



Multipl Skleroz ve İnme Ayırıcı Tanısında Otoantikör ve Viral Serolojik İncelemelerin Katkısı

The Value of Autoantibody and Viral Serologic Examinations in the Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis and Stroke

● Ahmet Şair¹, ● Utku Ogan Akyıldız¹, ● Berna Korkmazgil², ● Nefati Kıyılıoğlu¹

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Öz

Amaç: Multipl skleroz (MS) ve inme tanısında başvuru otoantikör ve viral serolojik incelemelerin tanıdaki değerini ve tedavi seyri üzerine etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Nöroloji kliniğine 2012-2016 yılları arasında başvuran hastalar retrospektif olarak incelendi. Otoantikör testleri [anti-nükleer antikör (ANA), anti-dsDNA] ve viral serolojik incelemeler (Epstein-Barr virüs, varisella-zoster virüs, sitomegalovirüs, herpes simpleks virüs tip 1 ve 2 IgG ve IgM) sorgulandı. Gruplar tanılarına göre MS, inme ve bu iki tanı dışında kalan tüm tanılar (polinöropati, myastenia gravis, demans, baş ağrısı, epilepsi, vb.) için "diğer" adı altında gruplandı. Tüm testlerden elde edilen veriler, bu testlerin tanılarda bir artış sağlayıp sağlamadığını belirlemek için analiz edildi.

Bulgular: Otoantikör ve viral serolojik testler arasında en sık kullanılan test ANA (71 MS olgusu, 160 inme olgusu ve 482 diğer olgu) idi. Pozitif/negatifliğe dayalı tüm test sonuçları, tüm gruplarda hastalığın ilk tanısında ve tedavi stratejisinde herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır.

Sonuç: Otoantikör ve viral serolojik testlerden elde edilen bilgiler MS ve inme tanısını etkilemez. Rutin tarama için bu testlerin yapılması, klinik hastalıkla ilgili önemli bir bulgu olmadığı sürece faydasız bir işlem olarak görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz, inme, SLE, ANA, EBV, CMV

Abstract

Objective: To evaluate the value of autoantibody and viral serologic examinations in the diagnosis of multiple sclerosis (MS) and stroke and their effect on the course of treatment.

Materials and Methods: Patients who were admitted to the neurology clinic between 2012 and 2016 were retrospectively evaluated. The patients were screened for autoantibodies including anti-nuclear antibody (ANA) and anti-dsDNA, and viral serology including Epstein-Barr virus, varicella-zoster virus, cytomegalovirus, herpes simplex virus type 1 and 2. The study cohort was grouped as the MS group, stroke group, and "other" diseases group (e.g. polyneuropathy, myasthenia gravis, dementia, headache, epilepsy). The data from all the groups were further analyzed to determine whether these tests provided an increase in diagnostic performance.

Results: Among the autoantibody and viral serologic tests, the most commonly used test was ANA (71 cases in the MS group, 160 cases in the stroke group, and 482 cases in the other diseases group). All test reports, based on positivity/negativity, did not lead to any change in the initial diagnosis of the disease and the treatment strategy in all groups.

Conclusion: Information obtained from autoantibody and viral serologic tests does not affect the diagnosis of MS and stroke. Performing these tests for routine screening is considered worthless unless there is an important finding regarding clinical disease.

Keywords: Multiple sclerosis, stroke, SLE, ANA, EBV, CMV

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ahmet Şair, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Tel.: +90 505 649 30 82 E-posta: ahmetsair@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0003-1384-6518

Geliş Tarihi/Received: 19.06.2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 10.04.2019

©Telif Hakkı 2019 Türk Nöroloji Derneği
Türk Nöroloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Giriş

Multipl skleroz (MS) patolojik olarak oligodendrosit/akson hasarı/kaybı ile seyreden kronik bir hastalıktır. Kuzey Avrupa ırkından olan beyaz ırk ve kadında daha fazla görülür. Etiyopatogenezi halen belirsizdir. Genetik yatkınlık zemininde çevresel faktörlerin (viral, bakteriyel, toksik, vb.) hastalık patogenezinde etken olduğu düşünülür ve MS tanısı için kesin bir biyoişaretleyici henüz tanımlanamamıştır. Buna karşın inme, çoğunlukla beyaz ırkta, pek çok risk faktörüne bağlı olarak ortaya çıkan, çok etiyojili bir hastalıktır. MS ve inme klinik ve radyolojik bulgular varlığında, MS'te diğer nedenleri dışlamak, inmede ise inmeye ait nedeni ortaya çıkarmak için laboratuvar incelemelerine gereksinim duyar. Manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografide izlenen lezyonlar hangi mekanizma ile ve ne tarafından bu lezyonun oluştuğu bilgisini içermez. Laboratuvar incelemeleri arasında romatolojik, viral, bakteriyel serolojik inceleme testlerine başvurulabilir. Sık kullanılan bu testlerin tanı ve tedavi seyrini ne kadar etkilediği, test sonuçlarının ne oranda pozitif/negatif bulunduğu sıklıkla sorgulanmaz. Bu çalışma daha çok inceleme yapılan test sonuçlarının tanı ve tedavi seyrini ne kadar etkilediğini, bir başka deyişle gerekli olup olmadığını ortaya koymak amacıyla geriye dönük olarak tasarlanmış ve uygulanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma öncesi Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (protokol no: 2017/1134). Ocak 2012-Aralık 2016 tarihleri arasında, nöroloji servisinde yatarak izlenmiş olgularda anti-nükleer antikor (ANA), anti-dsDNA, Epstein-Barr virüs (EBV), varisella-zoster virüs (VZV), sitomegalovirüs (CMV), herpes simpleks virüs tip 1 ve 2 (HSV1-2) immünoglobulin (Ig) G ve IgM değerleri hastane elektronik veri tabanı içinden çıkarılmıştır. Sadece 18 yaş üzeri olgular izlendiği için çocuk yaş grubu olgu alınmamıştır. Tanı grupları "MS", "inme" ve bu iki tanı dışında kalan tüm tanılar (baş ağrısı, polinöropati, vertigo, radikülöpati, demans, epilepsi, konversiyon bozukluğu, ataksi, myastenia gravis, Parkinson hastalığı, senkop, kore, vb.) "diğer" başlıkları altında tanımlanmıştır. Sonuçları olan tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiş olup, aynı hastanın farklı zamanlarda benzer incelemesi var ise sadece bir başvuru kaydı değerlendirmeye alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Gruplar arasında fark olup olmadığı ki-kare analizi ile araştırılmış ve p değeri $p < 0,05$ olarak alınmıştır. İstatistik incelemeleri SPSS Statistics 17.0 programı ile yapılmış, tanımlayıcı analizler (sayı ve oranlar) tablolar halinde gösterilmiştir.

Bulgular

Çalışma olgularının yaş ve cinsiyete göre dağılım özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. MS olgularının diğer iki gruba kıyasla daha genç oldukları izlenirken (ANOVA, $p < 0,05$); MS grubu içinde kadın, inme grubunda ise erkek cinsiyetin daha fazla olduğu görülmüştür ($\chi^2=9,38$, $p < 0,05$).

Tanı sürecinde en çok çalışılan test ANA testidir. Yedi yüz kırk beş olgunun sonuçlarına ulaşılmış, tekrar çalışmaları çıkarıldıktan sonra kalan 713 olgu değerlendirilmiştir (Tablo 2). Ki-kare analizi

sonuçlarına göre gruplar arasında ANA değerleri açısından bir fark izlenmemiştir ($\chi^2=0,56$, $p > 0,05$). Pozitif ANA oranı %14-15, sınır değer oranı ise %6-8 olarak bulunmuştur.

Anti-dsDNA testi 673 olguda çalışılmış ve her üç olgu grubunun hemen tamamında negatif olarak bulunmuştur (Tablo 2). Gruplar arasında fark izlenmemiştir ($\chi^2=0,99$, $p > 0,05$).

EBV IgG testi 501 olguda çalışılmış ve her üç olgu grubunun hemen tamamında pozitif olarak bulunmuştur (Tablo 3). Gruplar arasında fark izlenmemiştir ($\chi^2=5,48$, $p > 0,05$). Pozitif EBV IgG oranı %91-97, sınır değer oranı %1-5 arasında bulunmuştur.

EBV IgM antikor 486 olguda çalışılmış ve her üç olgu grubunun neredeyse tamamında negatif olarak bulunmuştur (Tablo 3). Gruplar arasında fark izlenmemiştir ($\chi^2=0,56$, $p > 0,05$, $\chi^2=4,17$, $p > 0,05$). Pozitif EBV IgM oranı %1, sınır değer oranı da %1-2 arasında bulunmuştur.

VZV IgG antikor 378 olguda çalışılmış (Tablo 3) ve gruplar arası fark izlenmemiştir ($\chi^2=0,56$, $p > 0,05$, $\chi^2=2,16$, $p > 0,05$). Her üç olgu grubunun neredeyse tamamında pozitif olarak bulunmuştur. VZV IgG pozitif bulunma oranı %96-100, sınır değer oranı da %1-2 arasındadır.

VZV IgM antikor 397 olguda çalışılmış ve her üç olgu grubunun neredeyse tamamında negatif olarak bulunmuştur (Tablo 3). Gruplar arasında fark izlenmemiştir ($\chi^2=0,56$, $p > 0,05$,

Tablo 1. Çalışma grubu olguların yaş ve cinsiyete göre dağılım özellikleri

Tanı	Yaş n (ortalama±SD)		
	Kadın	Erkek	Toplam
MS	49** (38,6±10,5)	22 (39,5±14,3)	71 (38,9±11,7)*
İnme	78 (46,3±12,6)	82** (51,5±13,4)	160 (48,9±13,2)
Diğer	285 (44,7±14,6)	197 (49,3±16)	482 (46,6±15,4)

n: Sayı, SD: Standart deviasyon, MS: Multipl skleroz
*Yaş açısından bakıldığında MS olgularının iki gruba kıyasla daha genç oldukları izlenmektedir (ANOVA, $p < 0,05$)
**Cinsiyet açısından bakıldığında da MS grubunda kadın, inme grubunda erkek cinsiyetin daha fazla olduğu görülmektedir ($\chi^2=9,38$, $p < 0,05$)

Tablo 2. Anti-nükleer antikor ve anti-dsDNA antikorlarının tanı gruplarına göre gözlenen sayı ve oranları

Tanı	Antikor titreleri n (%)				
	ANA			Anti-dsDNA	
	Negatif	Pozitif	Sınır	Negatif	Pozitif
MS	55 (77,5)	10 (14,1)	6 (8,5)	67 (77,5)	0
İnme	125 (78,1)	25 (15,6)	10 (6,3)	148 (99,3)	1 (0,7)
Diğer	375 (77,8)	70 (14,5)	37 (7,7)	456 (99,8)	1 (0,2)

n: Sayı, %: Yüzde, MS: Multipl skleroz, ANA: Anti-nükleer antikor

$\chi^2=3,72$, $p>0,05$). Pozitif VZV IgM oranı %4-6, sınır değer oranı %1-8 arasında bulunmuştur.

CMV IgG antikor 484 olguda çalışılmış ve her üç olgu grubunun neredeyse tamamında pozitif olarak bulunmuştur (Tablo 3). Gruplar arasında fark izlenmemiştir ($\chi^2=0,56$, $p>0,05$, $\chi^2=2,96$, $p>0,05$). Pozitif CMV IgG oranı %97-100, sınır değer oranı da %2-6 arasında bulunmuştur.

CMV IgM antikor 464 olguda çalışılmış ve her üç olgu grubunun neredeyse tamamında negatif olarak bulunmuştur (Tablo 3). Gruplar arasında fark izlenmemiştir ($\chi^2=0,56$, $p>0,05$, $\chi^2=0,56$, $p>0,05$, $\chi^2=0,42$, $p>0,05$). Pozitif CMV IgM oranı %1-2, sınır değer oranı da %1-2 arasında bulunmuştur.

HSV1 IgG antikor 407 olguda çalışılmış ve her üç olgu grubunun neredeyse tamamında pozitif olarak bulunmuştur (Tablo 4). Gruplar arasında fark izlenmemiştir ($\chi^2=0,56$, $p>0,05$, $\chi^2=7,91$, $p>0,05$). Pozitif HSV1 IgG oranı %91-98, sınır değer oranı da %1-2 arasında bulunmuştur.

HSV1 IgM antikor 406 olguda çalışılmış ve her üç olgu grubunun neredeyse tamamında negatif olarak bulunmuştur (Tablo 4). Gruplar arasında fark izlenmemiştir ($\chi^2=0,56$, $p>0,05$, $\chi^2=6,96$, $p>0,05$). Pozitif HSV1 IgM oranı %4-7, sınır değer oranı da %1-7 arasında bulunmuştur.

HSV2 IgG antikor 260 olguda çalışılmış ve her üç olgu grubunun neredeyse tamamında negatif olarak bulunmuştur (Tablo 4). Gruplar arasında fark izlenmemiştir ($\chi^2=0,56$, $p>0,05$, $\chi^2=2,18$, $p>0,05$). Pozitif HSV2 IgG oranı %0-2, sınır değer oranı da %13-18 arasında bulunmuştur.

HSV2 IgM antikor 259 olguda çalışılmış ve hiçbir grupta pozitif bulunmamıştır (Tablo 4).

MS, inme ve diğer hastalık grubu içinde cinsiyete göre bir fark olup olmadığına da bakıldığında MS grubunda hiçbir testte bir fark izlenmemiştir. İnme grubunda sadece HSV IgG oranı erkeklerde kadınlara göre daha yüksek izlenmiştir ($\chi^2=6,2$, $p<0,05$). Diğer hastalık grubunda ise ANA pozitif olma durumu kadınlarda daha yüksek oranda bulunmuştur ($\chi^2=7,92$, $p<0,05$).

Diğer gruplarda bulunan olguların dağılımları ise Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tartışma

MS ve inme tanısında gerek hastalıkları dışlamak gerekse de etiyolojii bulmak için yapılan romatolojik ve serolojik laboratuvar incelemeleri sık kullanılır. Ancak bu testlerin MS ve inme tanı sürecinde diğer nörolojik hastalıklardan ayırt etmedeki yararının ne kadar pozitif olduğu ve anlamı bilinmez. Çalışmada merak edilen bu konu retrospektif yöntemler kullanılarak araştırılmış, diğer nörolojik hastalıklar (Tablo 5) ile MS ve inme arasındaki farklar ortaya konmuştur.

MS prevalansı 100-200/100000 iken (1), MS ile karışma olasılığı olan ve en çok istenen serolojik inceleme ile ilişkili SLE hastalığı prevalansı 12-50/100000'dir (2). MS tanısı için kesin bir biyobelirteç yok iken, SLE tanısı için tanımlanan hastalık biyobelirteçleri olan ANA ve anti-dsDNA'nın duyarlılığı sırası ile %95 ve %70, özgüllüğü %60 ve %95'tir (3). Ancak SLE'nin yanı sıra, Sjögren sendromu, romatoid artrit, mikst bağ doku hastalığı,

Tablo 3. Epstein-Barr virüs, varisella-zoster virüs, sitomegalovirüs virüslerine ait serolojik inceleme sonuçları ve gruplara göre dağılımları

Grup	Antikor titreleri n (%)																	
	EBV IgG			EBV IgM			VZV IgG			VZV IgM			CMV IgG			CMV IgM		
	N	P	S	N	P	S	N	P	S	N	P	S	N	P	S	N	P	S
MS	1 (1,7)	55 (93,2)	3 (5,1)	53 (98,1)	0	1 (1,9)	0	42 (100)	0	35 (87,5)	2 (5)	3 (7,5)	0	58 (100)	0	52 (96,3)	1 (1,9)	1 (1,9)
İnme	2 (1,8)	110 (97,3)	1 (0,9)	109 (98,2)	2 (1,8)	0	1 (1,2)	83 (97,6)	1 (1,2)	81 (93,1)	5 (5,7)	1 (1,1)	2 (1,8)	106 (96,4)	2 (1,8)	101 (97,1)	2 (1,9)	1 (1)
Diğer	11 (3,3)	300 (91,2)	18 (5,5)	315 (98,1)	5 (1,6)	1 (0,3)	4 (1,6)	241 (96)	6 (2,4)	249 (92,2)	12 (4,4)	9 (3,3)	5 (1,6)	309 (97,8)	2 (0,6)	296 (96,7)	7 (2,3)	3 (1)

n: Sayı, %: Yüzde, EBV: Epstein-Barr virüs, VZV: Varisella-zoster virüs, CMV: Sitomegalovirüs, Ig: İmmünoglobulin, N: Negatif, P: Pozitif, S: Sınır değer, MS: Multipl skleroz

Tablo 4. HSV1 ve HSV2 virüslerine ait serolojik inceleme sonuçları ve gruplara göre dağılımları

Grup	Antikor titreleri n (%)											
	HSV1 IgG			HSV1 IgM			HSV2 IgG			HSV2 IgM		
	N	P	S	N	P	S	N	P	S	N	P	S
MS	3 (6,7)	41 (91,1)	1 (2,2)	39 (86,7)	3 (6,7)	3 (6,7)	21 (87,5)	0	3 (12,5)	24 (100)	0	0
İnme	3 (3,2)	92 (96,8)	0	86 (91,5)	4 (4,3)	4 (4,3)	52 (82,5)	0	11 (17,5)	63 (100)	0	0
Diğer	4 (1,5)	262 (98,1)	1 (0,4)	250 (93,6)	14 (5,2)	3 (1,1)	147 (85)	3 (1,7)	23 (13,3)	172 (100)	0	0

n: Sayı, %: Yüzde, HSV: Herpes simpleks virüs, Ig: İmmünoglobulin, N: Negatif, P: Pozitif, S: Sınır değer, MS: Multipl skleroz

skleroderma, polimiyozit/dermatomiyozit sırasında da bu antikolar izlenebilir. Hatta romatizmal olmayan hastalıklar olan Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, otoimmün hepatit, primer otoimmün kolanjit, primer pulmoner hipertansiyon, enfeksiyon veya malignensi sırasında ve yaşlıda da gözlenir (3). “ANA titrasyon değeri ayırt edicidir” ifadesine karşın, sınır değer (1/40) sağlıklı erişkinlerin %20-30’unda, sınır üstü değer de (1/80 titre ve üzeri) %12 oranında tanımlanmıştır (4,5). Çocuk yaş grubunda hastalık olmadan 1/640 titre dahi bildirilmiştir (6). MS olgularında %22,5-26 oranında bulunmuş ve hastalık aktivitesinin-süregiden immün aktivasyonun bir yansıması olduğu kabul edilmiştir (7,8).

Tablo 5. Diğer grupta bulunan olguların tanı ve cinsiyete göre dağılımı

Tanı	Kadın	Erkek	Toplam
Baş ağrısı	121	60	181
Polinöropati	53	46	99
Diabetes mellitus	17	21	38
Vertigo	17	15	32
Radikülopati	18	6	24
Alzheimer hastalığı	7	8	15
Konversiyon bozukluğu	4	7	11
Epilepsi	8	3	11
Ataksi	4	4	8
Diplopi	1	6	7
Myastenia gravis	4	3	7
Karın ağrısı	4	2	6
Parkinson hastalığı	2	3	5
Mononöropati	3	2	5
Senkop	5	0	5
Miyopati	2	2	4
Anksiyete	3	1	4
Kore	3	0	3
Motor nöron hastalığı	3	0	3
Hipertansiyon	1	1	2
Tremor	1	1	2
6. Kranial sinir felci	0	1	1
Disfaji	0	1	1
Eklemler ağrısı	0	1	1
Hiperlipidemi	0	1	1
Lenfoma	0	1	1
Nevralji	0	1	1
Anizokori	1	0	1
Distoni	1	0	1
Dizartri	1	0	1
Hipofiz tümörü	1	0	1

Klinik bulgular olmaksızın pozitif testin tanı ya da prognoz değerinin olmadığı (4), sadece klinik uyumlu bulgular varlığında testin istenmesinin uygun davranış olacağı da vurgulanmıştır (5). Bu çalışmada 55 MS olgusu ve 125 inme ile farklı hastalıklara sahip 375 hastayı içeren “diğer” grup benzer sonuçlar göstermiş, pozitif ve sınır değer oranı önceki çalışmalara benzer şekilde %22 olarak bulunmuştur. ANA pozitifliği olguların yedisinde 1/100 ve üçünde 1/320 titre değerlerinde izlenirken, ANA testine göre daha özgül olan dsDNA neredeyse hiçbir olguda pozitif çıkmamış (Tablo 2) ve tanı hiçbir olguda değişmemiştir. SLE tanısı alan olgularda klinik bulgu ortaya çıkmadan antikor testlerinin hastalığı tahmin etmedeki “işaretçi olma” değeri sorgulandığında anti-dsDNA ANA’ya göre daha yüksek Odds değeri (18,3-11,5), yani tahmin etme yeteneği göstermiştir (9). Bu nedenle hastalık olmadığını göstermede ANA yerine anti-dsDNA bakmak daha akılcı olabilir. MS olgularında ANA varlığı süregiden immün aktivasyon ile ilişkilendirilmiş olmakla birlikte, diğer hastalık grubunda da benzer oranda izlenmiş, aktivasyon ile ilişkili olma durumu desteklenmemiştir.

MS T hücre aracılı otoimmün süreçlerin aktif olduğu, nöroinflamasyon ve nörodejenerasyon süreçleri ile giden bir hastalık iken, etiyolojik nedenin halen bilinmediğini ifade etmiştik. Endojen ya da ekzojen sebepler suçlanırken viral ajanlar ile ilişkili hipotezler ileri sürülmüş, ancak kesin kanıt ulaşılamamıştır (10,11,12,13). Bu hipotezlerden “hijyen hipotezine” göre erken çocukluk döneminde etken ile karşılaşma sonraki dönemde MS’e karşı koruma sağlarken, geç dönemde karşılaşma hastalığa neden olmaktadır. “Prevalans hipotezi” ise coğrafik alanlarda enfeksiyonlar ile MS prevalansının çok benzer olması temeline dayandırılmıştır (14).

Viral etkenlerin MS patogenezindeki olası moleküler mekanizmaları sorgulanarak çıkarıldığında;

- 1) Patojen ile uyarılmış antijen sunan hücrenin kendi T hücrelerini oto-reaktif hale getirmesi,
- 2) İmmün sistemin patojene ait patern reseptörü tanınması ile proenflamatuvar mediatör salınımı ve sonrasında oto-reaktif lenfositlerin aktifleşmesi,
- 3) Mikrobiyal süper-antijenlerin MHC sınıf 2 molekülü ile bağlanması ve T hücre reseptörleri aracılığı ile özgül olmayan oto-reaktif T hücrelerin aktivasyonu,
- 4) Patojenik antijenlerin moleküler benzerlik yolu ile oto-reaktif T hücrelerini aktifleştirmesi,
- 5) Epitop yayılması,
- 6) Patojen ajanların oto-reaktif lenfositlerin ömrünü uzatması ile olabileceği öngörülmüştür (10).

Viral etkenler içinde EBV en çok tartışılan virüstür. Erişkin dönemde %90 oranında gözlenen EBV hijyen ve prevalans hipotezine uygun davranış gösterir. Sessiz olarak B hücrelerinde kalabilir, nükleer antijeni myelin basic protein epitopu ile benzer, B hücre yüzeyinde T hücreleri aktive edebilen antijenlerin ortaya çıkmasına neden olabilir (15,16). MS ve MS olmayan doku örnekleri incelendiğinde MS olgularının %90’ında saptanırken, MS dışı olguların %25’inde izlenmiştir (17). EBV IgG ve IgM’den farklı olarak Epstein-Barr nükleer antijen-1’in pozitif olmasının MS/klinik izole sendrom olma riskini arttırdığı görülmüştür (18). Çalışmalar viral ajan-hastalık ilişkisini ortaya koymaya çalışırken, tanı konusunda katkı vermemektedir. Bu çalışma sırasında hastalık grupları arasında bir fark saptanmadığı gibi, incelenen EBV

antikor sonuçları hastalıkların tanısında değişiklik oluşturmamış, aktif enfeksiyon hiçbir olguda gösterilememiştir.

VZV'de aşılama yolu ile bağışıklığın sağlandığı, daha önceden yaygın görülen bir virüsdür. Prevalans hipotezine uyan bir dağılım gösterir ve ayrıca MS gibi yıllar ile insidansı da artmaktadır. VZV suçlu hastalığının ardından arka kök ganglionlarında sessiz olarak kalabilir ya da zona adıyla sinir iltihabı yapabilir. MS atak sırasında ilk günlerde virüs DNA'sı izlenirken, atak sonrasında olmadığı gözlenmiştir (12). Anti-VZV anti-CMV IgG titre karşılaştırması yapan 800 MS ve 1000 normal kontrol olgusunda MS olgularında yüksek titre değerleri bulunmuştur (19). Bir başka ilginç gözlem ise CMV hastalığı ve MS gelişimi arasında gözlenen negatif ilişkidir. Pedyatrik ve erişkin MS olgularında geçirilmiş hastalığın gerçek bir koruyucu etkisi olup olmadığının saptanmasına ihtiyaç duyulduğu ifade edilmiştir (20).

İskemik inme, arter duvarında ortaya çıkan değişimler sonrası, kan akımında bozulma ile ortaya çıkan ve sıklıkla ileri yaşta gözlenen, yaygın bir sağlık sorunudur. Yaş, cinsiyet, aile hikayesi gibi değiştirilemeyen risk faktörleri yanı sıra hipertansiyon, obezite, hiperkolesterolemi, sigara içimi gibi değiştirilebilir risk faktörlerini de içerir. İleri yaşta ateroskleroz en sık neden olarak izlenirken, genç yaşta ortaya çıkan inmelere vaskülitik süreçler, kardiyak nedenler, koagülasyon bozuklukları öne çıkmaktadır. Yakın zamanlı bir çalışma, 3500'ün üzerindeki olguda inme nedeni olarak gençlerde (18-45 yaş arasında) vaskülit incelemelerinin tanıya katkısını araştırmış, çok düşük olduğunu gözlemiş ve ancak klinik şüphe var ise çalışılmasını önermiştir (21).

Arter duvarında ortaya çıkan değişimlerin sebep-süreç ilişkisi içinde viral ajanların da etkisi olabileceği geçmişte araştırılmıştır. VZV'nin arterleri direkt olarak invaze edebildiği ve inme geliştirebildiği bilinmektedir (22). Olgularda aterosklerotik damar duvarı içinde serolojik olarak gösterilmiş ve DNA'ları tanımlanmıştır. Ancak VZV aracılı inmenin 2/3 oranında VZV enfeksiyonu/reaktivasyonu sırasında/sonrasında ortaya çıktığı ve klinik ve/veya serolojik olarak gösterilebildiği bilinmektedir. Aktivasyon sırasında da antiviral tedavi faydalı olabilmektedir (23). Enfeksiyon/postenfeksiyon döneminde inme ve miyokard enfarktüsü (MI) riskini arttırdığı, aşılamanın risk üzerine bir etki ortaya çıkarmadığı gözlenmiştir (24,25,26).

CMV immün sistemi baskılı bireylerde de düz kas yapılarını enfekte ederken, immün sistemi normal olan bireylerdeki durumu açık değildir (22). Bir olguda enfeksiyon sırasında geçici antikardiyolipin antikor sendromu ve inme ilişkisi bildirilmiştir (27). Aterosklerotik plak nedeni ile opere olan olgularda CMV antikor titresi yüksek olarak gözlenmiş iken (28), CMV ve HSV antikorlarının ateroskleroz işaretçisi olup olamayacağını araştıran prospektif bir çalışmada ilişkili olmadığı gözlenmiştir (29). İleri yaşta inme ve MI riski ile CMV seropozitifliği arasındaki ilişkiyi T hücre alt tipleri ve kronik immün aktivasyon açısından inceleyen bir çalışmada riskin arttığı, olası nedenin de kronik enflamasyon süreci olabileceği ifade edilmiştir (30).

HSV tip 1 ve 2 ile inme arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar inmenin hemen her zaman ensefalit ya da menenjit sırasında ortaya çıktığını ifade etmiştir (31).

Yukarıda adı geçen virüslere ait inceleme sonuçlarında da EBV ilişkili inceleme sonuçlarına benzer olarak araştırılan MS, inme ve diğer tanı grupları arasında fark görülmemiş, tanı değişmesi ortaya

çıkamamıştır. Adı geçen testlerin MS ve inme tanısı sırasında rutin tarama amaçlı kullanılmasının "ayırt edicilik değeri olmadığı için" faydalı olmadığı kanısına ulaşılmıştır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmadaki en büyük sınırlılık çalışmanın geriye dönük arşiv verileri ile yapılmış olması ve olgu sayısının sınırlı olmasıdır.

Sonuç

Serum ANA, anti-dsDNA, CMV, EBV, VZV, HSV1-2 IgG ya da IgM incelemesi MS ve inme tanı ve ayırıcı tanısına ek katkı sağlamamaktadır. MS ve inme patofizyolojisi için doku ya da beyin omurilik sıvısı çalışmaları, antikor titre farklılığı araştırılması, özgül antijen araştırılması önem taşıyabilirken, klinik anlamlı bir bulgu olmaksızın, rutin tarama amacıyla yapılması faydasız bir işlem olarak görülmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma öncesi Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (protokol no: 2017/1134).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkısı

Konsept: N.K., A.Ş., **Dizayn:** N.K., A.Ş., U.O.A., **Veri Toplama veya İşleme:** N.K., A.Ş., **Analiz veya Yorumlama:** N.K., A.Ş., B.K., **Literatür Arama:** N.K., A.Ş., **Yazan:** N.K., A.Ş.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci* 2001;22:117-139.
- Pons-Estel GJ, Alarcon GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39:257-268.
- Castro C, Gourley M. Diagnostic testing and interpretation of tests for autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S238-S247.
- Waits JB. Rational use of laboratory testing in the initial evaluation of soft tissue and joint complaints. *Prim Care - Clin Off Pract* 2010;37:673-689.
- Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Solomon DH, Homburger HA. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. *American College of Pathologists. Arch Pathol Lab Med* 2000;124:71-81.
- McGhee JL, Kickingbird LM, Jarvis JN. Clinical utility of antinuclear antibody tests in children. *BMC Pediatr* 2004;4:13.
- Tourbah A, Clapin A, Gout O, et al. Systemic autoimmune features and multiple sclerosis: a 5-year follow-up study. *Arch Neurol* 1998;55:517-521.
- Collard RC, Koehler RP, Mattson DH. Frequency and significance of antinuclear antibodies in multiple sclerosis. *Neurology* 1997;49:857-861.
- Tobón GJ, Pers JO, Cañas CA, et al. Are autoimmune diseases predictable? *Autoimmun Rev* 2012;11:259-266.
- Kakalacheva K, Münz C, Lünemann JD. Viral triggers of multiple sclerosis. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* 2011;1812:132-140.
- Küçükali Cİ, Kürtüncü M, Çoban A, Çebi M, Tüzün E. Epigenetics of multiple sclerosis: an updated review. *Neuromolecular Med* 2015;17:83-96.

12. Sotelo J. On the viral hypothesis of multiple sclerosis: Participation of varicella-zoster virus. *J Neurol Sci* 2007;262:113-116.
13. Perron H, Bernard C, Bertrand JB, Lang AB, Popa I, Sanhadji K, Portoukalian J. Endogenous retroviral genes, Herpesviruses and gender in Multiple Sclerosis. *J Neurol Sci* 2009;286:65-72.
14. Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: Geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmun Rev* 2010;9:A387-A394.
15. Pohl D. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2009;286:62-64.
16. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection. *Ann Neurol* 2007;61:288-299.
17. Hassani A, Corboy JR, Al-Salam S, Khan G. Epstein-Barr virus is present in the brain of most cases of multiple sclerosis and may engage more than just B cells. *PLoS One* 2018;13:e0192109.
18. Langer-Gould A, Wu J, Lucas R, et al. Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and multiple sclerosis susceptibility: A multiethnic study. *Neurology* 2017;89:1330-1337.
19. Karampoor S, Zahednasab H, Ramagopalan S, et al. Cytomegalovirus and varicella zoster virus seropositivity of Iranian patients with multiple sclerosis: A population-based study. *J Neuroimmunol* 2017;309:4-6.
20. Sundqvist E, Bergstrom T, Daialhosein H, et al. Cytomegalovirus seropositivity is negatively associated with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014;20:165-173.
21. Yoon CW, Park H-K, Rha J-H. Yield of Screening Tests for Systemic Vasculitis in Young Adults with Ischemic Stroke. *Eur Neurol* 2019;245-248.
22. Nagel MA, Mahalingam R, Cohrs RJ, Gilden D. Virus vasculopathy and stroke: an under-recognized cause and treatment target. *Infect Disord Drug Targets* 2010;10:105-111.
23. Nagel MA, Jones D, Wyborny A. Varicella zoster virus vasculopathy: The expanding clinical spectrum and pathogenesis. *J Neuroimmunol* 2017;308:112-117.
24. Minassian C, Thomas SL, Smeeth L, et al. Acute Cardiovascular Events after Herpes Zoster: A Self-Controlled Case Series Analysis in Vaccinated and Unvaccinated Older Residents of the United States. *PLoS Med* 2015;12:1-15.
25. Sundström K, Weibull CE, Söderberg-Löfdal K, et al. Incidence of herpes zoster and associated events including stroke-a population-based cohort study. *BMC Infect Dis* 2015;15:1-10.
26. Choi SH, Kim BJ, Woo JH, et al. Risk of stroke and transient ischaemic attack after herpes zoster. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:542-548.
27. Lioger B, Debais S, Lauvin MA, et al. Anticardiolipin antibodies-associated stroke in primary CMV infection. *Eur J Neurol* 2013;20.
28. Adam E, Probstfield JL, Burek J, et al. High Levels of Cytomegalovirus Antibody in Patients Requiring Vascular Surgery for Atherosclerosis. *Lancet* 1987;330:291-293.
29. Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ, Wang F. Prospective study of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and the risk of future myocardial infarction and stroke. *Circulation* 98:2796-2799.
30. Spyridopoulos I, Martin-Ruiz C, Hilkens C, et al. CMV seropositivity and T-cell senescence predict increased cardiovascular mortality in octogenarians: Results from the Newcastle 85+ study. *Aging Cell* 2016;15:389-392.
31. Zis P, Stritsou P, Angelidakis P, Tavernarakis A. Herpes Simplex Virus Type 2 Encephalitis as a Cause of Ischemic Stroke: Case Report and Systematic Review of the Literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016;25:335-339.