bölünmesine gitmeleri konu alınmaktadır (Aytürk, 2018). Diseksiyon sonrası elde edilen kemirgen embriyolarındaki KBB'yi analiz eden son verilere göre, KBB'nin astrosit oluşumundan ve damar sisteminin astrosit tarafından sarılmasından önce oluştuğunu söylenebilmektedir (Richard ve Alexandre, 2015). Böylelikle, bu hücrelerin KBB'nin ilk oluşumundaki başlangıç indüksiyonunda kaydadeğer rolleri bulunmamaktadır (Aytürk, 2018). Astrositlerden salınan faktörler KBB işlevini düzenlemektedir ve olgun astrositler daha önce oluşmuş olan bariyerin sürekliliğini sağlamaktadır (Richard ve Alexandre, 2015).

3.10. İyon Regülasyonu

KBB, nöral işlevler için çevresel kararlılığı sağlamasının yanı sıra, transport proteinleri ve iyon kanalları ile sinaptik sinyal fonksiyonunun en uygun seviyede olması için iyonik geçişi düzenlemektedir. Böylelikle, memeli plazmasında bulunan potasyum (K^+) konsantrasyonu yaklaşık olarak 4,5 nM civarında olurken, BOS ve interstisyel sıvıda bu miktar 2,5 ile 2,9 mM seviyelerindedir. Plazmada, egzersiz ya da yemek faaliyetinin peşinden veya patoloji kaynaklı durumlar K^+ iyonlarının değişimine neden olabilmektedir. Beyin kan damarlarının endotel hücrelerinde yer alan iyon taşıyıcıları sıvı salınımında ve MSS iyon homeostazisinde görev üstlenmektedir. Beyin ekstrasellüler sıvısının iyonik bileşeni MSS aktivitesi için dirimsel öneme sahiptir ve K^+ ve Kalsiyum (Ca^{+2}) gibi iyonların konsantrasyonları nöronal faaliyetleri düzenlemektedir (Aytürk, 2018). Bunun yanı sıra, magnezyum (Mg^{+2}) iyonları ve pH'de KBB

ve KBOSB tarafından koordine edilmektedir(Somjen, 2004; Jeong vd., 2006; Nischwitz vd., 2008; Hladky ve Barrand, 2016).

3.11. Makromoleküller

KBB çoğu makromolekülün beyne ulaşmasına engel olmaktadır(Aytürk, 2018). Kaveolin-1 kaplı veziküller vasıtasıyla yapılan transsitozis kimi makromoleküllerin beyne alınması için önemlidir (Simionescu, 2009). Az sayıda makromolekül, KBB boyunca reseptörle kolaylaştırılmış transsitozis aracılığıyla hareket etmektedir (Aytürk, 2018). BOS'da bulunan protein içeriği plazmaya göre daha azdır ve her bir proteinin yapısı birbirinden farklılık göstermektedir(Aytürk, 2018). Albumin, pro-trombin ve plazminojen gibi plazma proteinleri, apoptozise yol açabilen hücrel aktivasyona neden oldukları için sinir dokusuna olumsuz etkide bulunmaktadır (Nadal, 1995; Gingrich, 2000; Preston, 2014). Beyinde bariyer tip kan damarlarının endotel hücrelerinde Faktör Xa aracılığıyla protrombini trombine çevrilmektedir (Aytürk, 2018). Proteaz ile aktive edilen reseptör-1 (PAR1) , bir trombin reseptörüdür ve MSS'de yaygın olarak eksprese olmaktadır (Aytürk, 2018). Benzer şekilde, doku plazminojenini plazmine dönüştüren plazminojen aktivatörü de MSS'de bulunmaktadır (Aytürk, 2018). Beyin interstisyel sıvısında trombin ve plazmin bulunması, epilepsi, gliyal aktivasyon, gliyal hücre bölünmesi, skar doku oluşması ve hücre ölümüyle sonuçlanabilecek kaskadları başlamasına neden olabilmektedir (Gingrich, 2000; Chapman, 2013; Chen, 2014). Böylelikle, yüksek molekül ağırlıklı serum proteinlerinin hasar görmüş KBB'yi geçerek beyne sızması kritik patolojik sonuçlara yolaçabilmektedir (Aytürk, 2018). Bir serin proteaz inhibitörü olan sistatin-C, plazmaya göre BOS'da daha yüksek konsantrasyonda bulunan birkaç proteinden birisidir ve MSS'de bölgesel olarak sentezlenmektedir. Ayrıca, bu protein KBB'de mikro sızmalara karşı koruyuculuk sağlayabilmektedir (Reiber, 2001; Abbott, 2010)

3.12. Nörotransmitterler

Yemekten sonra açık bir şekilde farklılık gösteren bir nöroeksitator aminoasit olan glutamat, kan plazmasında bol miktarda bulunmaktadır (Aytürk, 2018). Örneğin, iskemik felç sırasında hipoksik nöronlardan kontrollü olmayan bir şekilde beyin interstisyel sıvısına salınan glutamat, nöral dokuda daimi nörotoksik ve nöroeksitator hasarayol açabilmektedir (Aytürk, 2018). Nöronal aktivite eksitator ve inhibitör nörotransmitterlerinin ekstrasellüler bölgeye salınımına neden olmaktadır (Aytürk, 2018). Bu nörotransmitterler çoğunlukla glutamat ve Gama amino bütirik asit (GABA)'tir. Optimum sinaptik yanıtları, eksitasyon-inhibisyon balansının devamlılığını sağlamak ve nöronal kayıp ile epilepsiden korunmak için sinaptik

aralıktan glutamat ve GABA uzaklaştırılması önem arz etmektedir (Aytürk, 2018). Astrositler glutamin-glutamat-GABA siklusunda ciddi rolü bulunmaktadır (Aytürk, 2018). Periferel ve MSS aynı nörotransmitterleri kullandığından dolayı KBB bu iki sistemi birbirinden ayrı tutmaktadır ve aralarında çapraz geçişi önlemektedir (Abbott, 2006; Bernacki, 2008; Eid, 2012).

3.13. Nörotoksinler

Kan-beyin bariyeri, kanda hareket eden nörotoksik maddelere karşı beyin için koruyucu bariyer görevini üstlenmektedir (Aytürk, 2018). Endojen metabolitler, proteinler, diyetle alınan ksenobiyotikler veya çevresel kaynaklı maddeler, kan beyin bariyeri tarafından engellenen bazı nörotoksik maddelerdir (Aytürk, 2018). Bir dizi ATP-binding cassette transporters enerji bağımlı effluks taşıyıcıları, bu nörotoksik maddelerin büyük bir kısmını beynin dışına yönlendirmektedir (Ek, 2010). Eğer zarar görmüş ve tümüyle farklılaşmamış nöronlar bölünemez ve normal koşullar altında kendilerini değiştiremezlerse, yetişkin beyninde belirgin bir rejeneratif kapasiteye sahip olamamaktadırlar (Aytürk, 2018). Sağlıklı insan beyninde ömrü boyunca daha düşük nörogenesis düzeyleriyle beraber devamlı olarak sabit oranda nöronal hücre ölümleri gerçekleşmektedir (Lim, 2007). Beyinde nörotoksinlerin seviyesinin artmasından kaynaklı hücre ölümlerinin normal oranlarındaki artış beyin aktivitelerinin erkenden bozulmasına neden olmaktadır (Aytürk, 2018). Nörotoksik maddelere rastlandığında, inflamatuvar sitokinlerin yükselmesine bağlı olarak oksidatif stresi artmaktadır ve KBB'de geçirgenlik meydana gelmektedir (Abbott, 2010; Silverstein, 2012).

3.14. Beyin Beslenmesi

Kan-beyin bariyeri, sinir dokusunun ihtiyaç duyduğu çoğu esansiyel suda çözünür besin ve metabolitlere karşı düşük pasif transfer göstermektedir (Aytürk, 2018). Bu sebeple, bu maddelerin gerekli miktarda teminini sağlamak için özelleşmiş taşıma sistemleri KBB endotel hücrelerinde eksprese olmaktadır (Aytürk, 2018). Beyinde bariyer tip kan damarlarının endotel hücreleri bariyer özellikleri göstermeye embriyonik anjiyogenez sırasında başlamaktadır ve yetişkinlerde bilhassa astrositik gliyal hücre son ayakları gibi farklı hücre tipleriyle yakın bir indükleyici ilişki ile korunmaktadır (Aytürk, 2018). Bu indüksiyon TJ proteinlerinin sayısının yükselmesini ve luminal-abluminal membranlarda belirli taşıyıcı proteinlerin oluşmasından meydana gelen endotel hücrelerindeki polarite gelişimini desteklemektedir (Aytürk, 2018). TJ proteinlerine ilave olarak, substrata özel taşıma sistemleri oluşturan endotel hücreleri besinlerin, enerji ara ürünlerinin ve diğer elzem moleküllerin kandan beyin dokusuna

nakledilmesi ve bunun tersi olarak metabolik atıkların beyin interstisyel sıvısından kana taşınmasını düzenlemektedir (Abbott, 2006; Wolburg, 2009; Reinhold ve Rittner, 2017). hücrelerindeki bariyer özelliklerinin indüksiyonu, sürekliliği ve fonksiyon göstermesi için yardımcı rol oynayan perisitler, mikrogliyal ve sinir terminalleri endotel hücreleri ile sıkı bir iletişim içinde bulunmaktadır (Aytürk, 2018). Kısaca, MSS bariyerleri nöronal işlevler için ihtiyaç duyulan stabil bir mikroçevreyi sağlarken, kimyasal zararlardan ve hasarlardan da MSS'yi korumaktadır ve beyin dokusunun normal fonksiyonlarını yerine getirmesini sağlamaktadır (Aytürk, 2018). KBB için önemli bu mikroçevre endotel hücrelerini, BM'yi, mikrogliyalı ve diğer hücre çeşitlerini kapsamaktadır. KBB'deki hücre ilişkileri tez kapsamındaki illüstrasyonlardagösterilmiştir (Abbott, 2006; Shimizu, 2008; Naagawa, 2009; Obermeier, 2013; Chow, 2015) (Şekil 6.1, şekil 6.2, şekil 6.3, şekil 6.4, şekil 6.5).

3.15. Kan – Beyin Bariyerinin Sıkı Bağlantıları

Sıkı bağlantılar, KBB geçirgenliğinin önemli bir belirleyicisidir (Aytürk, 2018). Paraselüler bariyer, suda çözünebilir bileşenlerin komşu hücrelerin arasından geçişini limitleyen endotel hücreleri arasındaki TJ'ler tarafından oluşturulmuştur (Aytürk, 2018). Öte yandan, transselüler bariyer, endositozisin ve beyin endotel hücrelerinin transsitozisinin daha düşük düzeyde olmasından dolayı ortaya çıkmıştır. KBB enzimatik bariyer (ilaç metabolize edici enzimler, asetilkolinesteraz, alkalın fosfataz, gamma-glutamil transpeptidaz, monoamin oksidaz) gibi de rol üstlenmektedir (Aytürk, 2018). Çoğu polar madde ve makromoleküllerin beyne geçişi bariyer tip endotel hücreleri, koroid pleksus epitel hücreleri ve araknoid epitel hücreleri arasındaki TJ proteinleri tarafından engellenmektedir veya geçişleri nerdeyse tümüyle azaltmaktadır (Aytürk, 2018). Klaudin protein ailesinin sıkı bağlantıların önemli bir komponenti olup, KBB yapısında bulunan TJ proteinlerinin başında klaudin-5'in olduğu öngörülmektedir (Nitta, 2003). Böylelikle, TJ proteinleri varlığında endotel hücreleri arasındaki paraselüler difuzyonal yolla madde aktarımı önemli ölçüde azalmaktadır (Begley, 2003; Wolburg, 2009; Wilhelm, 2011).

Endotel hücreleri arasında çok sayıda bağlantı yapısı mevcuttur. Adheran bağlantılar (AJs; Adherens Junctions) ve TJ'ler bu yapıların başlıcasıdır (Aytürk, 2018). Bu bağlantılar kısımlar arasındaki transselüler ve paraselüler geçişi sınırlandırmaktadır (Aytürk, 2018). AJ'lerde, kaderin proteinleri alfa, beta ve gamma katenin proteinleri ile hücre sitoplazmasına bağlanmaktadır. AJ'ler, TJ'ların oluşması için büyük öneme sahiptir ve yapılarında gerçekleşen herhangi bir bozulma bariyer zararınaneden olmaktadır(Wolburg, 2002; Richard, 2015). TJ'ler

subsellüler lokalizasyonlarına göre iki grupta incelenmektedir. İlk grup, hücreler arasında dağınık halde bulunan okludin ve klaudin komplekslerini ve JAM'leri içerirken, ikinci grup ise ZO ailesini de barındıran periferel proteinlerdir (Wolburg, 2002; Wolburg, 2009; Tietz, 2015; Zhao, 2015).

Okludin ve klaudinler bir dizi sitoplazmik katlantılar, ZO-1, ZO-2, ZO-3 düzenleyici proteinleri ve singulin ile ilişkilidir (Mitic, 2000; Tornavaca, 2015). TJ'lerin bariyer fonksiyonunla sadece hücreler arasındaki klaudinlerin ve okludinlerin ekspresyonu veyamevcudiyeti ile alakalı olmayıp, aynı zamanda bu proteinlerin düzenlenme ve etkileşim şekillerinden de etkilenmektedir (Hamm, 2004). Okludin ve bağlantı adezyon moleküllerinin ekspresyonu TJ oluşumu ve aktivitesi üzerinde etkilidir (Engelhardt, 2007).

Endotel hücreleri arasında geniş fenestralar yerine TJ'lerin olmasından ötürü, KBB'den ilaçların geçişi kısıtlı olmaktadır (Sandoval, 2008). Luminal-ablumsal endotelial membranlarda taşıma proteinlerinin polarize olmuş ekspresyonları ve TJ'lerin oluşumu ile ilgili KBB özelliklerinin sürekliliği ve indüklenmesi astrositlerle yakın bir ilişkiye bağlıdır (Aytürk, 2018). Perisit ve astrositler tarafından kapillerlerin yüzeylerinin kaplanması ile endotel hücrelerinin arasında 1500 ile 2000 Ω cm² seviyelerine ulaşan yüksek bir elektriksel direnç mevcuttur (Aytürk, 2018) (Şekil 6.3). Su, gazların bazıları ve yağda çözünebilir bileşenler KBB'yi pasif difüzyon yoluyla geçmektedir. Glukoz, amoni asit ve çoğu ilaçlar gibi birçok büyük moleküllerin transportu yüksek elektrik yükleri, kutuplaşmaları ve hidrofilik özellikleri sebebiyle aktif taşınım ile gerçekleşmektedir (Neuhaus, 1991; Abbott, 2002; Lee vd., 2003; Wolburg, 2009). In vitro kültürdeki beyin endotel hücre tabakaları arasındaki TJ oluşumu astrosit-şartlandırılmış medyum ile indüklenmektedir. Yapılan son çalışmalar neticesinde perisit, sinir hücreleri ve monosit varyasyonlarına ait hücreler ile de indüklenme tanımlanmıştır (Abbott, 2006; Naagawa, 2009; Grabrucker, 2016).

Kan-Beyin Bariyerinde Sıkı Bağlantıların Moleküler Kompozisyonu

Bazı TJ ilişkili protein içerikleri, beyin endotel hücrelerindeki sıkı bağlantılarda tanımlanmıştır. Beyin endotel hücreleri arasındaki TJ'lerde yerleşim gösteren proteinler okludin (Furuse, 1993; Ando-Akatsuka, 1996; Hirase, 1997) klaudin-1 ve klaudin-5'dir (Morita vd., 1999; Liebner vd., 2000a, b; Lippoldt vd., 2000). ZO-1 (Stevenson, 1986; Balda, 1993) ZO-2 (Jesaitis ve Goodenough 1994), ZO-3/pI30 (Balda vd., 1993; Haskins vd., 1998), 7H6 proteini ile ilişkili periferel TJ'lerin ve singulinin KBB'de ekspresyonları tespit edilmiştir (Aytürk, 2018).

Okludin

Okludin, endotel hücreleri arasında bulunan TJ yapısı içindeki moleküller arasında keşfedilmiş ilk integral proteindir. Molekül ağırlığı 56 ila 65 kDa arasında değişmektedir (Aytürk, 2018). Okludin, TJ yapılarının işlevsel bileşenlerinden birini oluşturmaktadır ve kludin ailesine benzer şekilde hücre zarını kapsayan dört tane transmembran domaini ve 2 tane ekstrasellüler lupları mevcuttur (Aytürk, 2018). TJ yapısında okludinin işlevi, Sf9 böcek hücrelerinde tavuk kökenli okludinin ektopik ekspresyonuyla meydana gelmiştir ve TJ benzeri yapıların ortaya çıkmasını indüklemiştir (Furuse, 1993; Furuse, 1996; Stamatovic, 2016).

Okludin yetersizliğibulunan embriyonik kök hücreler, okludinin bariyer oluşumunda lüzumsuz olduğunu gösteren bütün bir TJ yapısını oluşturmuştur(Saitou, 1998). Yapılan çalışmalarda, okludin "knockout" farelerde postnatal gelişim geriliği, karışık fenotip ve beyin kalsifikasyonu olduğu tespit edilmiştir (Aytürk, 2018). Ancak, farede halen bütün bir TJ yapısı bulunmaktadır. Anormalliklerinkarmaşıklığı okludinin TJ oluşumunda ikincil fizyolojik bir rol üstlendiğini öne sürmüştür(Saitou, 1998). Aslında, bu alanda yapılan bazı çalışmalar okludinin post-translasyonel ve post-transkripsiyonel düzeyindeaşırı değişimle karşı karşıya kaldığını göstermiştir. Beyin enflamasyonu için bir hayvan modeli olan deneysel otoimmün ensefalomyelitte (EAE; Experimental Auto-immune Encephalomyelitis), hastalık semptomları gelişiminden önce okludinin defosforile olması EAE'de sinyalizasyon için hedef olduğunu belirtmektedir (Aytürk, 2018). Okludinin TJ bölgesindeki redoks düzenlenmesinde etkili olduğu ileri sürülmektedir. Hasarlı KBB, enflamatuvar sitokinlerin [Tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve Transforming Growth Factor- β (TGF- β)] beyin dokusuna taşınmasına izin vermektedir. Astrosit ve makrofaj gibi kemokinler immün hücreleri KBB geçirgenliğini değiştirmek adına MMP-2 ve MMP-9 salgılaması için uyarılmaktadır. Okludin gliomada etkin bir şekilde varlığını gösteren MMP'lere karşı korumasız kalmaktadır (Morgan, 2007; Cummins, 2012). Enflamasyonla ilişkili olan oksidatif stresin TJ hasarına neden olduğu ve normoksi şartlarının ise okludin oligomerizasyonunu ve TJ oluşumunu ayarlayabildiği rapor edilmiştir. Triselulin ve okludin TJ'den makromoleküllerin geçişini düzenlemekten sorumludur (Aytürk, 2018). Triselulin doğrudan triselular TJ'lere geçişi kısıtlamaktadır ve miktarında azalma olduğunda bu sınırlama ortadan kalkmaktadır (Aytürk, 2018). Okludin azalması durumunda ya doğrudan kendi aksiyonuyla ya da triselular TJ'deki triselulini uzaklaştırarak ya da her yöntemi kullanarak makromoleküllerin geçişini artırmaktadır (Blasig, 2011; Krug, 2014; Cording, 2015).

Klaudin Ailesi

Klaudin ailesinin tanımlanmış 27 üyesi bulunmaktadır. İntegral membran proteini olup aynı yapısal desene sahip olan klaudinlerin hücre zarında dört adet domain bulunmaktadır. Bunlar iki tane ekstrasellüler lup ve kısa zincir N terminal, daha uzun zincir C terminal olmak üzere iki tane sitoplazmikterminaldir (Mineta, 2011; Gunzel, 2013). C terminal, klaudinleri skaffold proteinleri olan ZO-1, ZO-2, ZO-3, MAGI-1, PatJ, PALS1 ve MUPPI'ye birleştiren PDZ desenlerini içermektedir (Krause, 2009). Bunlar TJ yapısının esas yapısal bileşenleridir. Ekstrasellüler luplarıyla heterotipik ve homotipik etkileşim boyunca TJ'nın omurgasını oluşturmaktadır. Klaudinler, aynı hücrel membran içinde taraf-tarafa etkileşim (cis-interactions) ve karşıt membranlar arasında baş-başta etkileşim (trans-interactions) kurarak birbirleriyle etkileşebilmektedirler (Krause, 2009; Krause, 2008; Krause, 2015). bulunan TJ bileşenlerinden klaudin-5'in daha etkin olduğu, bunun yanı sıra klaudin-1, klaudin-3 ve klaudin-12'nin de rol aldığı ileri sürülmektedir (Daneman vd., 2010).

Klaudin-3, 23 kDa molekül ağırlığına sahiptir terminal tıkaç oluşturan bir proteindir. Bağırsak, akciğer, karaciğer ve testiste en üst düzeyde ekspresyonu ile beraber hemen hemen tüm organlarda eksprese olmaktadır (Aytürk, 2018). Beyinde ekspresyonu diğer organlardakiyle karşılaştırıldığında oldukça düşüktür. Bu seviye, çeşitli türlerin KBB'sini oluşturan endotel hücrelerinin sınırlarında fark edilebilir miktardadır (Haseloff, 2015). Gebeliğin 23. Haftasına gelindiğinde, klaudin-3'ün mevcudiyeti fetüslerde saptanabilmektedir (Pummi, 2004). Klaudin-3, KBB sürekliliği için gereklidir (Haseloff, 2015). EAE'de ve glioblastomada, klaudin-3 TJ proteininde net bir kayıp gözlenirken, bu durum okludinde gözlenmemektedir. Deneysel EAE'deki endotelyumda klaudin-3 ve klaudin-5 proteininin bu kaybı bazı fonksiyonel bariyer kayıplarıyla birlikte KBB bütünlüğünün bozulmasıyla alakalıdır (Wolburg, 2003; Pfeiffer, 2011; Virginito vd., 2007). Klaudin-3 knockout canlılarda KBOSB bozukluğu da görülmektedir. Bu da BOS'a infiltre olmuş fazla sayıdaki lökosit miktarıyla ilişkilidir (Kooij, 2014). Beyin endotel hücrelerinde, β -katenin inaktivasyonu klaudin-3'ün dramatik bir şekilde azalmasına, vezikül-ilişkili plazmalemma protein miktarının artmasına ve KBB yıkımına yol açtığı ileri sürülmektedir (Liebner, 2008).

KBB'nin oluşumunda klaudin-5'in etkisi genetik olarak klaudin-5 eksikliği olan knockout farelerde de gösterilmiştir (Nitta, 2003). Klaudin-5 yoksunluğu çeken knockout farelerde KBB'de bozulma olduğunu ve 800 Da büyüklüğüne kadar olan molekülleri sızdığını ortaya koymuştur (Nitta, 2003). Ancak, belirtilemeyecek sebeplerden ötürü doğumdan birkaç saat sonrasında tüm farelerin ölümüyle birlikte klaudin-5'in tamamen yokluğunun ölümcül olduğu

bildirilmiştir (Nitta, 2003). Klaudin-5 proteinin molekül ağırlığı 31,6 kDa olup, akciğer, kalp, bağırsak ve iskelet kasını içeren organlarda eksprese olmaktadır (Pan vd., 2016). Klaudin-1 gibi homo-dimer oluşturabilmektedir (Blasig, 2006). Sonuç olarak, klaudinlerin KBB geçirgenliğini kontrol etmekte intrinsik rol üstlendiği açıktır (Daneman vd., 2010; Gunzel, 2013).

Bağlantısal Adezyon Molekülleri

Bağlantısal adezyon molekülleri, immünoglobulin süper ailesi içinde bulunan integral zar proteinleridir. Hücre zarını kapsayan tek bir domaini, N terminali ve kısa sitoplazmik C terminali bir tane ekstrasellüler domain barındırmaktadır (Aytürk, 2018). Sitoplazmik C terminusu, ZO-1, AF-6, ASIP/PAR3 ve singulini içeren skaffold proteinleri ile interaksiyonunda olan PDZ motiflerini içermektedir (Martin-Padura, 1998; Bazzoni, 2000; Ebnet, 2000). JAMs karşıt taraftaki hücrelerle homotipik etkileşim oluştururken, farklı JAM ailesi üyeleriyle ve diğer adezyon molekülleriyle etkileşimi heterotipiktir (Weber, 2007). PAR3'e bağlanma sırasında, JAMs hücre temas noktalarında ZO-1 ve okludininin lokalizasyonunu ve hücre kutuplaşmasını düzenlemektedir (Itoh, 2001; Tietz, 2015; Zhao, 2015).

Skaffold proteinleri

Zonula okludens (ZO-1, ZO-2 ve ZO-3) proteinleri hücre zarı ilişkili guanilat-kinaz (MAGUK; membrane-associated guanylate-kinase) protein ailesinin üyesidir. (Aytürk, 2018). Bu proteinler, TJ'leri hücre iskeleti elemanı olan aktin ile bağlayan önemli skaffold proteinleridir (Umeda, 2006). F-aktin ile ilişkisinde ZO-1 regülatör proteini ile endotel bariyerinin oluşumu ve aktomiyozin organizasyonu bakımından önemlidir (Tornavaca, 2015). ZO proteinleri, transmembran proteinleri ile ZO proteinlerinin veyabaşka proteinlerdeki PDZ motifleriyle bağlanması için C terminali üzerinde PDZ motifi içermektedir. ZO-1 kaludinlere, okludine ve JAM'a PDZ motifleriyle bağlanmaktadır (Bazzoni, 2000; Ebnet, 2000; Haseloff, 2015; Tornavaca, 2015).

TJ yapısının iki önemli fonksiyonu mevcuttur. Bunların ilki, belirgin bir şekilde polar maddelerin ve iyonların kan ile beyin arasındaki iki yönlü transferini azaltmaktır (Aytürk, 2018). KBB'yi geçecek şekilde iyonların hareketindeki engel, in vivo da yaklaşık olarak 1800 $\Omega \cdot \text{cm}^2$ seviyelerinde yüksek bir elektriksel dirence sebep olmaktadır (Butt, 1990). Parasellüler yolaktaki bu yüksek elektriksel direnç veya düşük iletim, iyonların akışını yavaşlatarak bu yolağı tıkayan TJ'lerin çok tesirli olduğunu vurgulamaktadır (Volkov, 1997; Lee vd., 2003; Wolburg, 2009). İkinci işlev ise, hücrelerin kutuplaşmasını sağlamaya yardımcı olmaktır. Böylelikle, endotel hücrelerinin apikal ve bazolateral yüzeyleri arasında membran lipidleri ve

proteinlerinin lateral difüzyonunu limitlendirmiş olmaktadır (Van Meer, 1986; Itoh, 2001; Tietz, 2015; Zhao, 2015). Kimi maddeler bariyeri paraselüler taşınım ile geçerken, bunlar çoğunlukla oldukça küçük ya da TJ'ler arasında hareket edebilmek için özel yöntemler olarak kullanılmaktadır (Aytürk, 2018). Örneğin, T hücresi hareketi, transselüler yolağı geçerek göçe sebep olan endotel hücre yüzeyinde eksprese olan hücre içi adezyon moleküllerine [intracellular adhesion molecule (ICAM)-1 ve -2] bağlanan lökositler tarafından başlatılmaktadır (Steiner, 2010).

3.16. Kan – Beyin Bariyerinde Taşıma

Komşu endotel hücreleri arasındaki TJ'lerin varlığından ötürü beyin için gerekli olan çoğu madde transendotelial (transselüler) yolu kullanmaya zorlanmaktadır ve bu yolu kullanmak durumunda kalmaktadır (Aytürk, 2018). Yalnızca 400 Dalton'dan daha küçük çaptaki lipofilik moleküller basit difüzyon yoluyla KBB'yi geçebilmektedir (Pardridge, 2002; Boado, 2011). Fiziksel ve metabolik taşıyıcı bileşenleri barındıran dinamik bir ara yüz olup oldukça dinamik bir şekilde işleyen bir yapıdır (Cordon-Cardo vd., 1989; Thiebaut vd., 1989; Fricker, 2004; Löscher ve Potschka, 2005; Varatharaj ve Galea, 2017). KBB yüzeyinde bulunan farklı endojen taşıma sistemleri, önemli hidrofilik molekül ve makromoleküllerin beyne nakledilmesinden sorumludur (Aytürk, 2018). Glikoz veya amino asit gibi moleküller membran proteinleri vasıtasıyla taşınmaktadır (Aytürk, 2018). Proteinlerin de içinde bulunduğu hidrofilik makromoleküller veziküller içinde endositoz ile transfer olmaktadır. Epitelial ve endotel hücrelerdeki transsitozis yolları klatrin-aracılı ve klatrinsiz olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (Aytürk, 2018). Klatrin-aracılı veziküller taşınımında, ilacın ilgili bölgeye ulaştırılmasında transferrin-reseptörüyle kolaylaştırılmış transsitozis görev almaktadır (Aytürk, 2018). Transferrin ve insülin gibi bazı büyük moleküller reseptör aracılı taşınma (RAT) sistemi ile nakledilmektedir. Sıçan beyin endotel hücrelerinin yüzeyinde eksprese olan özelleşmiş ligand-spesifik reseptör sistemi vasıtasıyla yapılan taşınım (Alam, 2010; Bien-Ly, 2014; Niewoehner, 2014). Transferrin ve insülin reseptörleri, KBB endotel hücreleri tarafından bolca üretilen reseptörlerdir (Wohlfart vd., 2012; Boado, 2011; Niewoehner, 2014). Adenosin trifosfatın (Adenosine triphosphate, ATP) hidrolizinin ihtiyaç duyduğu adsorptif endositozis, beyin endotel hücrelerinin zar yüzeyindeki negatif yüklü bölgeleri ve pozitif yüklü proteinlerin arasındaki elektrostatik etkileşimler sonucunda tetiklenen albümin gibi plazmatik proteinler ile ortaya çıkmaktadır (Hervé, 2008; Pedro Ramos-Cabrera, 2013; Pulicherla, 2015; Grabrucker, 2016).

4. TEDAVİ

MS hastalığında geliştirilen tedavilerin amacı atak sıklığını ve atağa bağlı özürllülüğü azaltmak, şikâyetleri hafifletmek, komplikasyonları ve hastalığın ilerleyişini durdurmaştır (Uysal, 2018). MS'te tedaviler üç başlık altında incelenebilmektedir. Bunlar akut atak tedavisi, koruyucu tedavi ve semptomatik tedavidir (Uysal, 2018).

4.1. Atak Tedavisi

MS atak tedavisinde ajan olarak glukokortikoidler, nadiren olarak adrenokortikotrofik hormon (ACTH) ve plazmaferez kullanılmaktadır (Uysal, 2018). Akut kötüleşmenin tedavi endikasyonu tarafsız olarak gösterilebilen özürllülük oluşturan durumların gelişmesidir (Akçay, 2017). Görme kaybı, motor ve/veya serebellar bozukluklar gibi özürllülükler bu durumlara örnek gösterilebilmektedir (Akçay, 2017).

Glukokortikoidler ve ACTH anti-inflamatuar ve immünsupresif etkileri sayesinde klinik atak süresini ve şiddetini azaltmaktadır (Uysal, 2018). Hafif duysal semptomlar benzer şekilde tedavi edilmeyebilmektedir (Akçay, 2017). Atak tedavisinde çoğunlukla kortikosteroidler kullanılmaktadır (Akçay, 2017). Kortikosteroidler, T hücre fonksiyonlarınınişleyişini regüle ederek makrofaj üzerinde MHC sınıf II antijen sunumunu azaltmaktadır (Uysal, 2018). Pro-inflamatuvar sitokinlerin yapımını, aktivitesini ve reseptör ekspresyonunu engelleyerek, IL-1, IL-2 ve IL-6'nın sentezini kısıtlamaktadır, lökotrien ve prostoglandinleri seviyelerini düşürerek immun sistem üzerine etki etmektedir (Uysal, 2018). ACTH'ın öngörülemeyen kortizon cevabı sebebiyle intravenöz prednizolon daha çok tercih edilmektedir (G., 2012; McDonald vd., 2001). Kullanımı 3-7 gün boyunca günlük 500-1.000 mg intravenöz metilprednizolon (IVMP) şeklindedir (Akçay, 2017; Uysal, 2018). Yapılan çalışmalarda 500 mg/5 gün veya 15 mg/kg 3 gün boyunca iv. uygulamanın kötüleşme riskini minimize ettiği gösterilmiştir (Akçay, 2017). Mental durum değişiklikleri, enfeksiyon riskinin artması, gastrik rahatsızlık, uzun süreli kullanımda ise kemik yoğunluğunda azalma ve artmış kemik fraktürü riski gibi yan etkileri bulunmaktadır (Akçay, 2017). Atak ağır özürllülük meydana getiriyorsa ve kortikosteroid tedavisi uygulanmasınakarşın klinik iyileşme görülmüyor veya kötüleşme yönünde seyriyorsa ise plazmaferez uygulanabilmektedir (Ikeda, 2015). ACTH ve glukokortikoid tedavisine cevap alınamayan ağır ataklarda plazmaferez kullanımı uygundur (McDonald vd., 2001; Sloka, 2005).

4.2. Koruyucu Tedaviler

Koruyucu tedavilerin RRMS'te hastalık sürecinipozitif yönde deęiřtirdięi dūřünölen, immünmodölatuar ilaçlar (IMT), monoklonal Antikorlar ve oral tedavi olmak üzere üç farklı tedavi yöntemi mevcuttur.

4.2.1. İnterferon beta

İnterferonun alfa ve beta olmak üzere iki tipi bulunmaktadır. Multipl sklerozda IFN beta kullanılmaktadır. Bu interforunun IFN beta 1a ve IFN beta 1b olmak üzere iki farklı şekli vardır. İnterferon β antiviral, anti-proliferatif, immünomodölatuar gibi çeşitli özellikleri mevcuttur. Klinik olarak atak süresini ve sıklığını azalttığı bilinirken, radyolojik olarak ise yeni plak oluşumunu ve lezyon yükünü azalttığı gösterilmiştir (Uysal, 2018). MS'de etki mekanizması net olarak bilinmemektedir. Anti-inflamatuvar etkisini interferon gamma, T hücre aktivasyonunu baskılama, anti-inflamatuvarsitokin üretimi, T hücre migrasyonunu azaltma ve kan beyin bariyeri geçirgenliğini azaltma şeklinde gösteriyor olduğu dūřünölmektedir (Yong, 1998; Kieseier, 1999).

IFN'ler hamile kadınlarda, IFN beta ve humanalbumine karşı duyarlılığı olan kişilerde, kendini öldürme teşebüsünde bulunanlarda, karaciğer hastalarında ve 18 yaş altı kişilerde kontraendikedir. İnterferon β 'nın burun akıntısı, kas ağrısı, güçsüzlük gibi grip benzeri şikayetler, enjeksiyon bölgesinde kızarıklık, şişlik, ağrı, karaciğer enzim artışı, kemik iliği depresyonu, hipersensitivite reaksiyonları, antinökleer antikor oluşumu ve depresyon gibi yan etkileri bulunmaktadır. Günümüzde IFN beta 1b'nin gün aşırı 8 milyon ünite subkutan yapılan formu mevcuttur. RRMS formu dışında ikincil ilerleyici formda da etkili olduğu bulgusuna erişilmiştir (Uysal, 2018).IFN beta-1a'nın haftada 3 gün subkutan 6 milyon ünite (22 mg.) veya 12 milyon ünite (44 mg.) uygulanan formu mevcuttur. Sadece ataklarla seyreden MS formunda kullanılan, haftada bir gün 6 milyon ünite intramüsköler uygulanan piyasa formu da bulunmaktadır (BGW, 1993). Yüksek dozlarda yan etkiler göstermektedir. Genellikle yan etkileri enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, grip benzeri semptomlar, lenfopeni, depresyon ve transaminazlarda yükselme şeklinde olmaktadır (Walther, 1999).

4.2.2. Glatiramer asetat

Glatiramer asetat, yapısında L-alanin, glutamik asit, lizin ve tirozin olmak üzere dört farklı amino asit içeren dizayn edilmiş polipeptit zincirlerinden meydana gelmektedir (Sandal, 2019). Miyelin bazık proteininin yapısını taklit etmektedir. MBP ile rekabete girip Th2 ve Treg gibi hücrelerin aktivasyonu ile otoreaktif T hücrelerini suprese etmektedir. Bunun neticesinde immünomodölatuar ve nöroprotektif etkileri var olmaktadır (Uysal, 2018). Klinik olarak atak

sıklık ve şiddetini azaltan etkileri bulunurken, radyolojik olarak da yeni plak oluşumunu ve lezyon yükünü azaltan etkileri söz konusudur (Uysal, 2018). RRMS’de 20 mg. subkutan her gün uygulanmaktadır (Uysal, 2018). Enjeksiyon yeri reaksiyonu, kızarıklık, göğüste sıkışma hissi, dispne ve anksiyete gibi yan etkiler gösterebilmektedir (Karabudak vd., 2009). Bu hücreler KBB’yi geçerek anti-inflamatuvar sitokinler salgılama suretiyle etki etmektedirler (Farina, 2005). Dönem güvenilirlik ve yan etki profili açısından oldukça güvenlidir (Ford, 2006).

4.2.3. Natalizumab

Doğal immün yanıtın neticesinde ortaya çıkan aksonal yıkım ve nöral dejenerasyonda rolü olan lökositlerin KBB’ni aşmasını engellemeyi amaçlayan, lökosit $\alpha 4\beta 1$ ve $\alpha 4\beta 7$ integrinlerine karşı geliştirilen ataklarla seyreden MS (RRMS) tedavisi için ilk etkili monoklonal antikör olarak bilinmektedir. ABD ve Avrupa ülkelerinde klinik kullanımına izin verilmiştir fakat Türkiye’de 2008 yılında faz III çalışmaları başlatılmıştır (Uysal, 2018; Sandal, 2019). İlk olarak, fare üzerinde lenfositlerin yüksek endotelial venüller olarak isimlendirilen kan damarları yoluyla lenf düğümlerine girdiği tespit edilmiştir (Gowans, 1964).

Natalizumab, lenfositlerde ve miyeloid hücrelerde $\alpha 4$ -integri ile etkileşime girerek lenfositler üzerindeki etkisi sayesinde MSS dokusuna lenfositlerin göçlerini ve onların pro-enflamatuvar tepki oluşturmalarını yavaşlatmaktadır (Ali vd., 2013).Baş ağrısı, bulantı gibi yan etkiler sebebiyet vermektedir. Natalizumab günümüzde immünomodulatuvar tedavilere olumlu yanıt vermeyen, MRG ve klinik olarak kötü prognozlu, hastalık aktivitesi yüksek MS’li hastalar için alternatif tedavi opsiyonudur (Uysal, 2018). Tedavi sürecinde latent John Cunningham virüsünün (JCV) reaktivasyonuna bağlı olarak gelişen, progressif multifokal lökoensefalopati (PML) vakalarının saptanması sebebiyle ilacın klinik kullanımına büyük kısıtlama getirilmiştir (Uysal, 2018). Üç yıl ve daha uzun sürelerde natalizumab tedavisi alan hastaların, olası PML riski açısından devamlı olarak klinik ve laboratuvar bulguları ile izlemi önerilmiştir (Uysal, 2018). 4 haftada bir, 300 mg natalizumab IV olarak kullanılmaktadır (Sorensen, 2012).

4.2.4. Okrelizumab

OkrelizumabMS’in ortaya çıkışında büyük role sahip olan B lenfositlerini yok eden anti-CD20 monoklonal antikördür (Uysal, 2018). İlaç yalnızca B lenfositlerinin yüzeyinde yer alan CD20 ismi verilen bir moleküle bağlanarak, bu hücrelerin kandaki sayısının uzun süre azalmasını sağlamaktadır (Uysal, 2018).

B hücrelerinin miktarının azaltılması vasıtasıyla bağışıklık sistemi baskılanarak, merkezi sinir sisteminde hasarı meydana getiren faktörler kandan temizlenmektedir (Uysal, 2018). 2016

yılında Okrelizumabüzerine üç önemli klinik çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda ilaç, ataklı yineleyici (RRMS) ve birincililerleyen (PPMS) hastalar üzerinde denenmiştir (Uysal, 2018). Her iki çalışmada da okrelizumab, kontrol ilaca göre net şekilde olumlu sonucu göstermiştir (Uysal, 2018). Ataklı yineleyici MS (RRMS) hastaları ile yürütülmüş olan OPERA I ve II çalışmalarında, okrelizumab alan MS hastalarında interferon tedavisi alanlara göre 2 yıl içindeki atak sayısının nerdeyse yarıya düştüğü saptanmıştır (Uysal, 2018). İlacın atak sayısını düşürmesine ilaveten, hastalardaki 3 aylık özürülük birikimini de %40'lara varan miktarda azaltmaktadır. Klinik özellikler dışında aktif tedavi alan hastaların beyin MR'larında ortaya çıkan aktif plak sayısını da %90 oranları aşacak düzeyinde azalttığı gösterilmiştir (Uysal, 2018). Birincil ilerleyen MS (PPMS) hastalarında yapılan ORATORIO çalışması, okrelizumab alan hastaların üç yıllık tetkiklerindeplasebo alan hastalara göre özürülük birikiminde %25'lik bir azalmanın gerçekleştiğini göstermiştir (Uysal, 2018). Okrelizumab günümüzde PPMS hastalarında etkinliği ortaya konmuş olan tek ilaç olma özelliğini devam ettirmektedir. İlaç, 300 mg'lıkflakonlar şeklinde piyasaya sürülmüştür ve 6 ayda bir damardan, hastane koşullarında uygulanan 600 mg'lık kürler şeklinde verilmektedir (Uysal, 2018). Okrelizumab Türkiye'de 2018 yılından itibaren SGK tarafından ilerleyici MS hastalarında ise birinci basamakta, ataklı yineleyici MS hastalarında ikinci basamakta geri ödenen ilaçlar listesine almaktadır (Uysal, 2018). Okrelizumab tedavisi her MS hastasına uygulanamaktadır. Uygunluk için tedavi öncesinde rutin kan incelemelerine ilaveten hepatit virüs, varisella virüs ve tüberküloz için testler yapılması önerilmektedir (Feng, 2017).

4.2.5. Alemtuzumab

Alemtuzumab, CD52 reseptörünü hedef alan bir monoklonal antikor terapisi olarak geliştirilmiştir. Uzun süreli lenfositlerde düşüşe sebebiyet vermektedir (Flynn ve Byrd, 2000). Tedavi amaçlı olarak hematoloji, transplantasyon ve özellikle B-hücresi kronik lenfositik lösemi olmak üzere onkoloji alanlarında başarılı bir sonuç alındığı için MS tedavisinde de uygulanmaktadır. B hücreleri 3-6 ay arasında normale dönerken, T hücreleri daha uzun sürelerde baskılanmaktadır (Coles, 2006). Multipl skleroz tedavisinde klinik ve radyolojik olarak olumlu sonuç göstermektedir (Fox, 2007; Coles, 2008).

4.2.6. Plazmaferez

Plazmaferez veya plazma değişimi immünglobulin, kompleman ve sitokin gibi humoral immun sistemin eleminasyonuna dayanan bir tedavi yöntemidir. Sağladığı eleminasyon

etkisiyle hücreyel immun sistemi module edici etkilere de sahip olmaktadır. Tedavi gün aşırıdır ve toplam 5-7 seans yapılmaktadır (Uysal, 2018).

4.2.7. Daclizumab

Daclizumab, IL-2 reseptörünün alt birimi olan CD25'e bağlanarak T hücre uyarımını baskılayan terapötik insanlaştırılmış bir monoklonal antikordur (Oebel, 2000). Diğer olası etki mekanizması ise CD56+ doğal öldürücü hücre sayısında yükselişe neden olmasıdır (Bielekova, 2006). Faz II çalışmasında yineleyici MS hastaları üzerinde klinik ve radyolojik olarak etkinliği bulunmaktadır (Bielekova, 2004; Rose, 2007). Bu antikoron yan etki profili iyi olmasına karşın, uzun dönem etkinliği henüz bilinmemektedir. İlacın MS tedavisinde hangi basamakta kullanıma gireceği belirsizdir fakat birinci veya ikinci basamak olarak kullanılacağı düşünülmektedir (Akçay, 2017).

4.2.8. İntravenözimmünglobulinler (IVIG)

İntravenöz immünglobulinler (IVIG), immünolojik kökenli nörolojik hastalıklarda sıkça kullanmasına rağmen MS tedavisindeki kullanımı çok net değildir (Uysal, 2018).

4.2.9. Metotreksat

Metotreksat, folat analogu, dihidrofolat redüktaz inhibitörüdür. Non-spesifik bağışık sistemi baskılayıcı bir ilaçtır. Kullanım dozu haftada 7.5 ile 15 mg arasında değişmektedir ve oral alım şeklindedir (Uysal, 2018).

4.2.10. Mitoksantron

Mitoksantron, DNA'ya bağlanmaktadır ve topoizomeraz II enzimini inhibe etmektedir (Akçay, 2017). B ve T hücrelerine etki etmektedir ve Th1 sitokinlerinin salgılanma miktarını düşürmektedir (Neuhaus, 2005; Kopadze, 2006). Beş farklı klinik sonlanım noktası açısından olumlu sonuç göstermesi sebebiyle MS tedavisinde kullanılmaya başlanan ilk kemoterapötik ilaç olmuştur (Akçay, 2017). İndüksiyon tedavisi, ikincil ilerleyici MS tedavisi ve diğer immünomodülatör tedavilerin yanında kullanılabilir (Hauser vd., 2008; Edan, 2007). Doz bağımlı kardiyotoksisite ve lösemi gelişme riski bu ilacın kullanımını sınırlayıcı yan etkilerdir (Goffette, 2005; Rizvi, 2004; Ellis, 2009).

Mikofenolat mofetil (MMF), inozin-5-monofosfat dehidrojenaz enziminin önemli bir inhibitorüdür. Guanozin sentezini engelleyerek T ve B lenfosit proliferasyonunu durdurmaktadır (Uysal, 2018). Fakat mikofenolat mofetilin MS hastalarında kullanılması için ruhsat bulunmamaktadır (Karabudak, 2009).

4.2.11. Siklofosfamid

Siklofosfamid, alkilleyici ajan olup immünsüpresif ve sitotoksik özellikler taşıyan bir ilaçtır (Akçay, 2017). Alopesi, bulantı, kusma, hemorajik sistit gibi sıklıkla görülen yan etkilerinin mevcut iken, uzun süreli kullanımında steriliteye, miyelosupresyona ve maligniteye neden olmaktadır (Akçay, 2017). Bu ilaç MS hastalarında 1983 yılında kullanılmaya başlanmıştır ve birincil ve ikincil ilerleyici MS hastalarında etkili olduğu 1987 yılında yapılan çalışmalar ile saptanmıştır (Likosky, 1991).

4.2.12. Azatiopürin

Azatiopürin, pürin antagonisti olan geniş spektrumlu bağışıklık baskılayıcı bir ilaçtır. RRMS ve SPMS seyirlerinde atak sıklığını azaltmaktadır (Uysal, 2018). Başlangıçta 50 mg/gün dozda kullanılırken, ardından 4 haftada bir 50 mg/g artırılarak 150 mg/g doza çıkılmaktadır. Pansitopeni, lökopeni, trombositopeni, makrositer anemi, granulositopeni gibi hematolojik yan etkileri mevcuttur (Uysal, 2018).

4.2.13. Rituksimab

CD20+ B lenfositlerini hedef alan ve B hücrelerini hızlı bir şekilde düşüren monoklonal bir antikordur (Liopsis, 2008; Akçay, 2017). Dirençli romatoid artrit, non-Hodgkin lenfoma ve diffüz B hücreli lenfoma tedavisinde bu antikordan yararlanılmaktadır (Fanale, 2007; Schuna, 2007). Myastenia gravis, nöromiyelitis optika, paraneoplastik sendromlar ve multifokal motor nöropati gibi bazı nörolojik hastalıkta olumlu sonuç gösterdiği küçük ölçekli çalışmalarda tespit edilmiştir (Cree, vd., 2005; Pestronk, 2003). Yanı sıra, MS’de yapılan bir faz 2 çalışmasında, kontrastlanma gösteren lezyonlarda ve klinik ataklarda ciddi bir düşüş olduğu gözlenmiştir (Hauser, vd., 2008). Ayrıca dirençli yineleyici MS’de kullanılabilir (Stuve, 2005). Diğer çoğu monoklonal antikör gibi fatal infüzyon reaksiyonu ve ender olarak da olsa PML ile ilişkilidir (Carson, 2009).

4.2.14. Teriflunomid

Teriflunamid, eklem iltihabı için kullanılan leflunomidin aktif metabolitidir (Uysal, 2018). Teriflunomid pirimidin sentezi için ihtiyaç duyulan mitokondrial enzim dihidrooratat dehidrogenaz aktivitesini azaltmaktadır. Pirimidin sentezinin sonucunda bağlı olarak T lenfosit çoğalmaktadır. Teriflunamidin yarılanma süresi 14 gündür. Eliminasyonu hızlandıran kolestimamin tedavisi verilerek tedaviyi ani olarak kesmeyi gerektirecek yan etkileri ortadan kaldırabilmektedir (Uysal, 2018). Piyasa günde bir kez alınan 7 veya 14 mg’lık tabletler halinde bulunmaktadır. 14 mg’lık tabletler özürülük üzerine etkindir (Karabudak, 2009; Alpua, 2014).

Bulantı, saçlarda dökülme, karaciğer fonksiyonlarında bozulma gibi yan etkileri gözükülebilmektedir (Sandal, 2019).

4.2.15. Dimetilfumarat (BG-12)

Dimetil fumarat (BG-12) molekülü, fumarik asit ve esterlerinin tuzları fumaratlar olarak bilinen fumarik asidin dimetil esteridir. Tabiatı kimi bitki ve mantarlarda fumarat veya toprak dumanı (*Fumaria officinalis*) olarak da bilinmektedir. Enflamatuvar sitokinler, kemokinler ve adezyon moleküllerinin ekspresyonundan sorumlu olan nükleer faktör kapp B'nin (NF- κ B) hücre çekirdeğinde translokasyonunu azalttığı ve apoptozu indükleyici etki gösterdiği için tedavi amaçlı olarak kullanılabilir (Sandal, 2019). Dimetil fumarat ve onun birincil metaboliti olan monometil fumarat, merkezi sinir sistemindeki oksidatif strese bağlı nöronal ölümünü ve miyelin hasarını azaltmaktadır (Alpua, 2014). Yineleyici multipl skleroz tedavisinde denenmiş ve klinik ile MR aktivitesi açısından etkin olduğu tespit edilmiştir (Kita, 2014).

4.2.16. Fingolimod

Fingolimod (2-amino-2-(2-(4-oktilfenil)etil)propan-1,3- diol hidroklorid) *Isaria Sinclairii* isimli bir mantardan elde edilen, yapısal olarak endojen sfingozine benzeyen lipofilik bir moleküldür (Altunrende, 2017). FDA tarafından 2010 yılında onaylanmıştır ve birçok ülke tarafından ilk oral ilaç olarak kabul edilmektedir (Sandal, 2019).

Bu ilaç Türkiye'de Nisan 2011'den beri ruhsat alarak kullanılmaktadır (Sandal, 2019). Fingolimod, MS hastalarında hastalık sıklığını azalttığı düşünülen doğal sfingozinin bir yapısal analogudur (Sandal, 2019). Doğal bir bioaktif sfingolipid yapısında olan Sfingozin 1-fosfat (S1P), inflamasyon ve onarımda ciddi öneme sahiptir (Sandal, 2019).

Fingolimod (FTY720), 2010 yılında Kuzey Amerika'da MS tedavisi için kabul gören bir oral sfingosin-1-fosfat (S1P) reseptör modülatörüdür (Uysal, 2018). Bu ilaç, ikinci basamak tedavi opsiyonu olarak kullanılmaktadır (Uysal, 2018). Fingolimod S1P reseptörlerini düzenlemektedir ve etkin bağışıklık düzenleyici niteliğe sahiptir (Mirza, 2002; Baumann, 2001; Akyıldız, 2013). S1P reseptörlerinin ekspresyon deseni hücrenin aktiflik durumuna göre değişkenlik göstermektedir ve reseptör ekspresyonu vücut sıvıları ve dokularındaki S1P seviyesi tarafından düzenlenmektedir (Akçay, 2017). Bu reseptörler çoğu büyüme faktörü reseptörleriyle etkileşim halindedir (Matloubian, 2004; Miron, 2008; Igarashi, 2003; Alvarez, 2007). S1P1, S1P2 ve S1P3 reseptörleri genellikle doku hücrelerinde yer alırken, S1P4 bağışıklık sistemi hücrelerinde, S1P5 ise dalakta (doğal öldürücü hücreler ve diğer lenfositler)

ve merkezi sinir sisteminde (CNS; özellikle oligodendrositlerde) bulunmaktadır (Groves vd., 2013).

Sonuç itibariyle fingolimod ile tedavi, lenfosit oluşumuna ve gelişimine bağlı olarak genel periferik kan lenfosit miktarındaki azalma ile ilişkilidir (Sandal, 2019). Fingolimod terapötik etkilerinin yanında, bilhassa ilk doz kullanımına bağlı olarak kalp atışında azalma, makula ödemi, enfeksiyon riski gibi durumlara neden olabilmektedir. Bu sebeple, tedavi sırasında hastada gerekli parametrelerin yapılması önemlidir (Sandal, 2019; Altunrende, 2017).

4.3. Semptomatik Tedaviler

MS seyrinde hastalık ilerledikçe çeşitli belirti ve bulgular gelişebilmektedir. Bunlara örnek olarak spastisite, yorgunluk, ağrı, depresyon ve diğer psikiyatrik bozukluklar, mesane-bağırsak disfonksiyonu, cinsel işlev bozukluğu, tremor, kognitif işlev bozukluğu, epileptik nöbetler gösterilebilmektedir (Uysal, 2018; Akçay, 2017). Demans %5'ten daha düşük oranda görülürken, hastaların yaklaşık %70 gibi büyük bir oranında belirli düzeylerde kognitif tutulum görülmektedir. Özellikle çalışma belleği, planlama yeteneği bozulurken, bilgi işleme hızı azalmaktadır ve çalışma becerisi olumsuz etkilenmektedir (Akçay, 2017).

Bu bozukluk kortikal atrofi ve MR lezyonları ile ilişki halindedir (Akçay, 2017). Afektif bozukluk hastaların büyük çoğunluğunda görülmektedir ve en çok rastlanan afekt bozukluğu depresyondur. Bu depresyon, diğer kronik hastalıklarla karşılaştırıldığında daha sık saptandığı görülmektedir (Proceedings of the MS Forum Modern Management Work- shop, 1994). Yorgunluk da hastaların yaklaşık %80'inde görülmektedir. Çoğunlukla fizik aktiviteden bağımsızdır ve gün ilerledikçe kötüleşme sıklığıdır (Akçay, 2017).

Yorgunluğa yola açan ve tedavi edilebilir sebeplerin saptanması ve tedavisi oldukça önemlidir. Bu belirti ve bulgular, beyin ve spinal korddaki inflamatuvar demiyelinizasyona bağlı olarak gelişebilmektedir veya kullanılan farmakolojik tedaviler ve bununla alakalı dolaylı belirtiler olarak da gelişebilmektedir (Uysal, 2018). Bunların semptomatik olarak tedavi edilmesi ve MS'e bağlı çeşitli nörolojik defisitler gelişen hastalarda rehabilitasyon uygulamaları ile yaşam kalitesini yükseltecek tekniklerin öğretilmesi büyük önem taşımaktadır (Uysal, 2018).

Ağrı semptomu gösteren hastalar için karbamazepin, benzodiazepinler, baklofen, trisiklik antidepressanlar, gabapentin, lamotrigin, pregabalın, non-steroid antiinflamatuvar ajanlar önerilebilmektedir. Depresyonun tedavisinde SSRI ve trisiklik antidepressan (TCA) tavsiye edilmektedir (Uysal, 2018). Yorgunluk belirtisi gösterildiğinde, günlük 100 mg dozda

amantadin, günlük 300-400 mg miktarda modafinil, selektif seratonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve aspirin kullanılabilir (Uysal, 2018).

Mesane-bağırsak disfonksiyonu için eğer hiperaktif mesane var ise, anti- kolinerjikler (tolterodin L- tartarat, oxybutyninhydrochloride, darifenasin hidrobromür) verilebilir. Konstipasyonda ise, lifli gıda ve sıvı tüketimi, fizyoterapi, laksatifler önerilebilir (Uysal, 2018).

Spastisitenin hastanın fonksiyonelliğine etkisi büyüktür. Ambulasyonu olan hastalarda kas tonusunun azaltılmasıyla yorgunluk artmaktadır. Bunun beraberinde ekstansör kas tonusu azaltılırsa sıkça düşme gerçekleşebilmektedir (Uysal, 2018). Ambulasyonu olmayan hastalarda yaşam kalitesini yükseltmek ve hastanın bakımını kolaylaştırmak için spastisite tedavi edilmektedir (Uysal, 2018). Baklofen 10-80 mg/gün, tizanidin 2-36 mg/gün, klonazepam 0, 5-2 mg/gün ve botulinum toksini tedavi opsiyonlarıdır (Uysal, 2018). Oral tedaviler, botoks ve fizik tedavi uygulanabilmektedir (Dressler vd., 2017).

Potasyum kanal blokeri olan dalfampiridin kullanmak, yürüme güçlüğü olan hastaların %30'unda başarılı sonuç göstermiştir fakat nöbet eşliğini düşürebilmektedir (Brown, 2016; Akçay, 2017). Ayrıca bazı vakalarda trigeminal nevralji semptomlarının sayısını yükseltmektedir (Thaera, 2014). Çoğunlukla iyi seyirlidir ve antiepileptik ilaçlara olumlu cevap vermektedir (Gasparini, 2017). Paroksizmal diplopi, fasyal pareteziler, yüz ağrısı, ataksi ve konuşma bozukluğuşeklinde olabilmektedir ve tedavisi sürecinde antiepileptikler kullanılmaktadır (Goodwin, 2016).

Seksüel fonksiyon bozukluğu olan erkek hastalarda sıklıkla erektil disfonksiyon ve ereksiyon kaybı görülmektedir. Bu disfonksiyonların tedavisinde papaverin, sildenafil ve kadınlarda vajinal lumbrikanlar, proerektil ilaçlar kullanılmaktadır (Gromisch, 2016; Uysal, 2018). Bilişsel fonksiyon bozuklukları için kognitif rehabilitasyon ve psikoterapi önerilirken, yürüme bozuklukları için Fampiridin ilacı tavsiye edilmektedir (Uysal, 2018; Krupp, 2002).

4.4. Tamamlayıcı Tedaviler

Multipl skleroz, Merkezi Sinir Sisteminde demiyelinizasyon ve akson kaybı ile karakterize otoimmün hastalık olması nedeniyle ABD'de FDA tarafından kabul görmüş birden fazla ilacın olmasına rağmen henüz kesin bir tamamlayıcı bir tedavisi bulunmamaktadır, fakat ilaçların yan etkileri olması MS'li birçok kişinin, hastalıklarını kontrol altına almak ve hastalığın etkilerini tedavi etmek için alternatif tıp ve tamamlayıcı tedavi çalışmalarına öncü olmuştur (Yadav, 2010).

Birden fazla tamamlayıcı tedavi ve alternatif tıp arasında diyet modifikasyonu omega-3 yağ asitleri , amalgam dolularının, vitaminlerde E, B, D ve en sık olarak C takviyesi,

homeopati , selenyum, lipoikasit , kalsiyum orotate, arı iğneleri, inek kolostrumu, hiperbarik oksijen, prokarin, çelasyon, akupunktur, akubasinç benzeri gibi birçok çeşitli tamamlayıcı ve alternatif çözümler işe yaramaktadır (Sandal, 2019; Özbülül, 2012).

Bu çözümlerin yanı sıra bitkisel kaynaklı tedaviler de multipl skleroz hastalığı için alternatif bir yol olmuştur (Sandal, 2019).

MS hastalığında kullanılan bazı bitkiler ve türevleri; Ginkgo biloba, Zingiber officinale, Curcuma longa, Hypericum perforatum, Valeriana officinalis, Vaccinium macrocarpon, Nigella sativa, Piper methysticum, Çiğdem sativus, Panax ginseng, Boswellia papyrifera, Vitis vinifera, Camella, Capparisovata (Kappari) gibi bitkiler MS hastalarında pek çok teröpatik etki ortaya çıktığı gözlemlenmiştir (Sandal, 2019).

Bu nedenle pek çok hastalığın seyrini değiştirici ilaçlar ve bunlara ek olarak tamamlayıcı ve alternatif tedaviler milyonlardan fazla hastaya umut ışığı olmuştur ve umut ışığı olmaya da devam edecektir (Sandal, 2019).

MS hastalığında kullanılan tedaviler sadece hastalığın atakların seyrini azaltıcı yönde veya otoimmüniteye sebep olduğu düşünölen bağışıklık hücrelerini bloke edici yönde olmuştur (Sandal, 2019).Yapılan birden fazla çalışmalarda kullanılan tedaviler kesin sonuç vermemesi nedeniyle çalışmalara devam edilmektedir (Sandal, 2019)

5. MEDİKAL İLLÜSTRASYON

5.1. Medikal İllüstrasyon Tanımı

İllüstrasyon, bir metin ya da konunun içinde bulunan, onu açıklayan ve somutlaştıran görsellerdir. Bir başka deyişle, bir düşünceyi, fikri veya metni tasvir eden resimlemelerdir. Latince “lustrare” kökünden gelmektedir ve anlaşılır yapmak anlamı taşımaktadır. İllüstrasyon grafik tasarımda bir konuyu veya fikri daha etkili, verimli ve vurgulayıcı bir şekilde açıklamak amacıyla kullanılmaktadır. İllüstrasyonun mesaj iletme niteliği sayesinde resimden farklılaşmaktadır. Bu özelliği ile dergilerde, kitap kapaklarında, afişlerde, reklamcılık, moda, tıp, botanik ve daha birçok alanda sıklıkla kullanılmaktadır (Eken, 2018).

Bir illüstrasyon, kullanıldığı alana ya da kullanılan tekniğe göre sınıflandırılabilir. Bu teknik, bazen sadece bir kâğıt ve kurşun kalemle ibaret olabilirken, görselleştirmenin her yolunun kullanılabilmesi birçok yöntem mevcuttur (Dağ, 2011). İllüstrasyonların teknik ve uygulamaları, zamana ve sanatçıya göre çeşitlilik göstermektedir. Suluboya, guaj, akrilik, mürekkep ya da dijital illüstrasyon gibi teknikler bu çeşitliliğe örnek gösterilebilmektedir (Greco, 1994). Ayrıca illüstrasyonun reklam illüstrasyonları, moda illüstrasyonları, yayın illüstrasyonları, medikal illüstrasyonları, mimari illüstrasyonları gibi farklı türleri bulunmaktadır (Acartürk, 2019).

Tıbbi illüstrasyonlar, eğitimle ilgili konular başta olmak üzere tüm tıp disiplinlerinde aktif olarak kullanılmaktadır. Canlıların anatomik yapılarını, prosedürleri ve patolojik durumları gereksiz veya da dikkat dağıtan öğelerden arındırarak, vurgulayıcı bir şekilde anlatılmaktadır. Bilgilerin görsel anlatımı ile kalıcı bir öğrenme sağlanmaktadır (Özdemir vd., 2003). Örneğin, bir ameliyatın canlı video görüntüleri ile illüstrasyon uygulamaları kıyaslandığında tıbbi illüstrasyonun anlatım sadeliği göz önüne çıkmaktadır. Bunun beraberinde, illüstrasyonların açıklayıcı bir biçimde uygulanması, anatomik doğruluk, kompleks içeriğin çeşitli izleyicilerin ilgisini ve anlayışını geliştirmek için profesyonel ve estetik olarak iki boyutlu ve üç boyutlu görsellere dönüştürülebilmesi önem arz etmektedir (Sınav, 1994).

5.2. Medikal İllüstrasyon Tarihçesi

Tıbbi illüstrasyonların ilk örneklerine antik Mısır'da rastlamak mümkündür. Mısırlılar, medeniyetlerini papirüs ruloları ve heykel kabartmaları üzerinde resmetmişlerdir. Milattan önce 1700'lerde dünyanın ilk cerrahi ders kitabı Mısırlılar tarafından oluşturulmuştur. Bu kitapta 48 savaş yarası vakasını ve bu vakaların tedavisi ayrıntılı olarak anlatılmıştır fakat resim içermemektedir. Bunun beraberinde, özellikle MÖ 25. yüzyıla ait mezarlarda bulunan heykel kabartmalarında tıbbi açıdan ilgi çekici bir takım resim bulunmaktadır.

Yunan sanatçılarda da Mısırlılar gibi gündelik temaları dekoratif sanatlarında kullanmışlardır. Kültürlerinin ve tıbbının çoğu yönü, MÖ 400'den kalma siyah figürlü çömleklerdeki resimlerde bulunabilmektedir. Ayrıca Yunan filozof, bilim adamı ve biyolojik araştırmacının kurucusu Aristoteles'in öğretilerinde çizimler kullandığı varsayılmaktadır. Ancak ilk Yunan anatomistlerinin çalıştığı İskenderiye'de tıbbi gösteren diyagramlar MÖ 4. yüzyılın sonlarından 3. yüzyılın başlarına kadar üretilmiş değildir. Bu figürlerin damarlar, atardamarlar, sinirler, kemikler ve kaslar olmak üzere beş şematikte olduğu düşünülmektedir (Donald, 1986).

İskenderiye'deki tıp fakültesi bilimsel bir tıba geçişte ön saflarda yer alırken, İskenderiye'nin Roma İmparatorluğunun kontrolüne geçmesiyle beraber Yunan bilimsel merakı yerini Romalıların pratik yaklaşımına bırakmıştır. Milattan sonra 2. yüzyılda hekimlerin prensi Galen, mevcut kaynaklardan gelen bilgileri pekiştirerek, tüm tıbbi fikirleri tek bir sistemde birleştirmiştir. Herophilus'un sinir sistemi üzerine yaptığı anatomik çalışmalarda aklın kontrolünün kalbin değil beynin olduğu kanıtlanmıştır fakat günümüze bu bilgiler Galen'in yazıları aracılığıyla aktarılmıştır. Yunanistan'da insan diseksiyonu hoş karşılanmamıştır ve Galen anatomi ve fizyoloji üzerine ayrıntılı olarak yazdığı kitaplarını domuz ve maymun diseksiyonundan elde etmiştir. Galen'in ölümünden ve Hristiyanlığın yükselişinden sebeple tıbbi araştırmalar neredeyse durma noktasına gelmiştir (Hajar, 2012; Donald, 1986).

Roma İmparatorluğu'nun çöktüğünde 10. yüzyıldan önceki tıbbi el yazmaları çok az sayıdadır ve içlerindeki resimler nadir ve kabadır. Minyatürler ve illüstrasyonlar ortaya çıkmaya başlamıştır fakat kitap yapımı Kilise'nin hakimiyetinde olduğu için illüstrasyonlar tarz olarak çağdaş din sanatına benzemektedir. Bu illüstrasyonlar (Şekil 5.2.1) dönemin bilgi ve uygulamalarının bir kaydını göstermektedir. Her zaman tamamen dekoratif olmamalarına rağmen, metindeki bir noktayı tasvir etmek için kasıtlı girişimler gibi görünmektedirler.



Şekil5.2.1. Kilise'nin tıba hâkim olduğu dönemde poliklinik illüstrasyon

14. yüzyıla kadar tıp, 2. Yüzyılda Galen tarafından yazılmış metinlerden öğretilmiştir. Kilise'nin onayını alan eserler, hakkında tartışmasız kanon olarak kabul edilmektedir. Bir orta çağ doktoru bir teşhis veya tedavi problemiyle karşı karşıya kaldığında bu eserlere başvurmaktadır.

14. ve 15. Yüzyılda üniversiteler hızla büyümesiyle kitaplara olan acil ihtiyaç artmıştır. Baskının teknik sorunlarını çözmek için bir dizi girişimler olmuştur ve 15. yüzyılın ortalarında Gutenberg tarafından metal alaşımları, kalıpları, kâğıdı, matbaa mürekkebi, matbaayı çözmeyi parlak bir şekilde başaran teknik geliştirilmiştir. Böylelikle 20. yüzyıla kadar radikal değişiklikler olmadan kullanılacak olan hareketli tipten bir baskı yöntemi ortaya çıkmıştır.

Baskının icadıyla, zahmetli ve çoğu zaman elle yanlış kopyalanmak yerine tahta kesme bloklardan çok sayıda basılabilen resimli kitaplar üretmek artık mümkün hale gelmiştir. 15. yüzyılın sonunda yaklaşık sekiz milyon kitabın basıldığı tahmin edilmektedir. Bu kitaplar arasında tıbbi açıdan ilgi çekici illüstrasyonlar içeren ilk basılı kitap olan Herbarius, 1484'te Mainz'de Peter Schoeffer tarafından basılmıştır. Bu kitap, bir dizi oldukça kaba bitki illüstrasyonları içermektedir. 15. Yüzyılda yeni fikirlerin ortaya çıkması ve antik Yunan'ın klasik sanatının keşfedilmesi, insan vücudunun doğru temsiline ilgiyi arttırmıştır. Donatello'nun 1430 tarihli ve 'Miser'in Kalbinin Anatomisi' olarak bilinen bronz bir tableti, vücut hakkında ilk elden bilgi edinmenin bir yolu olarak diseksiyona artan ilgiyi göstermektedir.

Sanatçılar insan oranları, yüzey anatomisi, kaslar ve hareketleri konusundaki çalışmalar gerçekleştirmiştir. Sanatta natüralizmin olgunlaşmasıyla beraber, Verrochio, Michelangelo ve Raphael dahil olmak üzere birçok sanatçının diseksiyonlar yaptığına dair kanıtlar bulunmaktadır. 15. yüzyılın sonlarına insan diseksiyonu, Padua'da tıp eğitimi alan Papa IV. Sixtus tarafından resmen onaylanmıştır. Bunun sonucunda anatomi çalışmasına yeni bir yaklaşımı teşvik edilmiştir.

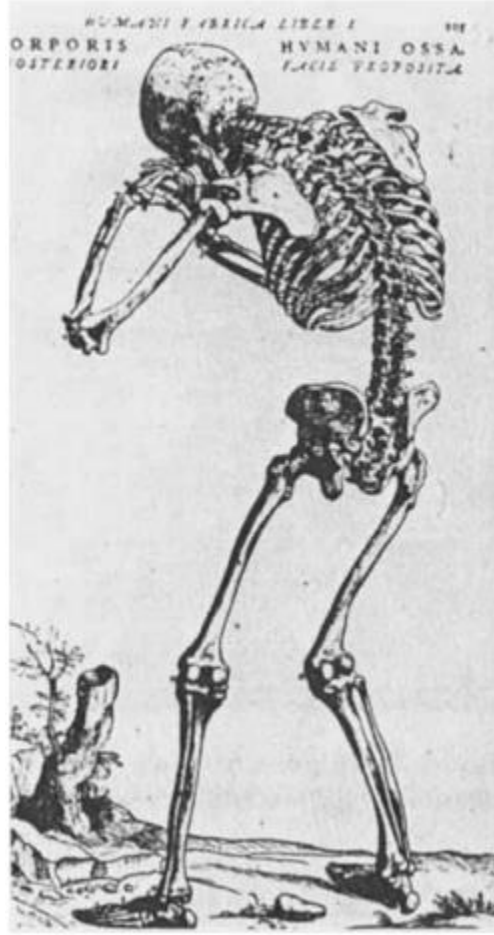
Rönesans'ın önemli isimlerin olan Leonardo de Vinci, insan anatomisi üzerine derin çalışmalar yapmıştır. 1489 yılında İnsan Figürü Hakkında adlı kitabının içeriğini zahmetli inceleme ve titiz bir örnek oluşturmuştur. Bu kitabı oluştururken kişisel olarak 30'dan fazla erkek ve kadın cesedini parçalara ayırmıştır. Mühendislik yaklaşımıyla beraber, insan anatomisini daha önce hiç düşünülmemiş şekillerde sunmuştur (Şekil 5.2.2) ve üç boyutlu şeffaf figür yaratabilmiştir. Bu çalışmalar tamamen yeni ve devrim niteliğinde eserlerdir. Leonardo de Vinci'nin çizimlerinin ve anatomi üzerine notlarının yer aldığı 120 kitapta bulunan 7000'den fazla sayfadan sadece 200 sayfa kalmıştır. Çalışma hiçbir zaman yayınlanmamasına rağmen, dikkatle kontrol edilen soruşturması ve ayrıntılı kayıt ve bulguların doğru şekilde gösterilmesi ile anatomiye olan yaklaşımı, modern bilimsel yöntemin başlangıcı kabul edilmektedir. Leonardo'dan itibaren resimli anatomi ders kitapları ortaya çıkmaya başlamıştır (Donald, 1986).



Şekil5.2.2.Leonardo da Vinci'nin İskelet Sistemi Üzerine Çizim ve Notları

Andreas Vesalius, tıbbi illüstrasyona bilimsel ve sanatsal açıdan katkıda bulunan bir diğer isimdir. 1537 yılında Padua Üniversitesi'ne cerrahi anatomi profesörü olarak atanmıştır. Kendisinden 50 yıl önce Leonardo gibi, o da yerleşik anatomi öğretim sisteminin yanlış olduğunu düşünmektedir. Genellikle asılarak idam edilen ya da yardımcıları tarafından mezarlardan çalınan cesetler üzerinde kendi diseksiyon çalışmalarını gerçekleştirmiştir. 1538 yılında altı anatomik tablo yayınlamıştır. İlk üçü elle boyanmış kendi çizimlerinden oluşmaktadır. Setin diğer üç masasını oluşturan iskeletler, Stephanus veya daha yaygın olarak adlandırıldığı şekliyle Calcar'ın eseridir. Bu çizimler (Şekil 5.2.3), yayımlanacak ilk makul derecede doğru iskeletlerdi.

Vesalius, Galen'in metinlerini incelemiştir ve Galen'in çalışmalarının maymunlar üzerinde yapıldığı için insan vücudunu doğru yansıtmadığına kanaat getirmiştir. Tüm anatomi çalışmalarına yeniden başlamıştır. Bulgularını büyük kitabı *De Humani Corporis Fabrica* için toplamıştır. *Fabrica*, 670 sayfa ve 186 plakadan oluşmaktadır. Bu çalışmalar, yalnızca bilimsel olarak doğru olmakla kalmayıp, sanatsal açıdan da mükemmel seviyededir. Mevcut en yüksek sanat formu olan tahta baskı tarafından oluşturulmuştur. Bazı ahşap kesimler 20 inç yüksekliğindedir (Donald, 1986; Harcourt, 1987).



Şekil5.2.3.Andreas Vesalius tarafından arka yönden sunulmuş insan vücuduna ait kemikler, 1543

Sonraki iki ila üç yüzyıl boyunca, doktor-sanatçılar veya sanatçıların yardım ettiği doktorlar tarafından çok sayıda resimli metin üretilmiştir. 19. yüzyılda üretilen en tanınmış metinler arasında “Gray's Anatomy” bulunmaktadır. Bu eser, anatomi ve fizyoloji profesörü olan Henry Vandyke Carter tarafından ilk kez 1859 yılında yayınlanmıştır. Orijinal çizimleri, Gray's Anatomy'nin günümüze kadarki her baskısında yer almıştır ve bunlar, kendisi ve Gray tarafından ortaklaşa yapılan diseksiyonlara dayanmaktadır (Hiatt ve Hiatt, 1995).

Tıbbi illüstrasyona katkı sağlayan bir diğer isim, 1831'de Londra'daki University College'da patolojik anatomi profesörü olan ve aynı zamanda yetenekli bir suluboya sanatçısı olan Sir Robert Carswell'dir. 1838 yılında Robert Carswell, MS'in ilk patolojik tanımı yapmıştır. Eserleri Londra'daki University College Kütüphanesinde tutulmaktadır (Hollman, 1995; Arslan, 2017).

Modern tıbbi illüstrasyona önemli bir katkı, Johns Hopkins'te bir jinekoloji profesörüne illüstratör olarak hizmet etmek üzere Almanya'dan ABD'ye giden ve birkaç yıl sonra Johns Hopkins Tıbbi İllüstrasyon Okulu'nu kurarak bir öğrenme ortamı yaratan Profesör Max

Brodel'den gelmiştir. Sanatçıların anatomi ve tıbbi illüstrasyonun inceliklerini inceleyebilecekleri yer oluşturmuştur. En yetenekli öğrencilerinden biri, önde gelen bir cerrah ve aynı zamanda seçkin bir illüstratör olan Harvey Cushing'dir (Rutkow, 1988).

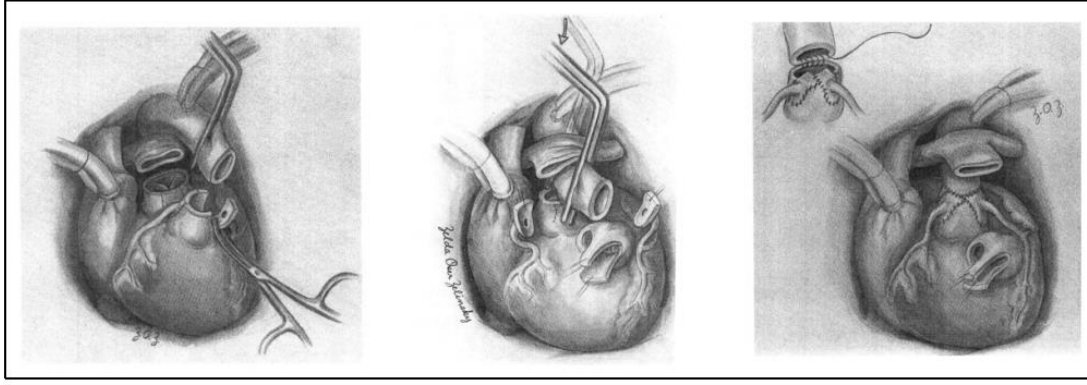
Son yüzyılda, sonsuz çeşitlilikteki teknikleriyle tıbbi illüstrasyon, başlı başına bir meslek olarak gelişmiştir (Tsafrir ve Ohry, 2001).

5.3. Medikal İllüstrasyon Teknikleri

Anatomik ve tıbbi resimlemede taş oymacılığı gibi eski-yeni bir sanat bile sağlık eğitiminin hizmetinde kullanılabildiği için, bu amaç için kullanılan teknikleri incelenmektedir. Tıbbi illüstrasyonda kullanılan teknikler, tarih boyunca teknik gelişmelerin yanı sıra sosyoekonomik faktörlerle de yakından iç içe geçmiştir. 15. yüzyılda gravürlerin ortaya çıkmasıyla birlikte, yazıdan basılan ve boyalı resimlerden ziyade basılı resimlerle gösterilen ilk kitaplar oluşturulmaya başlanmıştır (Tsafrir ve Ohry, 2001).

Baskı için illüstrasyonlar hazırlamak için kullanılan teknikler, Vesalius'un çalışmalarında ortaya çıkanlar gibiahşap baskılardan veya kabartma baskıdan, bakır oyma ve oyma yoluyla gelmiştir ve ardından yaklaşık 1800'de bunu litografi izlemiştir. Bu teknik, doğrudan taş üzerine çizim yapmayı kapsamaktadır ve 19. yüzyıl boyunca kullanılmıştır. Böylece tıbbi illüstrasyonun gelişimi, 1868'de fotogravür, 1880'de yarım tonlu ekran ve son olarak 1893'te 4 renkli baskı işlemi gibi baskı ve yeniden üretim sürecindeki gelişmelerle beraber ilerlemiştir (Netter, 1956). Yarım ton işleminin icadıyla beraber resimli kitapların seri üretimine izin veren kimyasal veya ışığa duyarlı kâğıt yerine ucuz normal kâğıda fotoğraf basmak için mümkün olmuştur. Fotoğrafçılıkta bir sonraki büyük adım, 20. yüzyılın sonlarında fotoğraf CD sisteminin geliştirilmesiyle meydana gelmiştir.

Tıp metinlerine eşlik eden elle çizilmiş ve boyanmış illüstrasyonlar (Şekil 5.3) 19. ve 20. yüzyıllarda hala yerlerini korumuşlardır ve en ilerici ders kitaplarında ve tıp dergilerinde bile bugüne kadar var olmaya devam etmektedir.



Şekill.3.1.Zelensky'nin arteriyel anahtar işleminin adımlarını yorumlaması

“Gray's Anatomy” eserinin 1878'de yayınlanan 8. İngiliz baskısına karşılık gelen ilk ABD baskısı sadece 522 resim içerirken, 1995'te yayınlanan 38. baskı, orijinal gravürlerden bilgisayar tarafından oluşturulan grafiklere kadar her türlü grafik tekniğini kullanan 2500'den fazla figüre sahiptir (Rosse, 1999).

Elle çizilmiş illüstrasyonlar üretmek maliyetli olduğu ve zaman gerektirdiği için, orijinal çizgi veya suluboya çizimlere dayanan bilgisayar tarafından oluşturulan illüstrasyonlar bu illüstrasyon biçimini yeniden moda haline getirmiştir. El yapımı bir illüstrasyonun detayı, odağı ve kesinliği kolay kolay aşılamamaktadır. Örneğin, Journal of Neurosurgery Ocak 2000 sayısında, Johns Hopkins Tıp Okulu'nda Tıpta Uygulamalı Sanat Bölümü'nden bir sanatçı tarafından resmedilen bir kapak makalesine yer verilmiştir (Caswell, 1992; Tsafirir ve Ohry, 2001).

20. yüzyılda üretilen bir diğer olağanüstü illüstrasyonlar grubu, Frank Netter tarafından 1950'lerden başlayarak oluşturulan ve CIBA vakfı (CIBA Tıbbi İlüstrasyonlar Koleksiyonu) tarafından yayınlanan sekiz ciltlik anatomik atlas serisidir. Netter'in anatomik atlasları artık etkileşimli CD-ROM'da ve resimler üç boyutlu olarak görüntülenebilir, düzenlenebilir ve değiştirilebilir- yakınlaştırma veya döndürme ile büyütülmüş bölümlerden oluşmaktadır. Bunun yanı sıra, elektronik atlasların genellikle paralel olarak üretilen ve farklı pratik avantajlar sunan taşınabilir basılı kopya versiyonları için hala yer olduğuna inanılmaktadır (Rosse, 1999).

Resimli basılı metinlerin yanı sıra insan vücudunu eğitim amaçlı aktarabilmek için sıklıkla kullanılan bir diğer önemli araç da anatomik modeldir. Kelimenin tam anlamıyla illüstrasyon olmasa da, anatomik modeller yüzyıllar boyunca anatomik yapıların tam karmaşık

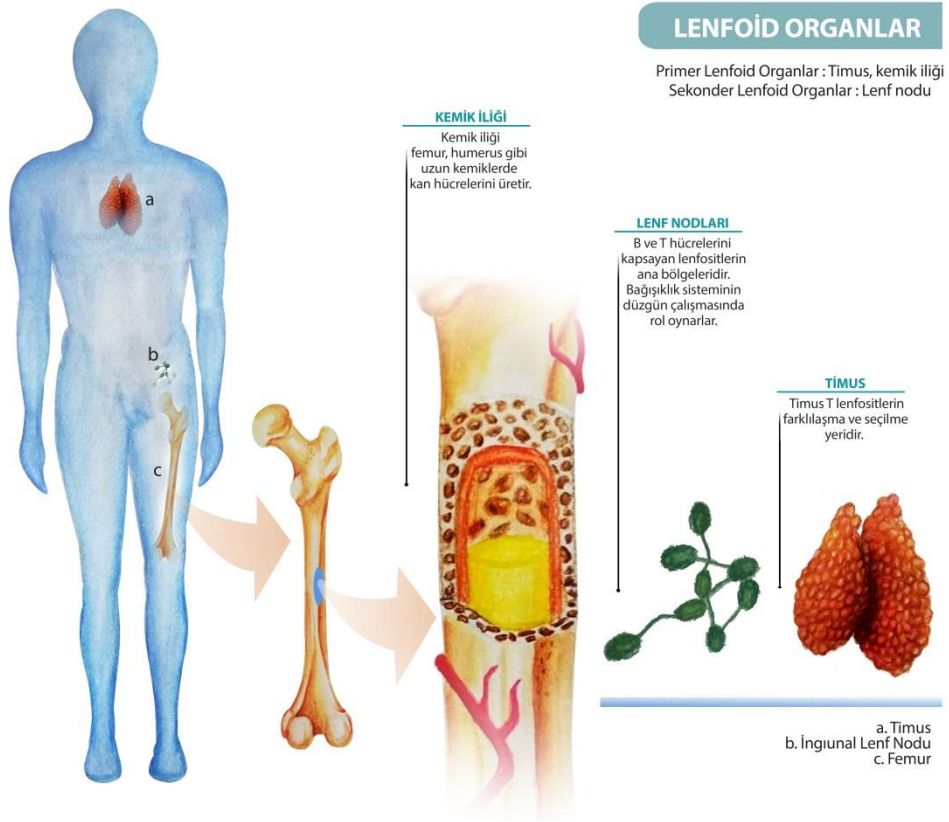
üç boyutlu ilişkilerini başka hiçbir ortamın izin vermediği fiziksel hassasiyetle aktarabilen tek araç olarak karşımıza çıkmaktadır(Chen, vd., 1999).

Erken dönem anatomik modeller, bu amaç için ideal bir malzeme olan balmumundan yapılmıştır. İlk anatomik modelin 14. yüzyılın başlarında vasküler sistemin incelenmesi sırasında yaratıldığı düşünülmektedir. Bir diğeri En erken modeller, ayrıntılı yapıları ortaya çıkarmak için beynin ventriküler septumuna balmumu enjekte eden ve yöntemi ve gözlemlerini defterlerine dikkatlice kaydeden Leonardo Da Vinci tarafından gerçekleştirilmiştir. Yaklaşık 150 yıl sonra, Cenova'daki diseksiyonlardan anatomik balmumu modelleri yapılmıştır. Ünlü Alman yazar Johann Wolfgang von Goethe, karşılaştırmalı bir anatomist olarak ve kadavra kullanmak yerine balmumu anatomik modelleri kullanmıştır (Haviland ve Parish, 1970).

İnsan vücudunun iç görüntülenmesi ancak 19. yüzyılda mümkün olmuştur. Alman fizikçi ve Nobel ödüllü Wilhelm Konrad Roentgen, 1895 yılında ilk X-ışını fotoğrafının konusu olarak karısının elini kullanarak X-ışınlarını keşfetmiştir. O zamandan beri, illüstrasyonda kullanılan görüntüleme bilimi birbiriyle örtüşen üç aşamada gelişmiştir. Bunlardan ilki, görüntüleme tekniklerinin geliştirilmesidir ve hem morfolojik özelliklerin hem de iç organların işleyişinin tanımlanmasına yardımcı olmuştur. X ışınlarına ek olarak, hastalık süreçlerini görselleştirmek, terapötik müdahalelerin kesinliğini artırmak ve patofizyoloji anlayışımızı geliştirmek için ultrasonik ve radyonüklid izleyici emisyonları kullanılmaktadır. İkinci olarak, vasküler ağaca erişim ve dokuların gelişmiş karakterizasyonu vücuttaki çok küçük yapıların çözülmesine izin vermektedir. Daha başarılı görüntüleme, kanser ve kardiyovasküler hastalıklar için yeni tedavilerin geliştirilmesine ve çeşitli süreçlerin aşamalarının daha doğru belirlenmesine izin vermiştir. Görüntü kılavuzluğunda cerrahi, cerrahi yaraları en aza indirmeye ve kritik dokulara zarar vermemeye yardımcı olan hem cerrahi öncesi planlamaya hem de gerçek zamanlı etkileşimli bilgisayar destekli navigasyona izin vermektedir. Son olarak, radyolojik tekniklerin temel bilimlerden elde edilen bilgi birikimiyle bütünleştirilmesi tıbbi sorunların çözümüne katkı sağlamıştır.

Bugün bilgisayar, hala öğretim amaçlı yeri olan anatomik modeller kavramına yeni bir boyut kazandırmıştır. Üç boyutlu veri setlerini plastik, mum ve metal gibi çeşitli malzemeler kullanarak gerçekçi katı fiziksel modellere dönüştüren cihazlar mevcuttur. Ayrıca internet, statik ve dinamik görüntülere en yüksek hızlarda erişmek ve dünyanın en uzak bölgelerine iletmek için benzersiz ve karşılaştırılmaz olanaklar sunmaktadır. Daha önce yalnızca hastanelerdeki veya tıp okullarındaki kütüphanelerde veya tıbbi illüstratör enstitülerinde tutulan çok sayıda tıbbi görüntüye neredeyse ücretsiz erişim sağlamaktadır (Tsafirir ve Ohry, 2001).

6. MULTİPL SKLEROZ HASTALIĞINDA KAN BEYİN BARIYERİNİN ÖNEMİNİN MEDİKAL İLLUSTRASYON TEKNİKLERİ İLEGÖRSELLEŞTİRİLMESİ

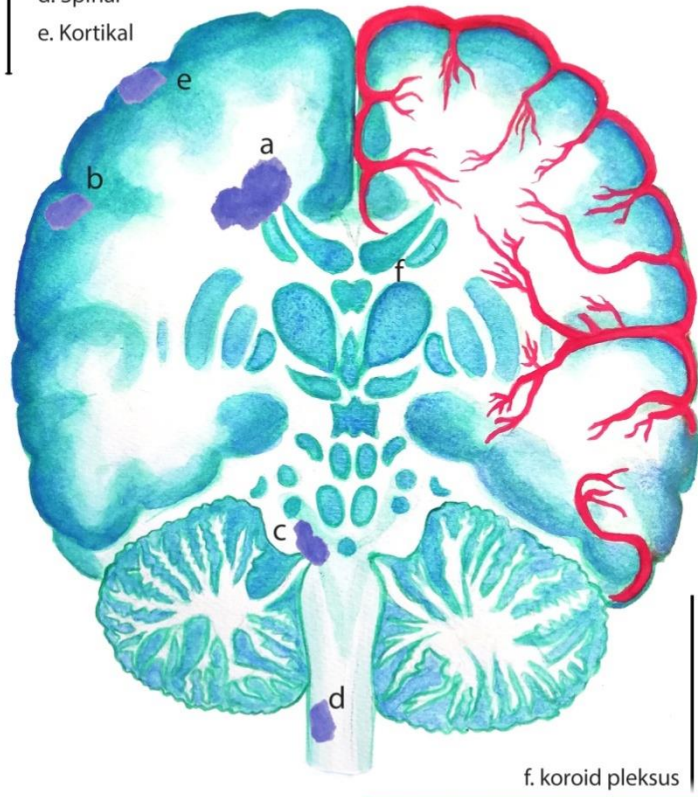


Şekil 6.1.Primer ve sekonder lenfoid organlar

Şekil 6.2.
Beyin
vasküler
yapısı ve

DEMIYALİZAN LEZYONLAR

- a. Periventriküler
- b. Justakortikal
- c. İnfratentoryal
- d. Spinal
- e. Kortikal

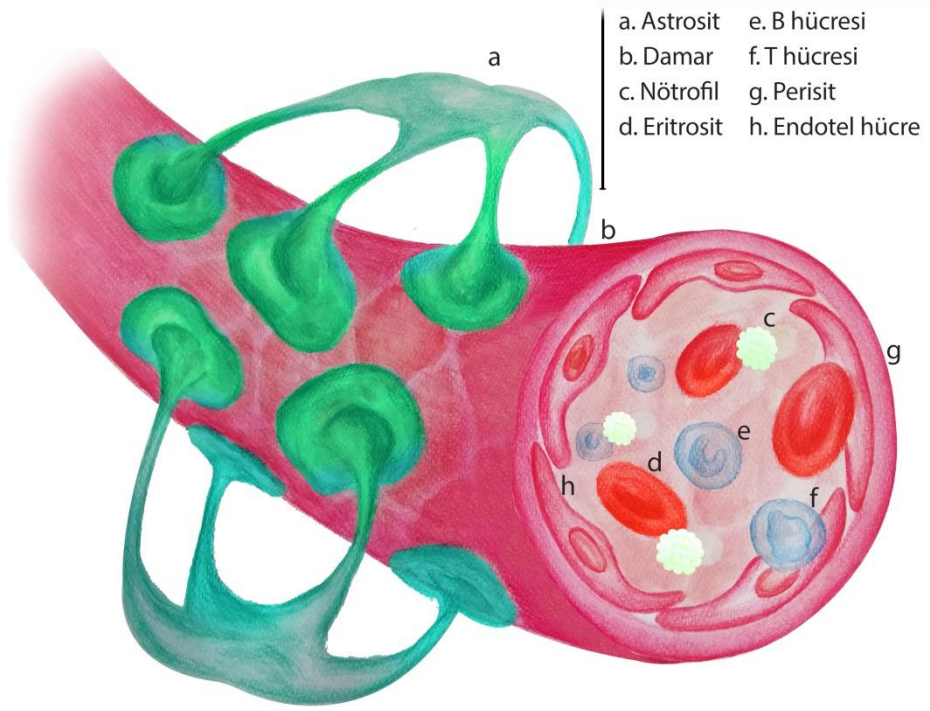


BEYNİN VASKÜLER BESLENMESİ

BEYNİN KANLANMASI VE DEMİYALİZAN LEZYONLAR

demiyalizan lezyonların mekansal dağılımı

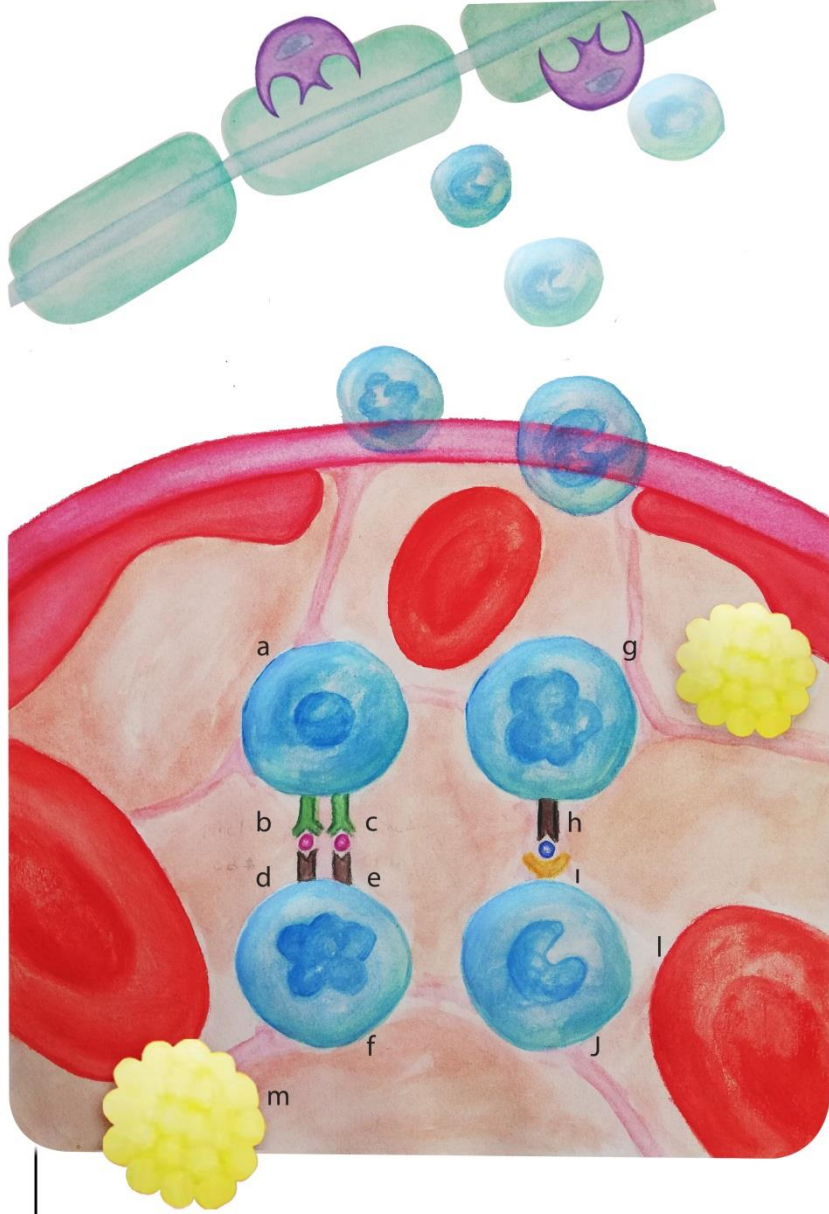
ASTROSİTLER VE DAMAR



KAN - BEYİN BARIYERİ

Şekil 6.3.Kan - beyin bariyeri

KAN - BEYİN BARIYERİNİN AŞILMASI

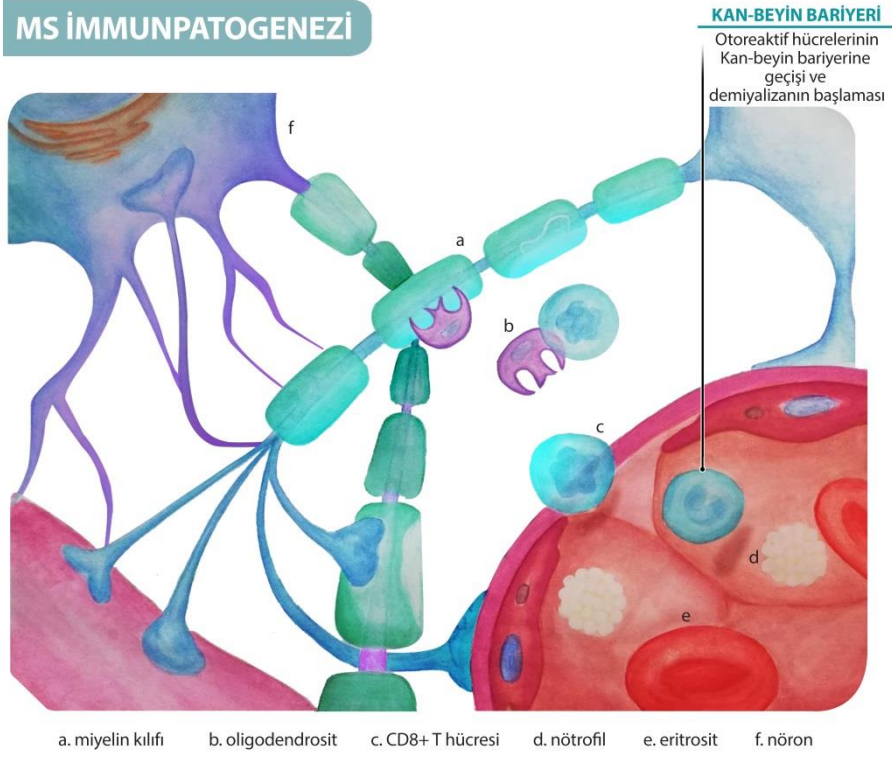


- a. ASH (makrofaj) b. MHC1 c. MHC2 d. CD8 e. CD4 f. T hücresi g. T hücresi h. CD40 i. CD40L J. B hücresi l. eritrosit m. nötrofil

OTOREAKTİF LENFOSİTLER

Şekil 6.4. Otoreaktivate ve kan - beyin bariyerinden geçiş

MS İMMUNPATOGENEZİ



Şekil 6.5. Otoreaktif hücrelerin kan - beyin bariyerinden geçişi ve demiyelinizasyon

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Santral sinir sisteminin inflamasyon, demiyelinizasyon, aksonal kayıp ve gliozis ile karakterize inflamatuvar – demiyelinizan hastalığı olan multiple skleroz hakkında literatür araştırılmış ve patogenizinde merkezi rol oynayan immun sistem incelenmiştir. Beynin normal yapı ve fonksiyonlarını sağlayan, inflamatuvar reaksiyonunu sınırlayan kontrol mekanizmalarından biri olan Kan beyin bariyerinin multipl skleroz hastalığındaki öneminden bahsedilmiş olup görsellerle somutlaştırılmıştır. Kan beyin bariyerinin ilişkili olduğu yapılar ve hastalığın gelişmesinde etken olan sürecinin sadeleştirilerek görselleştirilmesi immünpatogenezin daha kolay anlaşılmasına ve görsel kaynak ihtiyacına yönelik referans oluşturulmasına katkı sağlamıştır. Literatürüne her geçen gün yeni bilgiler eklemekte olan multipl skleroz hastalığı; kan beyin bariyeri araştırmalarına da devam etmektedir. Bu durumda medikal illüstratörler içinde yeni çalışma alanları oluşacaktır.

KAYNAKÇA

- Abbott, N. (2002). Astrocyte–endothelial interactions and blood–brainbarrier permeability. *J. Anat.* 629–638.
- Abbott, N. J. (2005). Dynamics of CNS barriers: evolution, differentiation, and modulation. *Cellular and molecular neurobiology.* 25(1).5-23.
- Abbott, N. J. (2006). Astrocyte–endothelial interactions at the blood–brain barrier. *Nature reviews neuroscience.* 41-53.
- Abbott, N. P. (2010). Structure and function of the blood–brain barrier. *Neurobiol. Dis.* 13–25.
- Abe, T., Kakyo, M., Sakagami, H., Tokui, T., Nishio, T., Tanemoto, M., and Nomura, H. (1998). Molecular characterization and tissue distribution of a new organic anion transporter subtype (oatp3) that transports thyroid hormones and taurocholate and comparison with oatp2. *J Biol Chem.* 22395–22401.
- Acartürk, G. (2019). *İllüstrasyonda Görsel Göstergelerin Anlatılması ve Mesaj: Gürbüz Doğan Ekşioğlu.* Basılmamış Yüksek Lisans Tezi. Ordu Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Grafik Anasanat Dalı, Ordu.
- Aird, W. C. (2007). Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I Structure, function, and mechanisms. *Circulation research.* 100(2). 158-173.
- Aird, W. C. (2007). Phenotypic heterogeneity of the endothelium: II. Representative vascular beds. *Circulation research.* 100(2). 174-190.
- Ajami, B., Bennett, J. L., Krieger, C., Tetzlaff, W., and Rossi, F. (2007). Local self-renewal can sustain CNS microglia maintenance and function throughout adult life. *Nature neuroscience.* 10(12). 1538-1543.
- Ak, T. (2008). Multipl Skleroz ve Tedavisindeki Gelişmelerin Psikiyatrik Yönü. *Nöropsikiyatri Arfliv.* 45:37-43.
- Akçay, H. D. (2017). *Fingolimod tedavisinin multipl skleroz hastalarında periferik kan hücre immünofenotipleri üzerine etkisi.* İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul.
- Akyıldız, E. Ü., ve Sav, A. M. (2004). Myelin hastalıkları. *Türkiye Ekopatoloji Dergisi.* 10(1-2). 43-48.
- Alam, M. B. (2010). Strategy for effective brain drug delivery. *Eur. J. Pharm. Sci.* 40(5). 385–403.
- Al-Araji, A. H., and Oger, J. (2005). Reappraisal of Lhermitte’s sign in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal.* 398-402.
- Ali, R., Nicholas, R. S. J., and Muraro, P. A. (2013). Drugs in development for relapsing multiple sclerosis. *Drugs.* 73(7). 625-650.
- Alpua, M. (2014). Multipl Sklerozda Oral Tedavi Seçenekleri. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 16.3.

- Alter, M., Kahana, E., and Loewenson, R. (1978). Migration and risk of multiple sclerosis. *Neurology*. 28(11). 28(11). 1089-1089.
- Altunrende, B. B. (2017). Relapsing Remitting Multipl Skleroz Tedavisinde Fingolimod Kullanımı. *Turk J Neurol*. 176-185.
- Alvarez SE, M. S. (2007). Autocrine and paracrine roles of sphingosine-1-phosphate. *Trends Endocrinol Metab*. 18: 300–307.
- Alvarez, J. I., Cayrol, R., and Prat, A. (2011). Disruption of central nervous system barriers in multiple sclerosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 1812(2). 252-264.
- Ando-Akatsuka, Y. S. (1996). Interspecies diversity of the occludin sequence: cDNA cloning of human, mouse, dog, and rat-kangaroo homologues. *J. Cell Biol*. 43-48.
- Araki, I., Matsui, M., Ozawa, K., Takeda, M., and Kuno, S. (2003). Relationship of bladder dysfunction to lesion site in multiple sclerosis. *The Journal of urology*. 169(4). 1384-1387.
- Arizmendi-Vargas, J., Carrillo-Ruiz, J. D., Lopez-Lizarraga, M. E., Martinez-Menchaca, H., Serrato-Avila, J. L., and Rivera-Silva, G. (2011). Multiple sclerosis: An overview of the disease and current concepts of its pathophysiology. *Journal of Neuroscience and Behavioral Health*. 3(4). 44-50.
- Armulik, A., Genove, G., and Betsholtz, C. (2011). Pericytes: developmental, physiological, and pathological perspectives, problems, and promises. *Developmental cell*. 21(2). 193-215.
- Arslan, B. D. (2017). *Farklı multipl skleroz formlarının ayırıcı tanısında biyobelirteç olarak nöronal ve glial yıkım ürünlerinden adipokin panelinin araştırılması*. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Diyarbakır.
- Ascherio, A., and Munger, K. L. (2007). 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*. 61(6). 504-513.
- Ascherio, A., and Munger, K. L. (2010). Ascherio, A., & Munger, K. L. (2010). 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: Epstein–Barr virus and multiple sclerosis: epidemiological evidence. *Clinical & Experimental Immunology*. 160(1). 120-124.
- Ateş, U. (2016). Kök Hücreyi Tanıyalım. *FNG & Bilim Tıp Transplantasyon Dergisi*, 1(1), 19-28. doi:10.5606/fng.transplantasyon.2016.004
- Attwell, D., Buchan, A. M., Charpak, S., Lauritzen, M., MacVicar, B. A., and Newman, E. A. (2010). Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature*. 468(7321). 232-243.
- Attwell, D., Mishra, A., Hall, C. N., O'Farrell, F. M., and Dalkara, T. (2016). What is a pericyte? *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 36(2). 451-455.
- Aytürk, N. (2018). *Hiperozmolar mannitol ile oluşturulankan-beyinbariyerihazarına katalazinetkisi*, Doktora Tezi. İstanbul Üniversitesi Temel Tıp Bilimleri, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.
- Balda, M. A. (1993). Two classes of tight junctions are revealed by ZO-1 isoforms. *Am. J. Physiol*. C918–C924.

- Ballabh, P., Braun, A., and Nedergaard, M. (2004). The blood-brain barrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiol. Dis.* 16(1). 1–13.
- Baloyannis, S. J., and Baloyannis, I. S. (2012). The vascular factor in Alzheimer's disease: a study in Golgi technique and electron microscopy. *Journal of the neurological sciences.* 322(1-2). 117-121.
- Bandopadhyay, R., Orte, C., Lawrenson, J. G., Reid, A. R., De Silva, S., and Allt, G. (2001). Contractile proteins in pericytes at the blood-brain and blood-retinal barriers. *Journal of neurocytology.* 30(1). 35-44.
- Banks, W. A. (2016). From blood–brain barrier to blood–brain interface: new opportunities for CNS drug delivery. *Nature reviews Drug discovery.* 15(4). 275-292.
- Barcellos, L. F., Sawcer, S., Ramsay, P. P., Baranzini, S. E., Thomson, G., Briggs, F., and Oksenberg, J. R. (2006). Heterogeneity at the HLA-DRB1 locus and risk for multiple sclerosis. *Human molecular genetics.* 15(18). 2813-2824.
- Barnett, M. H., & Prineas, J. W. (2004). Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion. *Annals of neurology.* 55(4). 458-468.
- Baumann, N., & Pham-Dinh, D. (2001). Biology of Oligodendrocyte and Myelin in the Mammalian Central Nervous System. *Physiological Reviews.* 81(2).
- Bazzoni, G., Martínez-Estrada, O. M., Orsenigo, F., Cordenonsi, M., Citi, S., and Dejana, E. (2000). Interaction of junctional adhesion molecule with the tight junction components ZO-1, cingulin, and occludin. *Journal of Biological Chemistry.* 275(27). 20520-20526.
- Begley D.J., B. M. (2003). Structural and functional aspects of the blood– brain barrier. *Progr. Drug Res.* 61. 39–78.
- Bell, R. D., Winkler, E. A., Sagare, A. P., Singh, I., LaRue, B., Deane, R., and Zlokovic, B. V. (2010). Pericytes control key neurovascular functions and neuronal phenotype in the adult brain and during brain aging. *Neuron.* 68(3). 409-427.
- Bennett, J. L., and Stüve, O. (2009). Update on inflammation, neurodegeneration, and immunoregulation in multiple sclerosis: therapeutic implications. *Clinical neuropharmacology.* 32(3). 121-132.
- Bernacki, J. D. (2008). Physiology and pharmacological role of the blood-brain barrier. *Pharmacol Rep.* 600-622.
- Betz, A. F. (1980). Polarity of the blood–brain barrier: Distribution of enzymes between the luminal and antiluminal membranes of brain capillary endothelial cells. *Brain Res.* 17–28.
- Betz, A. G. (1978). Polarity of the blood–brain barrier: Neutral amino acid transport into isolated brain capillaries. *Science.* 202. 225–227.
- BGW, A. (1993). Interferon beta-1b in MS. *Neurology.* (6):641-643.
- Bhargava, P., and Calabresi, P. A. (2016). Metabolomics in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal.* 22(4). 451-460.

- Bielekova B. (2006). Regulatory CD56 bright natural killer cells mediate immunomodulatory effects of IL 2R{alpha}- targeted therapy (daclizumab) in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 103:5941–594696.
- Bielekova B. (2004). Humanized anti-CD25 (daclizumab) inhibits disease activity in multiple sclerosis patients failing to respond to inter-feron {beta}. *Proc Natl Acad Sci USA*. 101:8705–8.
- Bien-Ly, N. Y. (2014). Transferrin receptor (TfR) trafficking determines brain uptake of TfR antibody affinity variants. *J. Exp. Med.* 211. 233–244.
- Biesmans, S., Meert, T. F., Bouwkencht, J. A., Acton, P. D., Davoodi, N., De Haes, P., and Nuydens, R. (2013). Systemic immune activation leads to neuroinflammation and sickness behavior in mice. *Mediators of inflammation*.
- Bitsch, A., Schuchardt, J., Bunkowski, S., Kuhlman, T., and Brück, W. (2000). Acute axonal injury in multiple sclerosis: correlation with demyelination and inflammation. *Brain*, 123(6). 1174-1183.
- Blasig, I. B. (2011). Occludin protein family: oxidative stress and reducing conditions. *Antioxi Redox Signal*. 1195-219.
- Blasig, I. W. (2006). On the self-association potential of transmembrane tight junction proteins. *Cell Mol Life Sci*. 505–514.
- Boado, R. P. (2011). The Trojan horse liposome technology for nonviral gene transfer across the blood–brain barrier. *J. Drug Deliv*. 296151.
- Brightman, M. W., and Reese, T. S. (1969). Junctions between intimately apposed cell membranes in the vertebrate brain. *The Journal of cell biology*. 40(3). 648-677.
- Bronger, H. K.-M., Bronger, H., König, J., Kopplow, K., Steiner, H., Ahmadi, R., and Herold - Mende. (2005). ABC drug efflux pumps and organic anion uptake transporters in human gliomas and the blood–tumor barrier. *Cancer Res*. 65. 1419–11428.
- Brown TR, S. V. (2016). A Randomized Crossover Trial of Dalfampridine Extended Release for Effect on Ambulatory Activity in People with Multiple Sclerosis. *Int J MS Care*. 18(4):170-6.
- Brown, P. D., Davies, S. L., Speake, T., and Millar, I. D. (2004). Molecular mechanisms of cerebrospinal fluid production. *Neuroscience*. 129(4). 955-968.
- Browne, P., Chandraratna, D., Angood, C., Tremlett, H., Baker, C., Taylor, B. V., and Thompson, A. J. (2014). Atlas of multiple sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 80(11). 1022-1024.
- Brück, W., Kuhlmann, T., and Stadelmann, C. (2003). Remyelination in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 206(2). 181-185.
- Butt, A. J. (1990). Electrical resistance across the blood-brain barrier in anaesthetized rats: a developmental study. *J Physiol*. 429.47-62.
- Calabresi, P. A. (2004). Calabresi, P. A. (2004). Diagnosis and management of multiple sclerosis. *American family physician*. 70(10). 1935-1944.

- Cantorna, M. T. (2006). Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Progress in biophysics and molecular biology*. 92(1). 60-64.
- Cardoso, F. L., Herz, J., Fernandes, A., Rocha, J., Sepodes, B., Brito, M. A., and Brites, D. (2015). Systemic inflammation in early neonatal mice induces transient and lasting neurodegenerative effects. *Journal of neuroinflammation*. 12(1). 1-18.
- Carson KR, E. A. (2009). Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood*. 113(20):4834-40.
- Cartier, L., Hartley, O., Dubois-Dauphin, M., and Krause, K. H. (2005). Chemokine receptors in the central nervous system: role in brain inflammation and neurodegenerative diseases. *Brain Research Reviews*. 48(1). 16-42.
- Caswell, A. (1992). Medical illustration: from Netter to computers. *Medical journal of Australia*. 157(10). 705-706.
- Chapman, J. (2013). Coagulation in inflammatory diseases of the central nervous system. *Semin Thromb Hemost*. 876–880.
- Chen T, W. J. (2014). Nafamostat mesilate attenuates neuronal damage in a rat model of transient focal cerebral ischemia through thrombin inhibition. *Sci Rep*. 4:5531.
- Chen, J. C., Amar, A. P., Levy, M. L., and Apuzzo, M. L. (1999). The development of anatomic art and sciences: the ceroplastica anatomic models of La Specola. *Neurosurgery*. 45(4). 883-892.
- Chia, Y. W., Fowler, C. J., Kamm, M. A., Henry, M. M., Lemieux, M. C., and Swash, M. (1995). Prevalence of bowel dysfunction in patients with multiple sclerosis and bladder dysfunction. *Journal of neurology*. 242(2). 105-108.
- Chow, B. G. (2015). The molecular constituents of the blood–brain barrier. *Trends Neurosci*. 38. 598–608.
- Coles AJ, C. A. (2006). The window of therapeutic opportunity in multiple sclerosis: evidence from monoclonal antibody therapy. *J Neurol*. 253:98–108.
- Coles AJ, C. D. (2008). Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 359(17):1786–801.
- Cook, S. D. (2006). Evidence for an infectious etiology of multiple sclerosis. *Handbook of multiple sclerosis* (s. 91-120).
- Coomber, B. A., and Stewart, P. A. (1985). Morphometric analysis of CNS microvascular endothelium. *Microvascular research*. 30(1). 99-115.
- Cording, J. G. (2015). Redox regulation of cell contacts by tricellulin and occludin: redox-sensitive cysteine sites in tricellulin regulate both tri- and bicellular junctions in tissue barriers as shown in hypoxia and ischemia. *Antioxid Redox Signal*. 23:1035–1049.
- Cordon-Cardo, C., O'Brien, J. P., Casals, D., Riittman-Grauer, L., Biedler, J. L., Melamed, M. R., and Bertino, J. R. (1989). Multidrug-resistance gene (P-glycoprotein) is expressed by endothelial cells at blood-brain barrier sites. *Proceedings of the Nation Academy of Sciences*. 86(2). 695-698.

- Courtoy, P. J., and Boyles, J. (1983). Fibronectin in the microvasculature: localization in the pericyte-endothelial interstitium. *Journal of ultrastructure research*. 83(3). 258-273.
- Courville CB, Maschmeyer JE, DeLay CP. (1964). Effects of smoking on the acute exacerbations of multiple sclerosis. *Bulletin of the Los Angeles Neurological Society*. 29. 1-6.
- Crayton, H. J., and Rossman, H. S. (2006). Crayton, H. J., & Rossman, H. S. (2006). Managing the symptoms of multiple sclerosis: a multimodal approach. *Clinical therapeutics*. 28(4). 445-460.
- Cree, B. A. C., Lamb, S., Morgan, K., Chen, A., Waubant, E., and Genain, C. (2005). An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology*. 64(7). 1270-1272.
- Cross, A. H., and Stark, J. L. (2005). Humoral immunity in multiple sclerosis and its animal model, experimental autoimmune encephalomyelitis. *Immunologic research*. 32(1), 85-97.
- Cserr, H. F., and Patlak, C. S. (1992). Secretion and bulk flow of interstitial fluid. In *Physiology and pharmacology of the blood-brain barrier* (pp. 245-261). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Cserr, H. F., Cooper, D. N., Suri, P. K., and Patlak, C. S. (1981). Efflux of radiolabeled polyethylene glycols and albumin from rat brain. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 240(4). 319-328.
- Cuevas, P., Gutierrez-Diaz, J. A., Reimers, D., Dujovny, M., Diaz, F. G., and Ausman, J. I. (1984). Pericyte endothelial gap junctions in human cerebral capillaries. *Anatomy and embryology*. 170(2). 155-159.
- Cummins, P. M. (2012). Occludin: one protein, many forms. *Molecular and cellular biology*. 32(2). 242-250.
- Çeliker, M., ve Yılmaz, S. (2017). Tıbbi İllüstrasyonun Tıp Bilimine Katkısı. *İdil Dergisi*. 6(34). 1853-1864.
- Dağ, E. S. (2011). *Bilim resimlemesinin çocuklara yönelik bilimsel kitaplarda kullanımında karşılaşılan sorunlar ve resimli bir bilimsel kitap uygulaması*. Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Grafik Anasanat Dalı, Ankara.
- Daneman, R. (2012). The blood–brain barrier in health and disease. *Annals of neurology*, 72(5), 648-672. *Annals of neurology*. 72(5). 648-672.
- Daneman, R., Zhou, L., Agalliu, D., Cahoy, J. D., Kaushal, A., and Barres, B. A. (2010). The mouse blood-brain barrier transcriptome: a new resource for understanding the development and function of brain endothelial cells. *PLoS one*, 5(10).
- Daneman, R., Zhou, L., Kebede, A. A., and Barres, B. A. (2010). Pericytes are required for blood–brain barrier integrity during embryogenesis. *Nature*. 468(7323). 562-566.
- Del Zoppo, G. J., Milner, R., Mabuchi, T., Hung, S., Wang, X., and Koziol, J. A. (2006). Vascular matrix adhesion and the blood–brain barrier. *Biochemical Society Transactions*. 34(6). 1261-1266.
- Diaz-Flores, L., Gutierrez, R., Madrid, J. F., Varela, H., Valladares, F., Acosta, E., and Martin-Vasallo, P. (2009). Pericytes. Morphofunction, interactions and pathology in a quiescent and activated mesenchymal cell niche. *Histology and histopathology*. 24. 909-969.

- Dimou, L., and Gallo, V. (2015). NG 2-glia and their functions in the central nervous system. *Glia*, 63(8). 1429-1451.
- Dittel, B. N. (2008). CD4 T cells: balancing the coming and going of autoimmune-mediated inflammation in the CNS. *Brain, behavior, and immunity*. 22(4). 421-430.
- Dolman, D., Drndarski, S., Abbott, N. J., and Rattray, M. (2005). Induction of aquaporin 1 but not aquaporin 4 messenger RNA in rat primary brain microvessel endothelial cells in culture. *Journal of neurochemistry*. 93(4). 825-833.
- Donald, G. (1986). The history of medical illustration. *Journal of Audiovisual Media in Medicine*. 9(2). 44-49.
- Dore-Duffy, P., and Cleary, K. (2011). Morphology and properties of pericytes. *The blood-brain and other neural barriers*. 49-68.
- Dressler, D., Bhidayasiri, R., Bohlega, S., Chahidi, A., Chung, T. M., Ebke, M., and Saberi, F. A. (2017). Botulinum toxin therapy for treatment of spasticity in multiple sclerosis: review and recommendations of the IAB-Interdisciplinary Working Group for Movement Disorders task force. *Journal of neurology*. 264(1). 112-120.
- Düzel, B. (2017). *Farklı multipl skleroz formlarının ayırıcı tanısında biyobelirteç olarak nöronal ve glial yıkım ürünlerinden adipokin panelinin araştırılması*. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı, Diyarbakır.
- Dyment, D. A., Ebers, G. C., and Sadovnick, A. D. (2004). Genetics of multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 3(2). 104-110.
- Eberth, C. J. (1871). Handbuch der Lehre von der Gewegen des Menschen und der Tiere. *Leipzig: W. Engelmann*.
- Ebnet, K. S. (2000). Junctional adhesion molecule interacts with the PDZ domain-containing proteins AF-6 and ZO-1. *J Biol Chem*. 275. 27979- 88.
- Edan G, C. G. (2007). The French- Italian Mitoxantrone-Interferon-beta trial: a 3-year randomized study. *Mult Scler*. 2:S22-3.
- Efendi, H. ve Kuşçu D. Y. (2018). *Multipl skleroz tanı ve tedavi kılavuzu*. Galenos Yayınevi, İstanbul, 2018.
- Eid, T. B.-S. (2012). Roles of glutaminesynthetase inhibition in epilepsy. *Neurochem. Res*. 2339-2350.
- Ek, C. A. (2010). Efflux mechanisms at the developing brain barriers: ABC transporters in te fetal and postnatal rat. *Toxicol. Lett*. 197. 51e59.
- Eken, B. (2018). Teknoloji ile Birlikte Dönüşen Afişin İncelenmesi ve Kamusal Ekranlarda Etkileşimli Afiş Uygulamaları. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*. 47. 157-186.
- Ellis R, B. M. (2009). Therapy-related acute leukaemia with Mitoxantrone: what is the risk and can we minimise it? *Mult Scler*. 15(4):505-8.

- Engelhardt, B. (2007). Development of the blood–brain interface. In: Dermietzel, R., Spray, D.C., Nedergaard, M. (Eds.), *Blood–Brain Barriers: From Ontogeny to Artificial Interfaces*. InWiley-VCH. 11-39.
- Engelhardt, S., Patkar, S., and Ogunshola, O. O. (2014). Cell-specific blood–brain barrier regulation in health and disease: a focus on hypoxia. *British journal of pharmacology*. 171(5). 1210-1230.
- Es., F. (1973). The neurology of Jean Cruveilhier. *Medical history*. 343-355.
- Fanale MA, Y. A. (2007). Monoclonal antibodies in the treatment of non-Hodgkin’s lymphoma. *Drugs*. 67:333–50.
- Farina C, W. M. (2005). Glatiramer acetate in multiple sclerosis: update on potential mechanisms of action. *Lancet Neurol*. 4:567–75.
- Farkas, E., and Luiten, P. G. (2001). Cerebral microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease. *Progress in neurobiology*, 64(6). 575-611.
- Feng, J. O. (2017). Treating primary-progressive multiple sclerosis: potential of ocrelizumab and review of B-cell therapies. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease*(Volume 7). 31–45.
- Fernandez-Klett, F., and Priller, J. (2015). Diverse functions of pericytes in cerebral blood flow regulation and ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 35(6). 883-887.
- Fidler, I. J. (2011). The role of the organ microenvironment in brain metastasis. In *Seminars in cancer biology* (Vol. 21, No. 2, pp. 107-112). Academic Press.
- Fischman, H. R. (1982). Multiple sclerosis: a new perspective on epidemiologic patterns. *Neurology*. 32(8). 864-864.
- Fitzner, B., Hecker, M., and Zettl, U. K. (2015). Molecular biomarkers in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *Autoimmunity reviews*. 14(10). 903-913.
- Flynn, J. M., and Byrd, J. C. (2000). Campath-1H monoclonal antibody therapy. *Current opinion in oncology*. 12(6). 574-581.
- Ford C, J. K. (2006). A prospective open,-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients. *Mult Scler.*. 12:309–20.
- Fox, E. e. (2007). Two-years results with alemtuzumab in patients with active relapsing- remitting multiple sclerosis who have failed licensed beta interferon therapies. *Mult Scler*. 13:A558.
- Fricke, G. M. (2004). Modulation of drug transporters at the blood–brain barrier. *Pharmacology*. 70(4). 169–176. .
- Fricke, G., and Ott, M. (2014). *The blood brain barrier (BBB)* (Cilt 10). (A. Mahringer, Dü.) Berlin.
- Fukuda, S., Nakagawa, S., Tatsumi, R., Morofuji, Y., Takeshita, T., Hayashi, K., and Niwa, M. (2016). Glucagon-like peptide-1 strengthens the barrier integrity in primary cultures of rat brain endothelial cells under basal and hyperglycemia conditions. *Journal of Molecular Neuroscience*. 59(2). 211-219.

- Furuse, M. F. (1996). Overexpression of occludin, a tight junction- associated integral membrane protein, induces the formation of intracellular multilamellar bodies bearing tight junction-like structures. *J. Cell Sci.* 429-435.
- Furuse, M. H. (1993). Occludin: a novel integral membrane protein localizing at tight junctions. *J. Cell Biol.* 1777–1788.
- Gasparini S, F. E. (2017). Epilepsy Study Group of the Italian Neurological Society. Risk factors for unprovoked epileptic seizures in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 38(3):399-406.
- Gay, F. (2007). Bacterial toxins and multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences.* 262(1-2). 105-112.
- Gelderblom, M., Leypoldt, F., Steinbach, K., Behrens, D., Choe, C. U., Siler, D. A., and Magnus, T. (2009). Temporal and spatial dynamics of cerebral immune cell accumulation in stroke. *Stroke.* 40(5).1849-1857.
- Gentry, C., Egleton, R., Gillespie, T., Abbruscato, T., Bechowski, H., Hurby, V., and Davis, T. (1999). The Effect Of Halogenation On Blood-Brain Barrier Permeability Of A Novel Peptide Drug. *Peptides*(20). 1229-1238.
- Gerhardt, H., Wolburg, H., and Redies, C. (2000). N-cadherin mediates pericytic-endothelial interaction during brain angiogenesis in the chicken. *Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists.* 218(3). 472-479.
- Ghezzi, A., Deplano, V., Faroni, J., Grasso, M. G., Liquori, M., Marrosu, G., and Zaffaroni, M. (1997). Multiple sclerosis in childhood: clinical features of 149 cases. *Multiple Sclerosis Journal.* 3(1). 43-46.
- Gilden, D. H. (2005). Infectious causes of multiple sclerosis. *The Lancet Neurology.* 4(3), 195-202.
- Gilgun-Sherki, Y., Melamed, E., & Offen, D. (2004). The role of oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis: the need for effective antioxidant therapy. *Journal of neurology.* 251(3). 261-268.
- Gingrich, M. T. (2000). Serine proteases and brain damage is there a link? *Trends Neurosci.* 399–407.
- Ginhoux, F., Greter, M., Leboeuf, M., Nandi, S., See, P., Gökhan, S., and Merad, M. (2010). Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science.* 330(6005). 841-845.
- Giovanni, G., and Cutter, G. R. (2006). Giovannoni G, Cutter GR, Lunemann J, et al. Infectious causes of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 5(8). 87–94.
- Goffette, S., Van Pesch, V., Vanoverschelde, J. L., Morandini, E., and Sindic, C. J. (2005). Severe delayed heart failure in three multiple sclerosis patients previously treated with mitoxantrone. *Journal of neurology.* 252(10). 1217-1222.
- Goldenberg, M. M. (2012). Multiple sclerosis review. *Pharmacy and Therapeutics.* 37(3). 175.
- Gonzalez-Scarano, F., Grossman, R. I., Galetta, S., Atlas, S. W., and Silberberg, D. H. (1987). Multiple sclerosis disease activity correlates with gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging.

*Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society.*21(3). 300-306.

- Goodwin SJ, C. A. (2016). Successful treatment of paroxysmal ataxia and dysarthria in multiple sclerosis with levetiracetam. *Mult Scler Relat Disord.* 10:79-81.
- Gordon, G. R., Howarth, C., and MacVicar, B. A. (2011). Bidirectional control of arteriole diameter by astrocytes. *Experimental physiology.* 96(4). 393-399.
- Gowans, J. L. (1964). The route of re-circulation of lymphocytes in the rat. *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*159: 257–282.
- Grabrucker, A. R. (2016). Nanoparticle transport across the blood brain barrier. *Tissue Barriers.* 4. 1153568–1153585.
- Grabrucker, A. R. (2016). Nanoparticle transport across the blood brain barrier. *Tissue Barriers.* 1153568–1153585.
- Greco, N. (1994). 3- Dimensional Illustration Awards Annual: the Best 3D Advertising and Publishing Worldwide. Quayside Publishing Group.
- Grieb, P., Forster, R. E., Strome, D., Goodwin, C. W., & Pape, P. C. (1985). O₂ exchange between blood and brain tissues studied with 18O₂ indicator-dilution technique. *Journal of Applied Physiology.* 58(6). 1929-1941.
- Grigoriadis, N., and Van Pesch, V. (2015). A basic overview of multiple sclerosis immunopathology. *European journal of neurology.*22. 3-13.
- Gromisch ES, S. L. (2016). Assessment and Treatment of Psychiatric Distress, Sexual Dysfunction, Sleep Disturbances, and Pain in Multiple Sclerosis: A Survey of Members of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers. *Int J MS Care.* 18(6):291-297.
- Gunzel, D. Y. (2013). Claudins and the modulation of tight junction permeability. *Physiol Rev.* 525-69.
- Gutrecht, J. A., Zamani, A. A., and Salgado, E. D. (1993) Anatomic-radiologic basis of Lhermitte's sign in multiple sclerosis. *Archives of neurology.* 50(8). 849-851.
- Gültürk, S., Imır, G., and Tuncer, E. (2007). Kan-Beyin Bariyeri. *Erciyes Tıp Dergisi.* 2(29), 147-154.
- Hafler, D. (2004). Science in medicine. *Multiple Sclerosis. J Clin Invest.* 113. 788-794.
- Haider, L. (2015). Inflammation, iron, energy failure, and oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Oxidative medicine and cellular longevity.* 2015.
- Hajar, R. (2012). The air of history: early medicine to Galen (part I). *Heart views: the official journal of the Gulf Heart Association.* 13(3). 120.
- Hall, C. N., Reynell, C., Gesslein, B., Hamilton, N. B., Mishra, A., Sutherland, B. A., and Attwell, D. (2014). Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease. *Nature.* 508(7494). 55-60.

- Halliday, M. R., Rege, S. V., Ma, Q., Zhao, Z., Miller, C. A., Winkler, E. A., and Zlokovic, B. V. (2016). Accelerated pericyte degeneration and blood–brain barrier breakdown in apolipoprotein E4 carriers with Alzheimer’s disease. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 36(1). 216-227.
- Hamm, S. D.-B. (2004). Astrocyte mediated modulation of blood– brain barrier permeability does not correlate with loss of tight junction proteins from the cellular contacts. *Cell Tiss. Res*. 157–166.
- Harcourt, G. (1987). Andreas Vesalius and the anatomy of antique sculpture. *Representations*. 17.28-61.
- Hartmann, D. A., Underly, R. G., Grant, R. I., Watson, A. N., Lindner, V., and Shih, A. Y. (2015). Pericyte structure and distribution in the cerebral cortex revealed by high-resolution imaging of transgenic mice. *Neurophotonics*. 2(4).
- Haseloff, R. D. (2015). Transmembrane proteins of the tight junctions at the blood-brain barrier: structural and functional aspects. *Semin Cell Dev Biol*. 38. 16–25.
- Hauser, S. L., Waubant, E., Arnold, D. L., Vollmer, T., Antel, J., Fox, R. J., and Smith, C. H. (2008). B-cell depletion with rituximab in relapsing–remitting multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 358(7). 676-688.
- Haviland, T. N., and Parish, L. C. (1970). A brief account of the use of wax models in the study of medicine. *Journal of the history of medicine and allied sciences*. 25(1). 52-75.
- Hawkins, B., and Davis, T. (2005). The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacol Rev*(57). 173–185.
- Henninger, D. D., Panes, J., Eppihimer, M., Russell, J., Gerritsen, M., Anderson, D. C., and Granger, D. N. (1997). Cytokine-induced VCAM-1 and ICAM-1 expression in different organs of the mouse. *The Journal of Immunology*. 158(4). 1825-1832.
- Hernán, M. A., Jick, S. S., Logroscino, G., Olek, M. J., Ascherio, A., and Jick, H. (2005). Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain*. 128(6). 1461-1465.
- Hervé, F. G. (2008). CNS delivery via adsorptive transcytosis. *AAPS J*. 455-472.
- Hiatt, J. R., and Hiatt, N. (1995). The forgotten first career of Doctor Henry Van Dyke Carter. *Journal of the American College of Surgeons*. 181(5), 464-466.
- Hickey, W. F. (1999). The pathology of multiple sclerosis: a historical perspective. *Journal of neuroimmunology*. 98(1). 37-44.
- Hinds, J. P., Eidelman, B. H., and Wald, A. (1990). Prevalence of bowel dysfunction in multiple sclerosis: a population survey. *Gastroenterology*. 98(6). 1538-1542.
- Hirase, T. S.-A. (1997). Occludin as a possible determinant of tight junction permeability in ECs. *J. Cell Sci*. 1603–1613.
- Hladky, S. B., and Barrand, M. A. (2016). Fluid and ion transfer across the blood–brain and blood–cerebrospinal fluid barriers; a comparative account of mechanisms and roles. *Fluids and Barriers of the CNS*. 13(1). 1-69.

- Hollman, A. (1995). The paintings of pathological anatomy by Sir Robert Carswell (1793-1857). *British heart journal*. 74(5). 566.
- Holmøy, T. (2008). Vitamin D status modulates the immune response to Epstein Barr virus: Synergistic effect of risk factors in multiple sclerosis. *Medical hypotheses*. 70(1). 66-69.
- Hudson, L. C., Bragg, D. C., Tompkins, M. B., and Meeker, R. B. (2005). Astrocytes and microglia differentially regulate trafficking of lymphocyte subsets across brain endothelial cells. *Brain research*. 1058(1-2) 148-160.
- Igarashi J, E. P. (2003). VEGF induces S1P1 receptors in endothelial cells: implications for cross- talk between sphingolipid and growth factors receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 100: 10664–10669.
- Ikeda KM, L. D. (2015). Plasma Exchange in a Patient with Tumefactive, Corticosteroid-Resistant Multiple Sclerosis. *Int J MS Care*. Sep-Oct;17(5):231-5.
- Itoh, M. S. (2001). Junctional adhesion molecule (JAM) binds to PAR-3: a possible mechanism for the recruitment of PAR-3 to tight junctions. *J Cell Biol*. 154. 491- 7.
- Jackson, S., ElAli, A., Virgintino, D., and Gilbert, M. R. (2017). Blood-brain barrier pericyte importance in malignant gliomas: what we can learn from stroke and Alzheimer’s disease. *Neuro-oncology*. 19(9). 1173-1182.
- Jeong, S. M., Hahm, K. D., Shin, J. W., Leem, J. G., Lee, C., and Han, S. M. (2006). Changes in magnesium concentration in the serum and cerebrospinal fluid of neuropathic rats. *Acta anaesthesiologica scandinavica*. 50(2). 211-216.
- Jiang, H., and Pernis, B. (1992). Role of CD8+ T cells in murine experimental allergic encephalomyelitis. *Science*. 256(5060). 1213-1215.
- Jickling, G. C., Liu, D., Ander, B. P., Stamova, B., Zhan, X., and Sharp, F. R. (2015). Targeting neutrophils in ischemic stroke: translational insights from experimental studies. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 888-901.
- Kanchandani, R., and Howe, J. G. (1982). Lhermitte's sign in multiple sclerosis: a clinical survey and review of the literature. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 45(4). 308-312.
- Karabudak, R., Işık, N., ve Siva, A. (2009). *Multiple Sklerozda Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. Bilimsel Tıp yayınevi, Ankara.
- Karabudak, R. (2013). *Temel ve klinik nöroimmünoloji* (1 b.). Ada Basın Yayın, Ankara.
- Kasper, L. H., and Shoemaker, J. (2010). Multiple sclerosis immunology: the healthy immune system vs the MS immune system. *Neurology*. 5.2-8.
- Kastin, A. J., and Pan, W. (2008). Blood-brain barrier and feeding: regulatory roles of saturable transport systems for ingestive peptides. *Current pharmaceutical design*, 14(16). 1615-1619.
- Kebir, H., Ifergan, I., Alvarez, J. I., Bernard, M., Poirier, J., Arbour, N., and Prat, A. (2009). Preferential recruitment of interferon- γ -expressing TH17 cells in multiple sclerosis. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 66(3). 390-402.

- Kieseier BC, S. T. (1999). Matrix metalloproteinases in inflammatory demyelination: targets for treatment. *Neurology*. 53:20–5.
- Kisler, K., Nelson, A. R., Rege, S. V., Ramanathan, A., Wang, Y., Ahuja, A., and Zlokovic, B. V. (2017). Pericyte degeneration leads to neurovascular uncoupling and limits oxygen supply to brain. *Nature neuroscience*. 20(3). 406-416.
- Kister, I., Chamot, E., Bacon, J. H., Niewczyk, P. M., De Guzman, R. A., Apatoff, B., and Herbert, J. (2010). Rapid disease course in African Americans with multiple sclerosis. *Neurology*, 75(3), 217-223.
- Kita M, F. R. (2014). Effects of BG-12 (dimethyl fumarate) on health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: findings from Confirm study. *Mult Scler*. 20(2):253-7.
- Kooij, G. K. (2014). Disturbed function of the bloodcerebrospinal fluid barrier aggravates neuroinflammation. *Acta Neuropathol*. 128. 267–277.
- Kopadze T, D. T. (2006). Inhibition by mitox- antrone of in vitro migration of immunocompetent cells: a possible mechanism for therapeutic efficacy in the treatment of multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 63:1572–8.
- Krause, G. W. (2008). Structure and function of claudins. *Biochimica Et Biophys Acta*. 1778:631-45.
- Krause, G. W. (2009). Structure and function of extracellular claudin domains. *Ann New York Acad Sci*. 1165:34-43.
- Krause, G. W. (2015). Structure and function of claudins. *Biochimica Et Biophys Acta*. 1778:631-45.
- Krug, S. S. (2014). Tight junction, selective permeability, and related diseases. *Semin Cell Dev Biol*. 166– 176.
- Krupp LB, R. S. (2002). Symptomatic therapy for underrecognized manifestations of multiple sclerosis. *Neurology*. 23;58:32-39.
- Kurue, A., Karabudak, R., ve Aydın, Ö. F. (2006). Multipl skleroz patogenezinde basamaklar-I: Nöroinflamasyondan nörodejenerasyona. *Türk Nöroloji Dergisi*. 12(1), 5-13.
- Kurtzke, J. F., and Hyllested, K. (1979). Multiple sclerosis in the Faroe Islands: I. Clinical and epidemiological features. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 5(1). 6-21.
- Küçüktürkmen. (2014). *Kan-Beyin Bariyerinden Etkin Madde Geçişinin Artırılmasına Yönelik İlaç Taşıyıcı Sistemlerin Hazırlanması ve Karakterizasyonu*. Doktora Tezi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı, Ankara
- Kürtüncü, M., ve Eraksoy, M. (2008). Multipl Skleroz: Epigenetik Bir Hastalık Olabilir mi? *Archives of Neuropsychiatry*. 45. 15-20.
- Lafaille, J. J., Keere, F. V., Hsu, A. L., Baron, J. L., Haas, W., Raine, C. S., and Tonegawa, S. (1997). Myelin basic protein–specific T helper 2 (Th2) cells cause experimental autoimmune encephalomyelitis in immunodeficient hosts rather than protect th. *The Journal of experimental medicine*. 186(2). 307-312.

- Larsen, J. M., Byrne, M. E., and Martin, D. R. (2014). Recent advances in delivery through the blood-brain barrier. *Current topics in medicinal chemistry*. 14(9). 1148-1160.
- Lassmann, H. (2008). Mechanisms of inflammation induced tissue injury in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 274(1-2). 45-47.
- Lassmann, H. (2008). Mechanisms of inflammation induced tissue injury in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 15;274(1):45-47.
- Lassmann, H. (2013). Pathology and disease mechanisms in different stages of multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*.
- Lee, S. W., Kim, W. J., Choi, Y. K., Song, H. S., Son, M. J., Gelman, I. H., and Kim, K. W. (2003). SSeCKS regulates angiogenesis and tight junction formation in blood-brain barrier. *Nature medicine*. 9(7). 900-906.
- Levin, L., Munger, K. L., Rubertone, M. V., Peck, C. A., Lennette, E. T., Spiegelman, D., and Ascherio, A. (2003). Multiple sclerosis and Epstein-Barr virus. *Jama*. 289(12). 1533-1536.
- Liebner, S. C. (2008). Wnt/betacatenin signaling controls development of the blood-brain barrier. *J Cell Biol*. 183. 409–417.
- Likosky WH, F. B. (1991). Intense immunosuppression in chronic progressive multiple sclerosis: the Kaiser study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 54:1055–1060.
- Lim, D. H.-B. (2007). The adult neural stem cell niche: lessons for future neural cell replacement strategies. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 81–92.
- Lin, R., Charlesworth, J., Van der Mei, I., & Taylor, B. V. (2012). The genetics of multiple sclerosis. *Practical neurology*. 12(5). 279-288.
- Liossis SN, S. P. (2008). Rituximab-induced B cell depletion in autoimmune diseases: potential effects on T cells. *Clin Immunol*. 127:280–5.
- Liu, Z., and Chopp, M. (2016). Astrocytes, therapeutic targets for neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke. *Progress in neurobiology*. 144. 103-120.
- Löscher, W., and Potschka, H. (2005). Blood-brain barrier active efflux transporters: ATP-binding cassette gene family. *NeuroRx*. 2(1). 86-98.
- Lublin, F. D., Baier, M., and Cutter, G. (2003). Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology*. 61(11). 1528-1532.
- Lucchinetti, C., Brück, W., Parisi, J., Scheithauer, B., Rodriguez, M., and Lassmann, H. (2000). 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*. 47(6). 707-717.
- Majesky, M. W. (2007). Developmental basis of vascular smooth muscle diversity. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 27(6). 1248-1258.

- Man, S., Ubogu, E. E., and Ransohoff, R. M. (2007). Inflammatory cell migration into the central nervous system: a few new twists on an old tale. *Brain pathology*. 17(2). 243-250.
- Marrie, R. A., Cutter, G., Tyry, T., Vollmer, T., and Campagnolo, D. (2007). Disparities in the management of multiple sclerosis-related bladder symptoms. *Neurology*. 68(23). 1971-1978.
- Martino, G. (2004). How the brain repairs itself: new therapeutic strategies in inflammatory and degenerative CNS disorders. *The Lancet Neurology*. 3(6). 372-378.
- Martin-Padura, I. L. (1998). Junctional adhesion molecule, a novel member of the immunoglobulin superfamily that distributes at intercellular junctions and modulates monocyte transmigration. *J. Cell Biol.* 142.117-27.
- Mathiisen, T. M., Lehre, K. P., Danbolt, N. C., and Ottersen, O. P. (2010). The perivascular astroglial sheath provides a complete covering of the brain microvessels: an electron microscopic 3D reconstruction. *Glia*. 58(9). 1094-1103.
- Matloubian M, L. C. (2004). Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. *Nature*. 427: 355–360.
- McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H. P., and Lublin, F. D. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50(1):121-127. 50(1). 121-127.
- McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H. P., Lublin, F. D., and Wolinsky, S. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology*.
- McDonnell, G. V. (2007). Clinical features of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis for the Practicing Neurologist*. 5. 7-18.
- McFarland, H. F., and Martin, R. (2007). Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. *Nature immunology*. 8(9). 913-919.
- Medaer, R. (1979). Does the history of multiple sclerosis go back as far as the 14th century? *Acta neurologica Scandinavica*. 60(3). 189-192.
- Meinl, E., Derfuss, T., Krumbholz, M., Pröbstel, A., and Hohlfeld, R. (2011). Humoral autoimmunity in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 306(1-2). 180-182.
- Mengi, T., Şirin, H., Yaka, E., Özdemir, A. Ö., Arsava, E. M., and Topçuoğlu, M. A. (2021). Brain Death Diagnosis and Management in the Pandemic: Expert Opinion of the Turkish Neurological Society Neurological Intensive Care Scientific Working Group. *Turkish Journal of Neurology*. 27(1).
- Merritt, H. H. *Merritt's neurology*. Lippincott Williams and Wilkins. 2010.
- Miller, D. H., Weinshenker, B. G., Filippi, M., Banwell, B. L., Cohen, J. A., Freedman, M. S., and Polman, C. H. (2008). Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Multiple Sclerosis Journal*. 14(9). 1157-1174.
- Mineta, K. Y. (2011). Predicted expansion of the claudin multigene family. *FEBS Lett*. 585. 606-12.

- Miron VE, J. C. (2008). FTY720 modulates human oligodendrocyte progenitor process extension and survival. *Ann Neurol.* 63: 61–71.
- Mirza, M. (2002). The etiology and the epidemiology of multiple sclerosis. *Erciyes Medical Journal.* (24). 40-47.
- Mishra, A., Reynolds, J. P., Chen, Y., Gourine, A. V., Rusakov, D. A., and Attwell, D. (2016). Astrocytes mediate neurovascular signaling to capillary pericytes but not to arterioles. *Nature neuroscience.* 19(12). 1619-1627.
- Mitic, L. V. (2000). Molecular physiology and pathophysiology of tight junctions. I. Tight junction structure and function: lessons from mutant animals and proteins. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* 297.
- Mittapalli, R. K., Manda, V. K., Adkins, C. E., Geldenhuys, W. J., and Lockman, P. R. (2010). Exploiting nutrient transporters at the blood–brain barrier to improve brain distribution of small molecules. *Therapeutic delivery.* 1(6). 775-784.
- Montagne, A., Barnes, S. R., Sweeney, M. D., Halliday, M. R., Sagare, A. P., Zhao, Z., and Zlokovic, B. V. (2015). Blood-brain barrier breakdown in the aging human hippocampus. *Neuron.* 85(2). 296-302.
- Morgan, L. S. (2007). Inflammation and dephosphorylation of the tight junction protein occludin in an experimental model of multiple sclerosis. *Neurosci.* 147.664-73.
- Naagawa, S. D. (2009). A new blood–brain barrier model using primary rat brain endothelial cells, pericytes and astrocytes. *Neurochem. Int.* 54. 253–263.
- Nadal, A. F. (1995). Plasma albumin is a potent trigger of calcium signals and DNA synthesis in astrocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1426–1430.
- Nag, S. (2005). Blood brain barrier, exchange of metabolites and gases. *Pathology and genetics: cerebrovascular diseases.* 22-29.
- Navikas, V., and Link, H. (1996). Cytokines and the pathogenesis of multiple sclerosis. *Journal of neuroscience research.* 45(4). 322-333.
- Netter, F. H. (1956). Medical illustration; its history and present day practice. *The Journal of the International College of Surgeons.* 26(4). 505-513.
- Neuhaus O, W. H. (2005). Multiple sclerosis: mitoxantrone promotes differential effects on immunocompetent cells in vitro. *J Neuroimmunol.* 168:128–37.
- Neuhaus, J. R. (1991). Induction of blood–brain barrier characteristics in bovine brain endothelial cells by rat astroglial cells in transfilter coculture. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 578–580.
- Neumann, H., Medana, I. M., Bauer, J., and Lassmann, H. (2002). Cytotoxic T lymphocytes in autoimmune and degenerative CNS diseases. *Trends in neurosciences.* 25(6). 313-319.
- Nicholas, R., and Rashid, W. (2013). Multiple sclerosis. *Am Fam Physician.* 80(17). 712-714.

- Niedziela, N., Adamczyk-Sowa, M., and Pierzchała, K. (2014). Epidemiology and clinical record of multiple sclerosis in selected countries: a systematic review. *International Journal of Neuroscience*. 124(5). 322-330.
- Niewoehner, J. B. (2014). Increased brain penetration and potency of a therapeutic antibody using a monovalent molecular shuttle. *Neuron*. 81. 49–60.
- Nischwitz, V., Berthele, A., and Michalke, B. (2008). Speciation analysis of selected metals and determination of their total contents in paired serum and cerebrospinal fluid samples: An approach to investigate the permeability of the human blood-cerebrospinal fluid-barrier. *Analytica chimica acta*. 627(2). 258-269.
- Nitta, T. H. (2003). Size-selective loosening of the blood-brain barrier in claudin-5-deficient mice. *J Cell Biol*. 161. 653-60.
- Noell, S., Wolburg-Buchholz, K., Mack, A. F., Beedle, A. M., Satz, J. S., Campbell, K. P., and Fallier-Becker, P. (2011). Evidence for a role of dystroglycan regulating the membrane architecture of astroglial endfeet. *European Journal of Neuroscience*. 33(12). 2179-2186.
- Nortvedt, M. W., Riise, T., Frugaård, J., Mohn, J., Bakke, A., Skar, A. B., and Myhr, K. M. (2007). Prevalence of bladder, bowel and sexual problems among multiple sclerosis patients two to five years after diagnosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 13(1). 106-112.
- Noseworthy, J. H., Lucchinetti, C. R., and Weinshenker, B. G. (2000). Multiple sclerosis. *New Eng. J. Med*. 343. 938-952.
- Obermeier, B. D. (2013). Development, maintenance and disruption of the blood–brain barrier. *Nat Med*. 19:1584–96.
- Oebel J, S. E. (2000). Daclizumab (Zenapax) inhib- its early interleukin-2 receptor signal transduction events. *Transpl Immunol*. 8:153–9.
- Oldendorf, W. H., Cornford, M. E., and Brown, W. J. (1977). The large apparent work capability of the blood-brain barrier: a study of the mitochondrial content of capillary endothelial cells in brain and other tissues of the rat. *Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1(5). 409-417.
- Osborn, L. M., Kamphuis, W., Wadman, W. J., and Hol, E. M. (2016). Astroglisis: an integral player in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Progress in Neurobiology*. 144. 121-141.
- Özbülbül, D. (2012). *Multiple Skleroz Belirtileri, Tanı ve Tedavisi*. Yüksek Lisans Tezi. Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi. Kayseri.
- Özdemir, M. T., Erler, K., Hidayetoğlu, T., and Bölükoğlu, H. (2003). Ortopedide Tıbbi İllustrasyon. *Journal of Arthroplasty & Arthroscopic Surgery*. 14(4). 248-253.
- Pan, Q., He, C., Liu, H., Liao, X., Dai, B., Chen, Y., and Ma, X. (2016). Microvascular endothelial cells-derived microvesicles imply in ischemic stroke by modulating astrocyte and blood brain barrier function and cerebral blood flow. *Molecular brain*. 9(1). 1-13.
- Pappalardo, A., Patti, F., Reggio, A., Guglielmino, A., and Mangiameli, S. (2004). Spasticity in multiple sclerosis. *La Clinica terapeutica*. 155(4). 135-138.

- Pardridge, W. (2002). Drug and gene delivery to the brain: the vascular route. *Neuron*. 555–558.
- Pardridge, W. M. (2006). *Introduction to the blood-brain barrier: methodology, biology and pathology*. Cambridge University Press.
- Pedro Ramos-Cabrer, F. (2013). Liposomes and nanotechnology in drug development: focus on neurological targets. *Int. J. Nanomedicine*. 8. 951–960.
- Peppiatt, C. M., Howarth, C., Mobbs, P., and Attwell, D. (2006). Bidirectional control of CNS capillary diameter by pericytes. *Nature*. 443(7112). 700-704.
- Persidsky, Y., Ghorpade, A., Rasmussen, J., Limoges, J., Liu, X. J., Stins, M., and Gendelman, H. E. (1999). Microglial and astrocyte chemokines regulate monocyte migration through the blood-brain barrier in human immunodeficiency virus-1 encephalitis. *The American journal of pathology*. 155(5). 1599-1611.
- Pestronk, A., Florence, J., Miller, T., Choksi, R., Al-Lozi, M. T., and Levine, T. D. (2003). Treatment of IgM antibody associated polyneuropathies using rituximab. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 74(4). 485-489.
- Pfeiffer, F. S.-W. (2011). Claudin-1 induced sealing of blood-brain barrier tight junctions ameliorates chronic experimental autoimmune encephalomyelitis. *Acta Neuropathol*. 601-614.
- Platten, M., and Steinman, L. (2005). Multiple sclerosis: trapped in deadly glue. *Nature medicine*. 11(3). 252-253.
- Polfliet, M. M., Zwijnenburg, P. J., van Furth, A. M., Döpp, E. A., de Lavalette, C. R., and van den Berg, T. K. (2001). Meningeal and perivascular macrophages of the central nervous system play a protective role during bacterial meningitis. *The Journal of Immunology*. 167(8). 4644-4650.
- Poser, C. M., Paty, D. W., Scheinberg, L., McDonald, W. I., Davis, F. A., Ebers, G. C., and Tourtellotte, W. W. (1983). New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. . *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 13(3). 227-231.
- Preston, J. J. (2014). Transcytosis of macromolecules at the blood-brain barrier. *Adv. Pharmacol*. 147–163.
- Pulicherla, K. V. (2015). Targeting therapeutics across the blood brain barrier (BBB), prerequisite towards thrombolytic therapy for cerebrovascular disorders an overview and advancements. *AAPS PharmSciTech*. 16. 223–233.
- Pummi, K. H. (2004). Tight junction proteins ZO-1, occludin, and claudins in developing and adult human perineurium. *J Histochem Cytochem*. 52. 1037–1046.
- Racke, M. K. (2008). The role of B cells in multiple sclerosis: rationale for B-cell-targeted therapies. *Current opinion in neurology*. 21, 9-18.
- Reese, T. S., and Karnovsky, M. J. (1967). Fine structural localization of a blood-brain barrier to exogenous peroxidase. *Journal of Cell Biology*. 34(1). 207-217.
- Reiber, H. (2001). Dynamics of brain-derived proteins in cerebrospinal fluid. *Clin. Chem.Acta*. 173–186.

- Reinhold, A. K., and Rittner, H. L. (2017). Barrier function in the peripheral and central nervous system—a review. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. 469(1). 123-134.
- Richard, D. (2015). The blood–brain barrier. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 7.
- Richard, D., and Alexandre, P. (2015). The blood–brain barrier. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 7. a020412.
- Rizvi SA, Z. H. (2004). Mitoxantrone for multiple sclerosis in clinical practice. *Neurology*. 63:S25–7.
- Ron, M., & Kahana, E. (2010). Milo, R., and Kahana, E. (2010). Multiple sclerosis: geoeidemiology, genetics and the environment. *Autoimmunity reviews*. 9(5). 387-394.
- Rosati, G. (2001). The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurological sciences*. 22(2). 117-139.
- Rose JW, B. J. (2007). Daclizumab phase II trial in relapsing and remitting multiple sclerosis: MRI and clinical results. *Neurology*. 69:785–9.
- Ross, M., ve Pawlina, W. (2014). *Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas (6 b.)*. Ankara: Palme yayıncılık.
- Rosse, C. (1999). Anatomy atlases. *Clinical Anatomy: The Official Journal of the American Association of Clinical Anatomists and the British Association of Clinical Anatomists*. 12(4). 293-299.
- Rossi, D. (2015). Astrocyte physiopathology: at the crossroads of intercellular networking, inflammation and cell death. *Progress in neurobiology*. 130. 86-120.
- Rouget, C. (1873). Memoire sur le developpement, la structure et les proprietes physiologiques des capillaries senguins et lymphatiques. *Arch. Physiol. Norm. Pathol*(5), 603-663.
- Rovira À, L. A. (2008). MR in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: An overview. *Eur J Radiol*. 67(3):409–14.
- Rutkow, I. M. (1988). The surgeon as illustrator. *Archives of Surgery*. 118. 914.
- Sadiq, S. A., and Miller, J. R. (1995). Demyelinating Diseases. Ed: Rowland PL., Williams & Wilkins. P. L. Rowland (Dü.) içinde. *Merritt's Textbook of Neurology*. 805-829.
- Saitou, M. F. (1998). Occludin deficient embryonic stem cells can differentiate into polarized epithelial cells bearing tight junctions. *J Cell Biol*. 397-408.
- Sánchez del Pino, M. H. (1992). Neutral amino acid transport by the blood-brain barrier. (J. B. Chem., Dü.) *Membrane vesicle studies*. 267 (36). 25951–25957.
- Sandal, F. (2019). *Fingolimod Türevi Orijinal St-1505 Bileşiminin Multipl Skleroz Tedavi Etkinliğinin Araştırılması*. Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı, Denizli.
- Sandoval, K. W. (2008). Blood-brain barrier tight junction permeability and ischemic stroke. *Neurobiol. Dis*. 200–219.
- Sawcer, S. (2008). The complex genetics of multiple sclerosis: pitfalls and prospects. *Brain*. 131(12). 3118-3131.

- Schapiro, R. T. (2006). *Managing the symptoms of multiple sclerosis*. (297-306). CRC Press.
- Schumacher, G. A., Beebe, G., Kibler, R. F., Kurland, L. T., Kurtzke, J. F., McDowell, F., and Willmon, T. L. (1965). Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 122(1). 552-568.
- Schuna, A. A. (2007). Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 27(12). 1702-1710.
- Sengillo, J. D., Winkler, E. A., Walker, C. T., Sullivan, J. S., Johnson, M., and Zlokovic, B. V. (2013). Deficiency in Mural Vascular Cells Coincides with Blood–Brain Barrier Disruption in Alzheimer's Disease. *Brain pathology*. 23(3). 303-310.
- Serafini, B., Rosicarelli, B., Franciotta, D., Magliozzi, R., Reynolds, R., Cinque, P., ... and Aloisi, F. (2007). Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain. *The Journal of experimental medicine*. 204(12). 2899-2912.
- Shepro, D., and Morel, N. M. (1993). Pericyte physiology. *The FASEB Journal*. 7(11). 1031-1038.
- Shimizu, F. S. (2008). Peripheral nerve pericytes originating from the blood–nerve barrier expresses tight junctional molecules and transporters as barrier-forming cells. *Cell Physiol*. 217. 388–399.
- Silverstein, P. S. (2012). HIV-1 gp120 and drugs of abuse: interactions in the central nervous system. *Curr HIV Res*. 10:369-83.
- Simionescu, M. P. (2009). Endothelial transcytosis in health and disease. *Cell Tissue Res*. 27–40.
- Sims, D. E. (1986). The pericyte—a review. *Tissue and Cell*. 18(2). 153-174.
- Sınav, A. (1994). Tıbbi illüstrasyon (Tanımı ve Tarihi). *GATA Bülteni*. 125-133.
- Sloka JS, S. M. (2005). The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 11:425-432.
- Somjen, G. G. (2004). *Ions in the brain: normal function, seizures, and stroke*. Oxford University Press.
- Sorensen PS., (2012). Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Multiple Sclerosis Journal*. 143-152.
- Sormani, M. P., Arnold, D. L., and De Stefano, N. (2014). Treatment effect on brain atrophy correlates with treatment effect on disability in multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 75(1). 43-49.
- Sorokin, L. (2010). The impact of the extracellular matrix on inflammation. *Nature Reviews Immunology*. 10(10). 712-723.
- Sotgiu, S., Pugliatti, M., Sanna, A., Sotgiu, A., Castiglia, P., Solinas, G., and Rosati, G. (2002). Multiple sclerosis complexity in selected populations: the challenge of Sardinia, insular Italy 1. *European journal of neurology*. 9(4). 329-341.
- Stadelmann, C., Albert, M., Wegner, C., & Brück, W. (2008). Cortical pathology in multiple sclerosis. *Current opinion in neurology*. 21(3). 229-234.

- Stamatovic, S. J. (2016). Junctional proteins of the blood-brain barrier: new insights into function and dysfunction. *Tissue Barriers*. 4. e1154641.
- Steiner, O. C. (2010). Differential roles for endothelial ICAM-1, ICAM-2, and VCAM-1 in shear-resistant T cell arrest, polarization, and directed crawling on blood-brain barrier endothelium. *J. Immunol.* 4846-55.
- Stenager, E., Knudsen, L., and Jensen, K. (1995). Acute and chronic pain syndromes in multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. *The Italian Journal of Neurological Sciences*. 16(8). 629-632. 16(8). 629-632.
- Stevenson, B. S. (1986). Identification of ZO-1: a high molecular weight polypeptide associated with the tight junction (zonula occludens) in a variety of epithelia. *J. Cell Biol.* 103. 755–766.
- Stinissen, P., Raus, J., and Zhang, J. (1997). Autoimmune pathogenesis of multiple sclerosis: role of autoreactive T lymphocytes and new immunotherapeutic strategies. *Immunology*. 17(1).
- Storoni, M., and Plant, G. T. (2015). The therapeutic potential of the ketogenic diet in treating progressive multiple sclerosis. *Multiple sclerosis international*.
- Streit, W. J., Conde, J. R., Fendrick, S. E., Flanary, B. E., and Mariani, C. L. (2005). Role of microglia in the central nervous system's immune response. *Neurological research*. 27(7). 27(7). 685-691.
- Stuve, O. E. (2005). Clinical stabilization and effective B-lymphocyte depletion in the cerebrospinal fluid and peripheral blood of a patient with fulminant relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 62:1620–3.
- Sun, Y. N., Liu, L. B., Xue, Y. X., and Wang, P. (2015). Effects of insulin combined with idebenone on blood–brain barrier permeability in diabetic rats. *Journal of neuroscience research*. 93(4). 666-677.
- Svendsen, K. B., Jensen, T. S., Overvad, K., Hansen, H. J., Koch-Henriksen, N., and Bach, F. (2003). Pain in patients with multiple sclerosis: a population-based study. *Archives of Neurology*. 60(8). 1089-1094.
- Sweeney, M. D., Avvadurai, S., and Zlokovic, B. V. (2016). Pericytes of the neurovascular unit: key functions and signaling pathways. *Nature neuroscience*. 19(6). 771-783.
- Thacker, E. L., Mirzaei, F., and Ascherio, A. (2006). Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a meta-analysis. *Annals of neurology*. 59(3). 499-503.
- Thaera GM, W. D. (2014, Jan). Positive neurologic phenomena with initiation of dalfampridine for multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 3(1):107-9.
- Thiebaut, F., Tsuruo, T., Hamada, H., Gottesman, M. M., Pastan, I., and Willingham, M. C. (1989). Immunohistochemical localization in normal tissues of different epitopes in the multidrug transport protein P170: evidence for localization in brain capillaries and crossreactivity of one antibody with a muscle protein. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 37(2). 159-164.
- Tienari, P., Bonetti, A., Pihlaja, H., Saastamoinen, K. P., and Rantamaki, T. (2006). Multiple Sclerosis in Genes And Geography. *Clinical Neurology andNeurosurgery*. 2006;108: 223–226. 108. 223-226.

- Tietz, S. E. (2015). Brain barriers: crosstalk between complex tight junctions and adherens junctions. *J. Cell Biol.* 493–506.
- Tornavaca, O. C. (2015). ZO-1 controls endothelial adherens junctions, cell-cell tension, angiogenesis, and barrier formation. *J Cell Biol.* 821-38.
- Trapp, B. D., Peterson, J., Ransohoff, R. M., Rudick, R., Mörk, S., and Bö, L. (1998). Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine.* 338(5). 338(5). 278-285.
- Tsafirir, J., and Ohry, A. (2001). Medical illustration: from caves to cyberspace. *Health Information & Libraries Journal.* 18(2). 99-109.
- Ufnal, M., and Skrzypecki, J. (2014). Blood borne hormones in a cross-talk between peripheral and brain mechanisms regulating blood pressure, the role of circumventricular organs. *Neuropeptides.* 48(2). 65-73.
- Umeda, K. I.-T. (2006). ZO-1 and ZO-2 independently determine where claudins are polymerized in tight-junction strand formation. *Cell.* 741-754.
- Uysal, G. Ç. (2018). *Relapsing remitting multipl sklerozda visinin benzeri protein 1(Vilip-1) Düzeyinin Araştırılması.* Tıpta Uzmanlık Tezi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Diyarbakır.
- Van Meer, G. S. (1986). The function of tight junctions in maintaining differences in lipid composition between the apical and the basolateral cell surface domains of MDCK cells. *EMBO J.* 1455-64.
- Varatharaj, A., and Galea, I. (2017). The blood-brain barrier in systemic inflammation. *Brain, behavior, and immunity.* 60. 1-12.
- Verbeek, M. M., Otte-Höller, I., Wesseling, P., Ruiter, D. J., and De Waal, R. M. (1994). Induction of alpha-smooth muscle actin expression in cultured human brain pericytes by transforming growth factor-beta 1. *The American journal of pathology.* 144(2). 37.
- Virginito, D., Girolamo, F., Errede, M., Capobianco, C., Robertson, D., Stallcup, W. B., and Roncali, L. (2007). An intimate interplay between precocious, migrating pericytes and endothelial cells governs human fetal brain angiogenesis. *Angiogenesis.* 10(1). 35-45.
- Volkov, A. P. (1997). Two mechanisms of permeation of small neutral molecules and hydrated ions across phospholipid bilayers. *Bioelectrochem. Bioenergetics.* 42. 153–160.
- W.S. Balda, and J.M Anderson. (1993). Two classes of tight junctions are revealed by ZO-1 isoforms. *Am. J. Physiol.* C918–C924. 264.
- Walther EU, H. R. (1999). Multiple sclerosis: side effects of interferon therapy and their management. *Neurology.* 53:1622–7.
- Warner, H. B., and Carp, R. I. (1981). Multiple sclerosis and Epstein-Barr virus. *. Multiple sclerosis and Epstein-Barr virus.* 2.
- Weber, C. F. (2007). The role of junctional adhesion molecules in vascular inflammation. *Nat Rev Immunol.* 467-77.

- Weber, M. S., and Hemmer, B. (2009). Cooperation of B cells and T cells in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Molecular Basis of Multiple Sclerosis*. 115-126.
- Westergaard, R., and Brightman, M. W. (1973). Transport of proteins across normal cerebral arterioles. *Journal of Comparative Neurology*. 152(1). 17-44.
- Wilhelm, I. F. (2011). In Vitro models of the blood-brain barrier. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 113-28.
- Williams, K., Alvares, X., and Lackner, A. A. (2001). Central nervous system perivascular cells are immunoregulatory cells that connect the CNS with the peripheral immune system. *Glia*. 36(2). 156-164.
- Wohlfart, S., Gelperina, S., and Kreuter, J. (2012). Transport of drugs across the blood–brain barrier by nanoparticles. *J. Control.* 161(2). 264–273.
- Wolburg, H. L. (2002). Tight junctions of the blood–brain barrier: development, composition and regulation. *Vascul. Pharmacol.* 323–337.
- Wolburg, H. N.-B.-B. (2009). Brain endothelial cells and the glio–vascular complex. *Cell Tissue Res.* 75–96.
- Wolburg, H. W.-B.-E. (2003). Localization of claudin-3 in tight junctions of the blood–brain barrier is selectively lost during experimental autoimmune encephalomyelitis and human glioblastoma multiforme. *Acta Neuropath.* 105.586-592.
- Wolburg, H., Wolburg-Buchholz, K., Fallier-Becker, P., Noell, S., and Mack, A. F. (2011). Structure and functions of aquaporin-4-based orthogonal arrays of particles. *International review of cell and molecular biology*. 287. 1-41.
- Wong, A., Ye, M., Levy, A., Rothstein, J., Bergles, D., and Searson, P. C. (2013). The blood-brain barrier: an engineering perspective. *Frontiers in neuroengineering*. 1-22.
- Wu, C., Ivars, F., Anderson, P., Hallmann, R., Vestweber, D., Nilsson, P., and Sorokin, L. M. (2009). Endothelial basement membrane laminin $\alpha 5$ selectively inhibits T lymphocyte extravasation into the brain. *Nature medicine*. 15(5). 519-527.
- Yadav, V. O. (2010). Complementary and alternative medicine for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol.* 6.3.381–395.
- Yahr, M. D., Goldensohn, S. S., and Kabat, E. A. (1954). Further studies on the gamma globulin content of cerebrospinal fluid in multiple sclerosis and other neurological diseases. *Annals of the New York Academy of sciences*. 58(5). 613-624.
- Yemisci, M., Gursoy-Ozdemir, Y., Vural, A., Can, A., Topalkara, K., and Dalkara, T. (2009). Pericyte contraction induced by oxidative-nitrative stress impairs capillary reflow despite successful opening of an occluded cerebral artery. *Nature medicine*. 15(9). 1031-1037.
- Yılmaz, E. B. (2016). *Manyetik rezonans görüntülemeye multipl skleroz için kuşkulu t2 hiperintensitelerin tract based spatial statistics ve voksel tabanlı morfometri ile değerlendirilmesi*. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Ana Bilim Dalı, İzmir.


Yong VW, C. S. (1998). Interferon beta in the treatment of multiple sclerosis: mechanisms of action. *Neurology*. 51:682–9.

Zhao, Z. N. (2015). Establishment and dysfunction of the blood-Brain barrier. *Cell*. 1064–1078.

Zimmermann, K. W. (1923). Der feinere bau der blutcapillaren. *Zeitschrift für Anatomie und Entwicklungsgeschichte*. 68(1). 29-109.

Zlokovic, B. V. (2008). The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *Neuron*. 57(2). 178-201.

EK : ETİK KURUL ONAYI



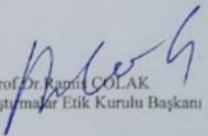
T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/963 13.12.2019

Sayın Prof. Dr. Murat TERZİ

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz **Multipl Skleroz Hastalığında Kan – Beyin Bariyerinin Öneminin Medikal İllüstrasyon Teknikleri İle Görselleştirilmesi** başlıklı OMÜ KAİK 2019/834 Karar nolu Medikal İllüstrasyon nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekece, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergelerine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 12.12.2019 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.


Prof. Dr. Feriye ÇOLAK
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Tel:0362(0)1219192782-4176607 Onsetak@gmail.com
Eski Dış Hekimliği Fakültesi 2.Kat Atakom/SAMSUN

ÖZ GEÇMİŞ

Özlem Kurt, Samsun Kızılırmak Lisesi'ni bitirdikten sonra Ondokuz Mayıs Üniversitesi Eğitim Fakültesi'nden 2014 yılında mezun oldu. 2017 yılında OMÜ LEE Tıbbi Resimleme Yüksek Lisans programını girdi. Mezuniyetinden bu yana öğretmen olarak görev yapan Özlem Kurt, orta düzeyde İngilizce bilmektedir. Temel ilgi alanları, doğa sporları ve kamp, kültürel geziler.

İletişim Bilgileri

Öğrenci no :17970020

ORCID ID : <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0003-3574-8118>

